



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 68

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Scopus и EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год.

Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины.

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436

от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: redaksiya@pedklin.ru

<http://www.ped-perinatology.ru>

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Рукоп

Национальный цифровой ресурс

Индекс: 485861

Урал-Пресс

Электронный каталог

Индекс: 43516

Полные тексты на платформе

НЭБ — <https://elibrary.ru>

В электронной базе EastView —

<https://shop.eastview.com>

На сайте журнала —

<https://www.ped-perinatology.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., советник ректора ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., заместитель директора ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Научный редактор

Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саратов, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Крапивкин А.И. д.м.н., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Морозов Д.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Морозов С.Л. к.м.н., г. Москва, Россия
Николаева Е.А. д.м.н., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Ю. д.м.н., г. Тверь, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитонов Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Байко С. В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Вольнец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Вяжкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гнусев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Доброванов А.Е. д.м.н., г. Братислава, Словакия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Зоркин С.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия

Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Маявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Переновская П.И. проф., г. София, Болгария
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 68

(VOПРОSY OKHRANY MATERINSTVA I DETSTVA /
PROBLEMS OF MATERNITY AND CHILD CARE)

3.2023

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Scopus and EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Aleksander D. Tsaregorodtsev, MD, PhD, Prof., Advisor to the Rector, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Deputy Director of Academician Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Executive Secretary

Vladimir S. Sukhorukov, MD, PhD, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Center of Neurology, Moscow

Science Editor

Rukijat A. Ildarova, MD, PhD, senior researcher in the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, pediatric cardiologist, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia
Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia
Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Kobrin B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia

Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov S.L., MD, PhD, Moscow, Russia
Nikolaeva E.A., MD, PhD, Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Rykov M.Y., MD, PhD, Tver, Russia
Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Bayko S.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Volynets G.V., MD, PhD, Moscow, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Dobrovanov O.E., MD, PhD, Bratislava, Slovakia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark
Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine. At a reprint of materials the reference to the journal is required. Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013, ISSN 1027-4065.

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

The magazine is available in electronic form!

Subscription to an electronic publication:

Rukont

National Digital Resource

Index: 485861

Ural-Press

Electronic catalog

Index: 43516

Full texts on the NEB

platform – <https://elibrary.ru>

In the East View electronic database –

<https://shop.eastview.com>

On the magazine's website –

<https://www.ped-perinatology.ru>

ПЕРЕДОВАЯ

Ильдарова Р.А., Школьников М.А.

Симпатическая денервация — перспективный метод лечения желудочковых тахикардий у детей

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Амирян М.А.

Тубулопатии с гипокалиемическим алкалозом: синдромы Барттера (Bartter) и HELIX у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Омарова Х.М., Омарова Р.Г., Османова М.А., Магомедова З.И., Казакбиева Д.А., Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х.

Состояние здоровья детей, рожденных от беременных с вращением плаценты.

Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Куфтина Л.А., Воинова В.Ю.

Анализ вариабельности клинических проявлений у детей с синдромом Марфана.

Трусова О.В., Мизерницкий Ю.Л., Трофимов В.И., Камаев А.В., Платонова Н.Б.

Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на качество жизни при бронхиальной астме у детей

Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Генне Н.А.

Диагностическое значение структур межклеточного матрикса при бронхиальной астме у детей

Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г.

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на кишечную микробиоту у детей с хроническими заболеваниями печени

Кожоназарова Г.К.

Ранговая значимость факторов риска при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны у детей

Андреева Э.Ф., Дюг И.В., Горячева Л.Г., Савенкова Н.Д.

Синдром портальной гипертензии у детей с аутосом-но-рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени

Морозов С.Л., Длин В.В., Воинова В.Ю., Смирнова А.В., Пирузиева О.Р.

Эпигенетические маркеры репарации подоцитов у детей с первичным нефротическим синдромом

Букреева Е.А., Соколов П.Л., Крапивкин А.И., Сергеев Е.Ю., Лайшева О.А.

Особенности динамики показателей двигательных функций на фоне физической реабилитации у детей раннего возраста с эпилепсией и двигательными нарушениями

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Леонтьева И.В., Исаева Ю.С., Миклашевич И.М., Термосесов С.А.

Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при поздней форме болезни Помпе

FRONT-RANK

5 Ildarova R.A., Shkolnikova M.A.

Sympathetic denervation — a promising method for treatment of ventricular tachyarrhythmia in children

LITERATURE REVIEWS

12 Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D., Amiryan M.A.

Tubulopathies with hypokalemic alkalosis: Bartter and HELIX syndromes in children

ORIGINAL ARTICLES

21 Omarova Kh.M., Omarova R.G., Osmanova M.A., Magomedova Z.I., Kazakbieva D.A., Khashaeva T.Kh.-M., Magomedova I.Kh.

Health status of children born from pregnant women with placenta accreta.

27 Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Gritsevskaya D.Yu., Putintsev A.N., Nikolsky D.A., Kuftina L.A., Voinova V.Yu.

Analysis of variability of clinical manifestations in children with Marfan syndrome

32 Trusova O.V., Mizernitskiy Yu.L., Trofimov V.I., Kamaev A.V., Platonova N.B.

The impact of allergen-specific immunotherapy with house dust mite allergens on the quality of life in children with bronchial asthma

41 Stroykova T.R., Bashkina O.A., Geppe N.A.

Diagnostic significance of the extracellular matrix structures in bronchial asthma in children

46 Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Potapov A.S., Dudurich V.V., Danilov L.G.

Effect of ursodeoxycholic acid on the intestinal microbiota in children with chronic liver disease

55 Kozhonazarova G.K.

Ranking significance of risk factors in erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in children

61 Andreeva E.F., Dyug I.V., Goryacheva L.G., Savenkova N.D.

Portal hypertension syndrome in children with autosomal recessive polycystic kidney disease with liver cysts and hepatic fibrosis

68 Morozov S.L., Dlin V.V., Voinova V.Yu., Smirnova A.V., Piruzieva O.R.

Epigenetic markers of podocyte repair in children with primary nephrotic syndrome

77 Bukreeva E.A., Sokolov P.L., Krapivkin A.I., Sergeenko E.Yu., Laysheva O.A.

Dynamics of indicators of motor functions on the background of physical rehabilitation in children of early age with epilepsy and motor disorders

CLINICAL CASES

83 Leontieva I.V., Isaeva Yu.S., Miklashevich I.M., Thermosov S.A.

Cardiovascular system damage in the late-onset Pompe disease

ОБМЕН ОПЫТОМ

Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николаева Е.А., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю., Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г.

Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями.

Маковецкая Г.А., Порецкова Г.Ю., Мазур Л.И., Седашкина О.А., Барин В.Н., Решетова С.Н.

Ребенок с впервые выявленным заболеванием почек и его семья: определение факторов прогрессирования болезни и особенности нефропротекции

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Плахута Т.Г.

Гемофилия у детей — современные парадигмы лечения и профилактики

Иванов А.А., Есакова Н.В., Зимин С.Б., Горев В.В., Пампура А.Н.

Пищевая аллергия и анафилаксия на грецкий орех

EXPERIENCE EXCHANGE

92 Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Nikolaeva E.A., Nikolsky D.A., Razzhivaikin A.Yu., Gritsevskaya D.Yu., Kuramagomedova R.G.

Information and analytical platform “Digital Phenotype” to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases.

99 Makovetskaya G.A., Poretskova G.Yu., Mazur L.I., Sedashkina O.A., Barinov V.N., Reshetova S.N.

A child with newly diagnosed kidney disease and his family: determination of early factors of disease progression and features of nephroprotection

FOR THE PRACTITIONER

107 Grigoriev K.I., Kharitonova L.A., Plakhuta T.G.

Hemophilia in children — modern paradigms for treatment and prevention

117 Ivanov A.A., Esakova N.V., Zimin S.B., Gorev V.V., Pampura A.N.

Food allergy and anaphylaxis to walnut

Симпатическая денервация — перспективный метод лечения желудочковых тахикардий у детей

Р.А. Ильдарова, М.А. Школьников

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Sympathetic denervation — a promising method for treatment of ventricular tachyarrhythmia in children

R.A. Ildarova, M.A. Shkolnikova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Желудочковая тахикардия — редкое, но потенциально угрожающее жизни нарушение ритма сердца. Высоким риском внезапной сердечной смерти сопровождается желудочковая тахикардия на фоне структурной патологии миокарда и у больных с сердечными каналопатиями. Распределение больных по группам в зависимости от риска развития опасной для жизни аритмии определяет выбор метода лечения.

Левосторонняя симпатэктомия — это хирургический метод лечения, направленный на предотвращение приступов желудочковой тахикардии. Антиаритмический эффект левосторонней симпатической денервации доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В настоящее время методика симпатической денервации заключается в видеоассистированной симпатэктомии торакоскопическим доступом, что делает процедуру безопасной и эффективной. Применяется левосторонняя симпатэктомия для лечения больных с желудочковой тахикардией, рецидивирующей на фоне адекватной медикаментозной терапии. Авторы рекомендуют применять левостороннюю симпатэктомию при тех вариантах каналопатий, при которых стресс служит основным доказанным провоцирующим фактором желудочковой тахикардии.

Ключевые слова: дети, желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть, левосторонняя симпатэктомия, антиадренергическая терапия.

Для цитирования: Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Симпатическая денервация — перспективный метод лечения желудочковых тахикардий у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 5–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-5-11

Ventricular tachycardia is a rare but potentially life-threatening arrhythmia. Ventricular tachycardia in patients with structural pathology and cardiac channelopathies is associated with the highest risk of sudden cardiac death. The stratification of patients depending on the risk of developing a life-threatening arrhythmia determines the choice of treatment method. Left cardiac sympathetic denervation is a surgical method of treatment aimed at preventing attacks of ventricular tachycardia. The antiarrhythmic effect of sympathetic denervation has been proven in both experimental and clinical studies. Currently, the technique of left cardiac sympathetic denervation consists of a video-assisted sympathectomy by thoracoscopic access, which makes the procedure safe and effective. Left cardiac sympathectomy is used in the treatment of patients with recurrent ventricular tachycardia despite adequate medical therapy. The authors recommend the use of left cardiac sympathectomy in those types of channelopathies, in which stress is the main proven provoking factor of ventricular tachycardia.

Key words: children, ventricular tachycardia, sudden cardiac death, left cardiac sympathectomy, anti-adrenergic therapy.

For citation: Ildarova R.A., Shkolnikova M.A. Sympathetic denervation — a promising method for treatment of ventricular tachyarrhythmia in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(3): 5–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-5-11

Желудочковая тахикардия — нарушение ритма сердца, которое относительно редко встречается в детском возрасте, но является потенциально угрожающим жизни в связи с риском развития внезапной остановки кровообращения и внезапной сердечной смерти. Желудочковая тахикардия может быть проявлением врожденного или приобретенного структурного поражения миокарда желудочков, а также

регистрируется у детей со структурно нормальным сердцем в отсутствие очевидных патоморфологических причин, так называемая идиопатическая желудочковая тахикардия [1, 2]. Важную проблему педиатрии, в частности детской кардиологии, представляет оценка риска внезапной сердечной смерти у ребенка с желудочковой тахикардией, возникшей как на фоне, так и в отсутствие структурной патологии миокарда. Непосредственным механизмом внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти в большинстве случаев служит фибрилляция желудочков.

Данных о распространенности устойчивой желудочковой тахикардии на фоне структурно нормального сердца у детей недостаточно в виду отсутствия эпидемиологических и популяционных исследований нарушений ритма в этой возрастной группе. Скрининговые электрокардиографические исследо-

© Ильдарова Р.А., Школьников М.А., 2023

Адрес для корреспонденции: Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-1780-3518 e-mail: ildarova@pedklin.ru

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., гл. внештатный специалист-детский кардиолог Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7115-0186 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

вания проводились преимущественно среди школьников. Так, в работе японских исследователей установлено, что эпизоды устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии регистрировалась у 0,2–0,8 на 10 тыс. детей [3]. А. Roggen и соавт. [4] оценивают распространенность устойчивой желудочковой тахикардии как 1,1 на 100 тыс. детей. В 50% случаев желудочковая тахикардия развивалась на фоне структурно нормального сердца и ассоциировалась с благоприятным прогнозом. В остальных случаях пароксизмы желудочковой тахикардии были проявлением генетически детерминированных заболеваний сердца, что и определило прогноз у пациентов; именно в этой группе были документированы летальные исходы. Таким образом, наследственные синдромы, фенотипически проявляющиеся желудочковыми аритмиями, играют особую роль с точки зрения риска внезапной сердечной смерти у детей.

Существуют две основные группы наследственных заболеваний сердца, при которых высокий риск внезапной сердечной смерти обусловлен пароксизмальной желудочковой тахикардией: кардиомиопатии и сердечные каналопатии, или первичные электрические заболевания сердца.

Распределение больных по группам в зависимости от риска развития опасной для жизни аритмии определяет выбор метода лечения. На характер течения наследственных желудочковых аритмий влияют многие факторы, в том числе морфофункциональные. Это диктует необходимость регулярного мониторинга факторов и маркеров риска с учетом периодов развития ребенка и особенно в пубертатном периоде, когда аритмические события манифестируют впервые или приобретают более тяжелое течение. Подход, основанный на выделении групп риска внезапной сердечной смерти и мониторинге индивидуальных факторов риска, должен существенно повысить эффективность профилактики внезапной сердечной смерти.

Уже в первых описаниях угрожающих жизни эпизодах аритмии у больных с наследственными заболеваниями сердца был отмечен характерный провоцирующий фактор — физический или эмоциональный стресс, что определило основной метод медикаментозной терапии бета-адреноблокаторам. В настоящее время эффективность препаратов этой группы убедительно доказана в многоцентровых исследованиях. В связи с этим в соответствии с международными и отечественными рекомендациями препараты этой группы составляют первую линию терапии у пациентов с желудочковыми аритмиями и высоким риском внезапной сердечной смерти. У пациентов с кардиомиопатиями и больных с тяжелыми формами каналопатий антиаритмическая терапия недостаточно эффективна, возможны рецидивы желудочковой тахикардии на фоне приема адекватный доз бета-адреноблокаторов. В этих случаях методом

профилактики внезапной сердечной смерти служит имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора продлевает жизнь ребенка из группы риска и служит краеугольным камнем профилактики внезапной сердечной смерти [5]. Тем не менее серьезную проблему, особенно в детском возрасте, представляют мотивированные срабатывания, т.е. эпизоды нанесения разряда кардиовертером-дефибриллятором в ответ на возникшую у больного желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков для ее купирования. Так, в эру имплантируемых дефибрилляторов кардиологи столкнулись с проблемой электрического шторма, когда у больного в течение 24 ч документируют три и более эпизодов желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, повлекшие за собой мотивированное срабатывание [6, 7]. Электрический шторм отражает неблагоприятный прогноз основного заболевания и высокий риск летального исхода [8, 9]. Множественные мотивированные срабатывания снижают качество жизни больных, у детей развивают психологические проблемы, страх смерти. Физическая боль от срабатываний дефибриллятора и эмоциональный стресс у больных со стресс-индуцируемой желудочковой тахикардией усугубляют электрическую нестабильность и рецидивы эпизодов аритмии.

Таким образом, по мере накопления опыта лечения детей с угрожающими жизни желудочковыми аритмиями в кардиологическом педиатрическом сообществе сформировался запрос на дополнительный к антиаритмической терапии инструмент контроля ритма сердца. Симпатическая денервация и, в частности, удаление левого звездчатого ганглия, была теоретически обоснована и успешно внедрена в начале нулевых годов XXI века в качестве метода терапии именно для детей с наиболее тяжелыми формами желудочковых тахикардий, в том числе резистентных к медикаментозной терапии [10–12]. В настоящее время левосторонняя симпатэктомия применяется при лечении больных с такими сердечными каналопатиями, как синдром удлиненного интервала $Q-T$ и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, при которых бета-адреноблокаторы недостаточно эффективны или противопоказаны [5, 13].

Симпатическая иннервация сердца

Вегетативная нервная система регулирует деятельность сердца, при этом симпатический и парасимпатический отделы оказывают противоположное влияние. Регуляция осуществляется на уровнях внутри- и внесердечных ганглиев, спинного и головного мозга. Преганглионарные эфферентные нейроны симпатической нервной системы, иннервирующие миокард, расположены в сером веществе 5–6 верхних грудных сегментов спинного мозга. Их аксоны формируют преганглионарные волокна и заканчива-

ются в симпатическом стволе на уровне от VII шейного до IV грудного позвонков и включают средние шейные ганглии, звездчатый (шейно-грудной ганглий) и I–IV грудные ганглии. Последний шейный (CV_{III}) и первый грудной (Th_I) ганглии справа и слева сливаются, формируя правый и левый звездчатые ганглии. В этих ганглиях находятся постганглионарные нейроны и происходит синаптическая передача от пре- к постганглионарным волокнам посредством нейромедиатора ацетилхолина, который активирует никотиновый ацетилхолиновый рецептор на мембране постганглионарного нейрона. Далее от постганглионарных волокон на мембрану кардиомиоцитов синаптическая передача осуществляется посредством нейромедиатора норадреналина через бета-адренорецепторы в кардиомиоцитах. Активация постганглионарных симпатических нейронов оказывает положительный хроно- и инотропный эффекты.

Синусовый и атриовентрикулярный узлы, расположенные в предсердиях сердца, иннервируются преимущественно парасимпатическими волокнами, тогда как миокард желудочков находится под влиянием симпатической нервной системы. В здоровом сердце симпатическая стимуляция способствует укорочению потенциала действия и снижает трансмембранную дисперсию процесса реполяризации миокарда. В условиях патологически измененного миокарда при кардиомиопатии или сердечной каналопатии именно симпатическая стимуляция провоцирует развитие желудочковой тахикардии [14]. Проаритмический эффект повышенного симпатического тонуса и кардиопротективный эффект повышенных парасимпатических влияний были отмечены впервые у больных со стенокардией или инфарктом миокарда на фоне ишемической болезни сердца в начале XX века. Тогда же была выполнена первая симпатэктомия для профилактики рецидива желудочковой тахикардии у больного, перенесшего инфаркт миокарда. В дальнейшем в экспериментах со стимуляцией звездчатого ганглия было продемонстрировано снижение порога фибрилляции желудочков, особенно выраженное в условиях ишемизированного миокарда. Кроме того, при исследовании тканей сердца у пациентов, перенесших фибрилляцию желудочков, отмечалась повышенная плотность симпатических нервных окончаний на границе нормального миокарда и зоны рубцовых изменений [15].

Высвобождение норадреналина при симпатической стимуляции крайне негетерогенный процесс, что приводит к увеличению степени дисперсии потенциала действия кардиомиоцитов и создает условия для развития желудочковой тахикардии по механизму re-entry [16]. Кроме того, стимуляция бета-адренорецепторов способствует увеличению амплитуды ранних и поздних постдеполяризаций.

Это провоцирует развитие желудочковой тахикардии по механизму триггерной активности у пациентов с самыми распространенными в детском возрасте сердечными каналопатиями — синдромом удлиненного интервала QT и катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией [17]. Таким образом, активация симпатической нервной системы приводит к снижению порога фибрилляции желудочков как при органическом поражении миокарда, так и при структурно нормальном сердце.

Этапы внедрения левосторонней симпатэктомии в кардиологическую клиническую практику

Впервые опыт симпатэктомии был опубликован в 1920 г. У пациента со стенокардией и желудочковой тахикардией с помощью этого метода лечения удалось успешно справиться со стенокардией, купировав болевой синдром, и предупредить рецидивы желудочковой тахикардии [10]. В 1960-е годы удаление, в том числе двустороннее, звездчатых ганглиев и/или верхних грудных симпатических ганглиев успешно применялось у пациентов с резистентной к антиаритмическим препаратам желудочковой тахикардией [18, 19].

На основании теории, согласно которой симпатический дисбаланс служит патофизиологическим механизмом развития желудочковой тахикардии, при синдроме удлиненного интервала Q–T была предложена медикаментозная терапия бета-адреноблокаторами, которая по настоящее время остается базисной для этих больных. Однако почти у 30% из них на фоне терапии сохраняются рецидивы синкопе на фоне терапии, а у 10% больных развивается внезапная остановка кровообращения или внезапная сердечная смерть. Кроме того, некоторые больные имеют непереносимость или противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов, а единичные больные демонстрируют низкую приверженность к медикаментозной терапии, что особенно актуально для подросткового возраста. Во всех этих случаях было предложено усилить антиадренергическую терапию с помощью левосторонней симпатэктомии.

Первые клинические случаи с описанием левосторонней симпатэктомии у больных с синдромом удлиненного интервала Q–T были опубликованы в 70-х годах прошлого века [11]. В 1991 г. P.J. Schwartz и соавт. [20] проанализировали эффективность левосторонней симпатэктомии в группе из 85 больных, средний возраст которых составил 20±13 лет. Процедура проводилась тремя способами: удаляли либо полностью левый звездчатый ганглий, либо левый звездчатый ганглий вместе с первым четвертым или пятым грудными ганглиями, либо нижнюю половину звездчатого ганглия в сочетании грудными ганглиями. Последний вариант был наиболее предпочтителен, так как обеспечивал адекватную денервацию. В то же время при этом значительно снижался риск развития

такого последствия от процедуры, как синдром Горнера, который возникает при повреждении верхней части звездчатого ганглия и проявляется триадой симптомов (птоз, миоз, энофтальм). У 53% больных после операции желудочковая тахикардия не рецидивировала, достоверно сокращалась продолжительность интервала $Q-T$, у 11% больных — до нормы. Таким образом, на группе больных с тяжелым течением заболевания (частые рецидивы синкопе на фоне терапии бета-адреноблокатором) был продемонстрирован положительный эффект левосторонней симпатэктомии в виде достоверного сокращения числа эпизодов аритмии. Спустя 13 лет та же группа авторов описала результат наблюдения 147 больных, из которых 33% были генетически обследованы. Вновь было убедительно продемонстрировано снижение не только частоты развития синкопальных состояний у больных на 91%, но и эпизодов внезапной остановки кровообращения и числа мотивированных срабатываний у больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором на 95% [21]. Среди генотипированных больных наиболее эффективна симпатэктомия была при I и III молекулярно-генетических вариантах синдрома удлиненного интервала $Q-T$, но относительно небольшое число наблюдений не позволило сделать однозначный вывод о терапевтическом потенциале симпатэктомии при других генетических вариантах заболевания.

Возможность контролировать желудочковые аритмии с помощью симпатической денервации у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией была первоначально продемонстрирована на примере 3 пациентов молодого возраста, у которых желудочковая тахикардия регистрировалась при стресс-тесте несмотря на адекватную терапию бета-адреноблокаторами [22]. В 2015 г. были проанализированы данные 63 больных с катехоламинергической желудочковой тахикардией из разных стран, в том числе из РФ, которым симпатэктомия была выполнена в возрасте от 11 до 17 лет (средний возраст на период операции составил 15 лет). В этом исследовании было показано, что левосторонняя симпатэктомия не только значительно снижает частоту развития эпизодов аритмии, но и улучшает качество жизни. Это крайне важный аспект в ведении подростков с рецидивирующими потенциально летальными приступами, так как такие подростки испытывают страх смерти и их эмоциональное состояние усугубляет тяжесть течения заболевания.

Таким образом, первоначально антифибрилляторный эффект симпатической денервации продемонстрирован у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда. Затем публикации клинических случаев и описание групп из десятков пациентов с сердечными каналапатиями подтвердили эффек-

тивность левосторонней симпатэктомии в профилактике рецидивов желудочковой тахикардии.

Левосторонняя симпатэктомия: современные подходы и область применения

Симпатическая блокада оказывает направленный антиаритмический эффект, удлиняя рефрактерный период желудочков, повышая порог фибрилляции желудочков сердца и предотвращая триггерную активность. При этом не снижаются частота сердечных сокращений и систолическая функция миокарда. Блокада осуществляется на преганглионарном уровне, поэтому иннервация со временем не восстанавливается и достигается продолжительный эффект.

Метод проведения левосторонней симпатэктомии со временем изменился. Ограничения первоначального подхода заключались в том, что удаляли неопределенное число ганглиев, из-за чего не удавалось после первой же процедуры достичь устойчивого эффекта, и некоторым пациентам пришлось подвергнуться второй и третьей операции. В настоящее время показано, что устойчивый эффект достигается в результате одномоментного удаления нижней половины звездчатого ганглия и 1–4 грудных симпатических ганглиев. Решение о правосторонней симпатэктомии может быть принято дополнительно для достижения большего терапевтического эффекта после оценки результата левосторонней симпатэктомии. По данным специализированных аритмологических центров, имеющих наибольший опыт симпатэктомии у больных с сердечными каналапатиями, двусторонняя симпатическая денервация проводилась в единичных случаях пациентам молодого возраста и всегда ей предшествовала левосторонняя симпатэктомия. По мере накопления наблюдений будет проведен анализ отдаленных результатов двусторонней симпатэктомии в терапии желудочковой тахикардии и сформулированы показания к ее применению.

Доступ к ганглиям первоначально осуществлялся через надключичный разрез, в связи с чем был риск повреждения надключичной артерии. Надключичный доступ не позволял в полной мере визуализировать зону интереса. При гистологическом исследовании удаленных тканей в послеоперационном периоде в некоторых случаях не обнаруживалось нервных волокон либо при повторной операции обнаруживалось неполное удаление грудных ганглиев, что объясняло недостаточную эффективность операции.

Методика видеоассистированной торакоскопической симпатэктомии была отработана, широко применяется и продемонстрировала свою безопасность у пациентов с гипергидрозом. Торакоскопический доступ позволяет хорошо визуализировать цепочку ганглиев и провести денервацию в полном объеме за короткий промежуток времени. В 2000 г. P.R. Reardon и соавт. [23] представили опыт успешно проведенной видеоассистированной торакоскопи-

ческой симпатэктомии 6-летней девочке, а в 2003 г. J. Li и соавт. [12] опубликовали свой положительный опыт уже применительно к 4 больным с синдромом удлиненного интервала $Q-T$ и рецидивирующими синкопальными состояниями. Интра- и послеоперационных осложнений у пациентов не было.

В дальнейшем в публикациях, посвященных видеоассистированной торакоскопической симпатэктомии, также отмечалась низкая частота развития хирургических осложнений, что свидетельствует о безопасности данного подхода [24, 25]. В послеоперационном периоде у пациентов при осмотре отмечается более теплая и сухая левая ладонь по сравнению с правой вследствие прерывания симпатических волокон, в единичных случаях отмечается асимметричное покраснение тела после физической нагрузки или пребывания на морозе. Благодаря частичной резекции звездчатого ганглия синдром Горнера не развивается, лишь у 3–4% пациентов отмечается незначительный птоз левого века.

В международных консенсусах и рекомендациях по профилактике внезапной сердечной смерти до 2015 г. левосторонняя симпатэктомия относилась к Па классу рекомендаций и могла рассматриваться в качестве дополнительного этапа терапии для больных с синдромом удлиненного интервала $Q-T$ и катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией с рецидивирующими синкопе или мотивированными срабатываниями на фоне адекватной терапии бета-адреноблокатором. К 2017 г. накопилось достаточное число публикаций о высокой эффективности и безопасности этого метода лечения, что послужило основанием для повышения класса рекомендаций до I [5]. Тогда же впервые упоминалось о возможности применения левосторонней симпатэктомии в качестве альтернативы имплантации кардиовертера-дефибрилятора (II класс рекомендаций) у больных с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью бета-адреноблокаторов. T. Niaz и соавт. [24] проанализировали характер течения синдрома удлиненного интервала $Q-T$ у 204 больных после левосторонней симпатэктомии, в том числе у 64 больных с плохой переносимостью бета-адреноблокаторов в качестве монотерапии. За период наблюдения, составивший в среднем 3 года, только у 3 пациентов развилась желудочковая тахикардия, в то время как у 93% симптомов аритмии не наблюдалось до окончания исследования в течение 8 лет после операции. Учитывая, что рецидивы эпизодов аритмии у пациентов детского возраста нередко возникали на фоне пропуска в приеме бета-адреноблокатора и низкой приверженности к антиаритмической терапии в подростковом возрасте, левосторонняя симпатэктомия может рассматриваться как альтернативный эффективный и безопасный метод антиадренергической терапии у больных данной категории.

Опыт применения левосторонней и двусторонней симпатэктомии в терапии резистентных желудочковых тахикардий у больных со структурными заболеваниями сердца, включая кардиомиопатии и миокардиты, или с идиопатической фибрилляцией желудочков ограничен единичными наблюдениями [13, 25]. В исследования включались традиционно пациенты с тяжелым течением заболевания, характеризовавшимся высокой частотой рецидивов желудочковой тахикардии. Тем не менее у большинства больных удалось добиться полной ремиссии, а в остальных случаях количество рецидивов и мотивированных срабатываний дефибрилятора достоверно снижалось. Несмотря на небольшое число наблюдений, полученные результаты выглядят многообещающе и симпатическую денервацию следует учитывать в качестве терапевтического ресурса при лечении пациентов с рефрактерными злокачественными желудочковыми тахикардиями у детей со структурной патологией сердца.

Заключение

Современные клинические рекомендации по предупреждению внезапной сердечной смерти и желудочковых тахикардий констатируют необходимость применения левосторонней симпатэктомии у больных с синдромом удлиненного интервала $Q-T$ и катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией с рецидивами аритмий, несмотря на адекватную медикаментозную терапию. Современное понимание механизмов желудочковой тахикардии при различных молекулярно-генетических вариантах каналопатий мотивирует нас на расширение показаний к применению данного метода лечения не только в качестве симптоматической, как он применяется сейчас, но и патогенетической терапии. В большинстве случаев к левосторонней симпатэктомии прибегали при частых рецидивах желудочковой тахикардии, резистентных к медикаментозной терапии. При этом отмечалось статистически значимое снижение частоты развития эпизодов аритмии, а у ряда больных удалось добиться полной ремиссии. Однако у небольшого числа пациентов сохранялись приступы угрожающей жизни аритмии, в том числе с исходом во внезапную остановку кровообращения и внезапную сердечную смерть. Клинический опыт свидетельствует, что своевременное начало антиаритмической терапии отодвигает возраст манифестации угрожающих жизни аритмий у больных с тяжелыми формами заболевания и способствует тому, чтобы бессимптомное до начала терапии течение заболевания оставалось таковым. Соответственно более агрессивная антиадренергическая терапия у больных из группы высокого риска целесообразна еще до манифестации развернутой клинической картины.

В настоящее время на основании накопленного клинического опыта предлагается шире применять левостороннюю симпатэктомию при определенных генетических вариантах каналопатий, таких как молекулярно-генетический вариант синдрома удлиненного интервала $Q-T$ или катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, при которых стресс служит основным доказанным провоцирующим фактором желудочковой тахикардии. Кроме того, с внедрением электрокардиографического скрининга в детской

популяции и увеличения знаний педиатров, неонатологов, детских кардиологов и неврологов о сердечных каналопатиях будет увеличиваться число пациентов раннего возраста из группы высокого риска, у которых имплантация кардиовертера-дефибриллятора технически сложна и сопровождается частыми осложнениями. В таких случаях левосторонняя симпатэктомия особенно необходима, так как может стать альтернативой имплантации кардиовертера — дефибриллятора, либо позволит существенно сдвинуть сроки.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Школьников М.А., Ильдарова Р.А. Современные подходы к лечению наследственных жизнеугрожающих аритмий у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2018; 97(3): 133–141. [Shkolnikova M.A., Ildarova R.A. Modern approaches to hereditary life-threatening arrhythmias treatment in children. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo* 2018; 97(3): 133–141. (in Russ.)]
2. Леонтьева И.В., Макарова В.А., Термосесов С.А. Синкопальные состояния у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(6): 57–65. [Leontyeva I.V., Makarova V.A., Termosov S.A. Syncope in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2014; 59(6): 57–65. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2014–59–6–35–49
3. Iwamoto M., Niimura I., Shibata T., Yasui K., Takigiku K., Nishizawa T. et al. Long-term course and clinical characteristics of ventricular tachycardia detected in children by school-based heart disease screening. *Circ J* 2005; 69(3): 273–276. DOI: 10.1253/circj.69.273. PMID: 15731530
4. Roggen A., Pavlovic M., Pfammatter J.P. Frequency of spontaneous ventricular tachycardia in a pediatric population. *Am J Cardiol* 2008; 101(6): 852–854. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.047
5. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43(40): 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
6. Hohnloser S.H., Al-Khalidi H.R., Pratt C.M., Brum J.M., Tatla D.S., Tchou P., Dorian P.; Shock Inhibition Evaluation with Azimide (SHIELD) Investigators. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J* 2006; 27(24): 3027–3032. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl276
7. Sagone A. Electrical Storm: Incidence, Prognosis and Therapy. *J Atr Fibrillation* 2015; 8(4): 1150. DOI: 10.4022/jafib.1150
8. Proietti R., Labos C., Davis M., Thanassoulis G., Santangeli P., Russo V. et al. A systematic review and meta-analysis of the association between implantable cardioverter-defibrillator shocks and long-term mortality. *Can J Cardiol* 2015; 31(3): 270–277. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.11.023
9. Germano J.J., Reynolds M., Essebag V., Josephson M.E. Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: is device therapy proarrhythmic? *Am J Cardiol* 2006; 97(8): 1255–1261. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.048
10. Jonesco T. Traitement chirurgical de l'angine de poitrine par la résection du sympathique cervico-thoracique. *Bull Acad de Med* 1920; 84: 93.
11. Moss A.J., McDonald J. Unilateral cervicothoracic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285: 903–904. DOI: 10.1056/NEJM197110142851607
12. Li J., Wang L., Wang J. Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for congenital long QT syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26(4 Pt 1): 870–873. DOI: 10.1046/j.1460–9592.2003.t01–1–00152.x
13. Vaseghi M., Barwad P., Malavassi Corrales F.J., Tandri H., Mathuria N., Shah R. et al. Cardiac Sympathetic Denervation for Refractory Ventricular Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(25): 3070–3080. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.035
14. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res* 2014; 114(6): 1004–1021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549
15. Cao J.M., Fishbein M.C., Han J.B., Lai W.W., Lai A.C., Wu T.J. et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 2000; 101(16): 1960–1969. DOI: 10.1161/01.cir.101.16.1960
16. Dusi V., De Ferrari G.M., Pugliese L., Schwartz P.J. Cardiac Sympathetic Denervation in Channelopathies. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 27. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00027
17. Charpentier F., Drouin E., Gauthier C., Le Marec H. Early afterdepolarizations and triggered activity: mechanisms and autonomic regulation. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7(1): 39–49. DOI: 10.1111/j.1472–8206.1993.tb00216.x
18. Estes E.H.Jr., Izlar H.R.Jr. Recurrent ventricular tachycardia. A case successfully treated by bilateral cardiac sympathectomy. *Am J Med* 1961; 31: 493–497. DOI: 10.1016/0002–9343(61)90132–2
19. Zipes D.P., Festoff B., Schaal S.F., Cox C., Sealy W.C., Wallace A.G. Treatment of ventricular arrhythmia by permanent atrial pacemaker and cardiac sympathectomy. *Ann Intern Med* 1968; 68: 591–597. DOI: 10.7326/0003–4819–68–3–591
20. Schwartz P.J., Locati E., Moss A., Crampton R.S., Trazzi R., Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991; 84: 503–511. DOI: 10.1161/01.cir.84.2.503
21. Schwartz P.J., Priori S.G., Cerrone M., Spazzolini C., Odero A., Napolitano C. et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826–1833. DOI: 10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E
22. Wilde A.A., Bhuiyan Z.A., Crotti L., Facchini M., De Ferrari G.M., Paul T. et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 2024–2029. DOI: 10.1056/NEJMoa0708006
23. Reardon P.R., Matthews B.D., Scarborough T.K., Preciado A., Marti J.L., Conklin L.D. et al. Left thoracoscopic sympathectomy

- tomy and stellate ganglionectomy for treatment of the long QT syndrome. Surg Endosc 2000; 4(1): 86. DOI: 10.1007/s004649901209
24. Niaz T., Bos J.M., Sorensen K.B., Moir C., Ackerman M.J. Left Cardiac Sympathetic Denervation Monotherapy in Patients With Congenital Long QT Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020; 13(12): e008830. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008830
25. Coleman M.A., Bos J.M., Johnson J.N., Owen H.J., Deschamps C., Moir C., Ackerman M.J. Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; 5(4): 782–788. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.971754

Поступила: 13.05.23

Received on: 2023.05.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Тубулопатии с гипокалиемическим алкалозом: синдромы Барттера (Bartter) и HELIX у детей

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, М.А. Амирян

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Tubulopathies with hypokalemic alkalosis: Bartter and HELIX syndromes in children

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, M.A. Amiryanyan

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

В обзоре приведены данные литературы о тубулопатиях с гипокалиемическим алкалозом: синдромах Барттера (Bartter) и HELIX. Редкий синдром Барттера с аутосомно-рецессивным (I, II, III, IV и V типы) или X-сцепленным рецессивным (V тип) типами наследования вследствие мутации генов *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2*, обуславливающих нарушение реабсорбции ионов K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} в толстой восходящей части петли Генле и в дистальном извитом канальце. Характеризуется гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией и вторичным гиперальдостеронизмом, высоким уровнем $PgE2$ при нормальном или низком артериальном давлении, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, нефрокальцинозом при I, II, V типах. Подробно описана новая тубулопатия HELIX-синдром, название которой образовано первыми буквами симптомов (Hypohidrosis, Electrolyte imbalance, Lacrimal gl and dysfunction, Ichthyosis, Xerostomia), обусловлена мутациями в гене *CLDN10*, кодирующими Claudin-10b, необходимый для парацеллюлярной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле и экзокринных железах. HELIX-синдром проявляется экстраренальными симптомами (дисфункции слюнных, потовых, слезных желез с нарушением выделения воды в слюну, пот — гипогидроз и слезы — алакриа) и ренальными (гипокалиемия, гипермагниемия, реже гиперкальциемия, метаболический алкалоз, гипокальциурия).

Ключевые слова: дети, синдром Барттера (Bartter), HELIX-синдром, гипокалиемия, алкалоз, гиперальдостеронизм, гиперренинемия.

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Амирян М.А. Тубулопатии с гипокалиемическим алкалозом: синдромы Барттера (Bartter) и HELIX у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 12–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-12-20

The review presents literature data on tubulopathies with hypokalemic alkalosis: Bartter and HELIX syndromes. Orphan Bartter syndrome with autosomal recessive (types I, II, III, IV, V) or X-linked recessive types of inheritance (type V) due to mutations in the *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2* genes, causing impaired reabsorption ions K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} in the thick ascending loop of Henle and in the distal convoluted tubule, characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperreninemia and secondary hyperaldosteronism, high $PgE2$ levels against normal or low blood pressure, hyperplasia of the juxtaglomerular apparatus, nephrocalcinosis with I, II, V types. A new tubulopathy HELIX syndrome is described in detail, the name is formed by the first letters of symptoms (Hypohidrosis, Electrolyte imbalance, Lacrimal gl and dysfunction, Ichthyosis, Xerostomia), due to mutations in the *CLDN10* gene encoding Claudin-10b necessary for paracellular reabsorption of Na^+ in the thick ascending part of the loop of Henle and exocrine glands. HELIX syndrome is manifested by extrarenal symptoms (dysfunction of the salivary, sweat, lacrimal glands with impaired secretion of water into saliva, sweat — hypohidrosis and tears — alacrima) and renal (hypokalemia, hypermagnesemia, less often hypercalcemia, metabolic alkalosis, hypocalciuria).

Key words: children, Bartter syndrome, HELIX syndrome, hypokalemia, alkalosis, hyperaldosteronism, hyperreninemia.

For citation: Leviashvili J.G., Savenkova N.D., Amiryanyan M.A. Tubulopathies with hypokalemic alkalosis: Bartter and HELIX syndromes in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68(3): 12–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-12-20

Редкий синдром Барттера (Bartter) с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным типом наследования — следствие мутаций генов *SLC12A1*, *KCNJ1*,

CLCNKB, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2*, обуславливающих нарушение реабсорбции ионов калия (K^+), натрия (Na^+), хлора (Cl^-), кальция (Ca^{2+}), магния (Mg^{2+}) в толстой восходящей части петли Генле и в дистальном извитом канальце. Характеризуется гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией и вторичным гиперальдостеронизмом, высоким уровнем простагландина $E2$ ($PgE2$) при нормальном или низком артериальном давлении, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, гипостенурией, часто гиперкальциурией, нефрокальцинозом [1–4]. Тубулопатия, обусловленная мутациями в гене *CLDN10*, кодирующим Claudin-10b, который обеспечивает парацеллюлярный транспорт Na^+ в толстой восходящей части петли Генле, получила название

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Левиашвили Жанна Гавриловна — д.м.н., проф., кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5881-0124 e-mail: Jannalevi@gmail.com

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Амирян Маргарита Оганесовна — асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7998-2849 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2

HELIX-синдром и характеризуется гипокалиемией, гипермагниемией, реже гиперкальциемией, метаболическим алкалозом, гипокальциурией, симптомами дисфункции слюнных, потовых, слезных желез.

Транспорт электролитов и механизмы регуляции в толстой восходящей части петли Генле

Толстая восходящая часть петли Генле находится в мозговом и корковом слоях почки. К основным функциям, выполняемым толстой восходящей частью петли Генле, относятся гомеостаз внеклеточной жидкости за счет реабсорбции Na^+ , что способствует созданию кортико-медуллярного осмотического градиента, необходимого для зависимого от вазопрессина поглощения воды собирательными трубками и концентрации мочи; гомеостаз Ca^{2+} и Mg^{2+} ; гомеостаз бикарбоната и аммония; синтез уромодулина [3, 4]. Образующийся в клубочке ультрафильтрат плазмы поступает в проксимальные каналы, где изотонически реабсорбируется большая часть жидкости, органических растворенных веществ и электролитов. Дистальные сегменты каналов отвечают за окончательную регуляцию реабсорбции и секреции электролитов и растворенных веществ, а также за концентрацию и разведение мочи.

В норме Na^+ и K^+ свободно фильтруются через клубочковый фильтр и затем реабсорбируются в разных отделах каналов. Около 99% от общего количества фильтрованного Na^+ реабсорбируется в проксимальных каналах (70–80%), в толстой восходящей части петли Генле (10–20%), в дистальных извитых каналах, в связывающем канале (5–10%), около 2–5% в собирательной трубке [5–10]. Медуллярная восходящая часть петли Генле в значительной степени непроницаема для воды. Ионы Na^+ , K^+ и Cl^- реабсорбируются посредством активного транспорта. Транспорт ионов Na^+ и K^+ осуществляется в базолатеральной мембране клетки медуллярной части толстого восходящего колена петли Генле за счет энергии клеточного метаболизма при участии фермента Na^+/K^+ -АТФазы, который обеспечивает выход Na^+ из клетки в кровь и поступление K^+ из крови в клетку.

Реабсорбция из просвета канала Na^+ , K^+ и 2Cl^- осуществляется котранспортером NKCC2 (натрий—калий—2 хлор). Далее в транспорте электролитов участвуют базолатеральный натрий калиевый насос (Na/K), базолатеральные хлор—каналы (ClCKa , ClCKb) и апикальный K-канал ($\text{KCNJ1}/\text{ROMK}/\text{Kir1.1}$ — АТФ-зависимый белок K-канала) [4, 11–14].

K^+ из межклеточной жидкости поступает в клетку толстой восходящей части петли Генле через базальную плазматическую мембрану посредством обменителя Na^+/K^+ -АТФазы. Выделяется K^+ в просвет канала через апикальную клеточную мембрану посредством KCNJ1 [3–4, 11]. Cl^- транспортируется из клетки посредством каналов CLCNKb и CLCNKa [3–4]. Хлоридные каналы

гомологичны, кодируются двумя генами, локализованными на хромосомах 1p32.3, 1p36.13, и регулируются субъединицей Barttin [11–15].

Положительный электрический заряд канальцевого просвета обеспечивает пассивную транслеточную реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} , которая происходит в данном сегменте нефрона по парацеллюлярному протоку через плотное межклеточное соединение (Claudin), управляемое просвет-позитивным потенциалом [11, 16]. Claudin — группа интегральных мембранных белков — важных компонентов плотных соединений; представляют собой комплексы структурных и функциональных белков, обеспечивают парацеллюлярный транспорт. Claudin 3, 10b, 14, 16 и 19 гетерогенно экспрессируются в разных сегментах толстой восходящей части петли Генле [17–19].

Плотное соединение, экспрессирующее Claudin-10b, обладает высокой проницаемостью для Na^+ (50%). Жидкость, поступающая из просвета канальцев в кортикальный сегмент толстой части восходящей петли Генле, обеднена NaCl . Обратный поток Na^+ в просвет по градиенту его концентрации через парацеллюлярные плотные соединения, экспрессирующие Claudin-10b, способствует поддержанию люмен-позитивного трансэпителиального потенциала [3, 20, 21].

Claudin-14 препятствует образованию комплексов Claudin-16/Claudin-19, за счет чего снижается проницаемость для Ca^{2+} и Mg^{2+} в кортикальных сегментах толстой части восходящей петли Генле [3, 20, 21]. Мутации в генах *CLDN16* и *CLDN19*, кодирующих Claudin-16 и 19 — белки, которые участвуют в парацеллюлярной реабсорбции Mg^{2+} и Ca^{2+} , ответственны за развитие семейной гипомagneмии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом [3, 22, 23]. Вследствие мутации гена *CLDN14* происходит образование конкрементов в почках, снижение минеральной плотности костной ткани с преимущественной экскрецией Mg^{2+} по сравнению с Ca^{2+} [3, 24–26].

Клинико-генетическая классификация синдрома Барттера

F. Bartter (1962) [1–4] описал пациентов с симптомокомплексом полиурии, гипокалиемического, гипохлоремического метаболического алкалоза, с нормальным артериальным давлением при повышенных уровнях ренина и альдостерона в крови. Распространенность синдрома Барттера составляет 1 на 1 млн населения [1–4, 11, 27–32].

Y. Sardani и соавт. (2003) [32] систематизировали формы этого синдрома: первичный, генетически обусловленный, и вторичный в структуре других семейных заболеваний почек; а также приобретенный синдром Барттера, индуцированный лекарственными препаратами — атипичная сольтеряющая нефропатия. H.W. Seyberth (2008) [33] представил клинико-генетические особенности тубулопатии с ведущим

синдромом гипокалиемии. H.W. Seyberth с соавт. (2017) [34] предложили выделять тубулопатии с комбинированным нарушением систем транспорта в толстой восходящей части петли Генле и дистальном канальце. М.Т.Р. Besouw и соавт. (2019) [11] опубликовали дополненную классификацию тубулопатий с ведущим синдромом алкалоза (синдром Bartter, Gitelman и EAST-синдром), с учетом дефекта гена и клинических проявлений [1, 4, 11].

В литературе группой авторов, включающей E. Bongers и соавт. (2017) [34], S. Hadj-Rabia и соавт. (2018) [35], J. Klar и соавт. (2017) [36], описана наследственная тубулопатия с нарушением парацеллю-

лярной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле вследствие мутации гена *CLDN10*, кодирующего Claudin-10b — HELIX-синдром [1–3, 35–38]. В эпителии слюнных, потовых и слезных желез Na^+ и Cl^- секретируются через базолатеральный котранспортер NKCC1 и апикальный хлоридный канал, что приводит к парацеллюлярной пассивной секреции Na^+ через claudin-10b, действующий как канал. Вследствие мутации гена *CLDN10* возникшая потеря функции claudin-10b в слюнных, потовых и слезных железах объясняет основные экстраренальные проявления при HELIX-синдроме. Классификация синдрома Барттера и HELIX-синдрома представлена в таблице.

Таблица. Классификация синдрома Барттера и HELIX-синдрома с дефектом гена, клиническим фенотипом и биохимическими характеристиками (составлена по данным литературы)

Table. Classification of Bartter and HELIX syndromes with a gene defect, clinical phenotype and biochemical characteristics (compiled according to the literature)

Заболевание/ OMIM/ORPHA	Ген/белок/каналец	Клинический фенотип	Лабораторные характеристики
Барттер I тип Bartter type I AR 601678 602017	<i>SLC12A1/NKCC2/ТВПГ</i>	Многоводие, недоношенность, манифестация — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание, диарея, лихорадка	Гипокалиемический метаболический алкалоз, гипохлоремия с нормальным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вторичный гиперальдостеронизм, гиперкальциурия/нефрокальциноз
Барттер II тип Bartter type II AR 241200 602220	<i>KCNJ1/Kir1.1/ТВПГ</i>	Многоводие, недоношенность, манифестация — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание	Транзиторная неонатальная гиперкалиемия, гипокалиемический метаболический алкалоз, гипохлоремия с нормальным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вторичный гиперальдостеронизм, гиперкальциурия/нефрокальциноз
Барттер III тип Bartter type III AR 607364 93605	<i>CLCNKB/ClC-Kb/ТВПГ/ДИК</i>	Многоводие, вариабельное начало — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание	Гипокалиемический метаболический алкалоз, вторичный гиперальдостеронизм, гипохлоремия со сниженным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вариабельная экскреция кальция
Барттер IVa тип Bartter type IVa AR 602522 89938	<i>BSND/Barttin/ТВПГ/ДИК</i>	Многоводие, манифестация — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание, глухота	Гипокалиемический метаболический алкалоз, вторичный гиперальдостеронизм, гипохлоремия со сниженным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вариабельная экскреция Ca
Барттер IVb тип Bartter type IVb AR 613090 89938	<i>CLCNKA/CLCNKB/ClC-Ka/ClC-Kb/ТВПГ/ДИК</i>	Многоводие, манифестация — антенатально, задержка развития, полиурия, обезвоживание, глухота	Гипокалиемический метаболический алкалоз, вторичный гиперальдостеронизм, гипохлоремия со сниженным отношением Cl^-/Na^+ в крови, вариабельная экскреция кальция
Барттер V тип Bartter type V XLR 300971 570371	<i>MAGED2/MAGE-D2/ТВПГ/ДИК</i>	Многоводие, манифестация — антенатально транзиторная полиурия, дегидратация, макросомия	Транзиторный гипокалиемический метаболический алкалоз с вторичным гиперальдостеронизмом, гипомagnesемия, гиперкальциурия, повышение отношения Cl^-/Na^+ в крови
HELIX-синдром HELIX syndrome 617671 528105	<i>CLDN10</i> Claudin-10b ТВПГ	Гипогидроз, слезная дисфункция, ихтиоз, ксеростомия	Гипокалиемия, гипермагниемия, вторичный гиперальдостеронизм

Примечание. AR — аутосомно-рецессивный; XLR — X-сцепленный рецессивный; NKCC2 — котранспортер Na-K-2Cl; CLCNKa — почечный хлоридный канал a; CLCNKb — почечный хлоридный канал b; MAGE-D2 — ассоциированный с меланомой антиген D2, Claudin-10b — интегральный мембранный белок с высокой проницаемостью для Na^+ ; ТВПГ — толстая восходящая часть петли Генле; ДИК — дистальный извитой каналец.

При синдроме Барттера установлен первичный генетический дефект систем транспорта Na^+ , K^+ , 2Cl^- в толстой восходящей части петли Генле [1–4, 32]. Мутации генов обуславливают пять различных типов синдрома Барттера (I, II, III, IVa, IVb и V). Нарушение реабсорбции хлорида натрия в медуллярной толстой восходящей части петли Генле обуславливает клинические особенности синдрома Барттера [1–4, 11, 27–33]. Нарушения трансэпителиальной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле вследствие мутации гена *CLDN10* обуславливают HELIX-синдром [1–2, 34–37].

«Петлевой» фенотип нарушений транспорта электролитов в толстой части восходящего колена петли Генле характеризуется высоким уровнем ренина и альдостерона, гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом, снижением концентрационной функции почек (изостенурия, гипостенурия). Потеря положительного трансэпителиального градиента напряжения в просвете канальца приводит к нарушению поглощения парацеллюлярных катионов, что проявляется гиперкальциурией [4, 11, 38–40].

Аntenатальный синдром Барттера I и II типов. Синдром Барттера I типа обусловлен мутацией в гене *SLC12A1*, с хромосомной локализацией 15q15–q21.1, кодирует люминальный котранспортер NKCC2 [1–2, 4, 11, 27, 38–40]. Синдром Барттера II типа возникает в результате мутации в гене *KCNJ1*, с хромосомной локализацией 11q24.3, кодирует АТФ-зависимый белок в апикальных АТФ-чувствительных калиевых каналах — ROMK/Kir1.1 [1–4, 38–40, 41].

Для I и II типов синдрома Барттера характерны следующие признаки: многоводие — полигидрамнион (во II триместре) у беременных с пораженным плодом, преждевременные роды (обычно около 32 нед); у новорожденных выраженная полиурия (>20 мл/кг/ч), периодически возникающая рвота, анорексия, диарея, ведущая к дегидратации, эпизоды обезвоживания, сопровождающиеся высоким уровнем ренина и альдостерона, гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом. Состояние младенцев тяжелое, обусловленное обезвоживанием, электролитными и метаболическими нарушениями, дистрофией по типу гипотрофии, мышечной гипотонией, гипокалиемическими парезами, гипокальциемическими подергиваниями мышц, генерализованными судорогами. У детей раннего возраста синдром Барттера проявляется снижением концентрационной функции почек (изостенурия, гипостенурия), гиперкальциурией и нефрокальцинозом. Причиной судорог у детей служат алкалоз и гипокальциемия. У пациентов отмечено отставание в развитии и задержка роста [1–4, 38–42].

У пациентов с синдромом Барттера II типа наблюдается самый высокий уровень K^+ в плазме среди всех форм синдрома Барттера, гипокалиемия менее

выражена, чем у пациентов с синдромом Барттера I типа [42]. При синдроме Барттера II типа в первые дни жизни наблюдается транзиторная гиперкалиемия у новорожденных [42]. После неонатального периода другие ВК-каналы (ВК-каналы — Big conductance K^+ channel активируемые кальцием калиевые каналы), компенсируют потерю функции KCNJ1 [1–4, 41, 42].

Синтез почечного PGE₂ значительно повышен при I, II типах синдрома Барттера с внутриутробного периода [1–4, 38, 43, 44]. Простагландины являются ингибиторами реабсорбции Na^+ и ингибируют проницаемость воды в собирательных трубках, уменьшая экспрессию аквапорина-2 и рецептора V₂, способствуя полиурии [1–3]. Повышенная продукция PGE у пациентов с синдромом Барттера объясняет желудочно-кишечные симптомы, задержку роста и остеопению [3]. У детей с синдромом Барттера I, II типов из-за повышенной гиперпродукции PGE наблюдаются лихорадка, диарея, рвота, генерализованные судороги [42].

Синдром Барттера III типа «классический». Обусловлен мутациями в гене *CLCNKB* с хромосомной локализацией 1p36, кодирующем базолатеральный хлоридный канал CLC-Kb в толстой восходящей части петли Генле и дистальном извитом канальце [1–4, 43–46]. Синдром проявляется у детей в постнатальном периоде, характеризуется гипокалиемией, гипохлоремическим метаболическим алкалозом, без нефрокальциноза, задержкой развития и осложнениями хронической гипокалиемии, включая рабдомиолиз и аритмии сердца. При синдроме Барттера III типа транспорт хлоридов через канал CLC-Ka не нарушен [1–4, 43–46]. Электролитные нарушения (гипокалиемия, алкалоз, повышенный уровень калия в моче, гипокальциурия/нормокальциурия) наиболее выражены при мутациях гена *CLCNKB* [47].

Синдром Барттера IVa типа. Вызван мутацией в гене *BSND* с хромосомной локализацией на хромосоме 1p32.3, кодирующем белок Barttin — субъединицу каналов CLC-Ka и CLC-Kb [1–4, 36, 41, 42, 46, 47].

Синдром Барттера IVb типа. Обусловлен мутациями в гене *CLCNKA* с локализацией на хромосоме 1p36.13, кодирующем CLC-Ka, и в гене *CLCNKB*, кодирующем CLC-Kb [1–4, 11, 27, 46, 47]. При синдроме Барттера IVa, IVb типов отмечают у беременных полигидрамнион, преждевременные роды (что позволяет отнести их к «antenатальным синдромам Барттера»). У пациентов выявляют гиперкальциурию, нефрокальциноз, гипомagneмию [1–4, 11, 27, 46, 47]. Нейросенсорная тугоухость и неврологическая глухота развиваются в течение первых месяцев жизни. Это объясняют тем, что оба хлоридных канала и их субъединица Barttin экспрессируются во внутреннем ухе (выход Cl^- обеспечивает деполяризацию волосковых клеток) [10]. Глухота возникает только в случае, если нарушена функция обоих типов хлоридных каналов по причине выраженного

нарушения транспорта хлора [1–4, 40–42]. Синдром Барттера I–IV типов наследуется аутосомно-рецессивно [1–4, 40–42].

Синдром Барттера V типа «антенатальный». Обусловлен мутациями в гене *MAGED2*, локализованном на Xp11.21, кодирующим MAGE-D2 (антиген D2, ассоциированный с белковой меланомой) [1–4]. MAGE-D2 экспрессирован в толстой восходящей части петли Генле и дистальных извитых канальцах. Ген *MAGED2* увеличивает экспрессию NKCC2 (котранспортер, чувствительный к фуросемиду) в толстой восходящей части петли Генле и NCC (котранспортер хлорида натрия) в дистальном извитом канальце, оба транспортера локализованы в эндоплазматической сети. Потеря функции *MAGED2* приводит к деградации и снижению экспрессии важнейших котранспортеров NKCC2 и NCC на мембране клеток и развитию временного фенотипа, препятствует экспрессии других белков в почках и других органах [1–4, 40–42].

Тяжелый синдром Барттера V типа проявляется в антенатальном периоде. Беременность сопровождается тяжелым многоводием (на 19-й и 20-й неделях гестации), преждевременными родами (между 22-й и 34-й неделями), наследуется X-сцепленно рецессивно (XLR), болеют преимущественно мальчики [3, 48]. А. Legrand и соавт. (2018) [48] диагностировали носительство гена у девочек без клинических проявлений.

У новорожденных диагностируют гиперкальциурию, гипермагниурию, нефрокальциноз, отмечают гармоничную макросомию, нормальный или высокий уровень Cl^- в крови в отличие от гипохлоремии при других формах Bartter синдрома Барттера (чаще при синдроме Барттера III типа). В отличие от других форм при синдроме Барттера V типа у новорожденных клинические симптомы (полиурия, гиперкальциурия, гипермагниурия) исчезают после первых недель жизни, нефрокальциноз сохраняется [3]. Синдром Барттера V типа является преходящей, транзиторной формой и разрешается спонтанно (в возрасте от 1 мес до 3 лет) [1–4, 43, 44].

Аутосомно-доминантная гипокальциемия (семейная гипокальциемия)

До открытия мутаций гена *MAGED2* аутосомно-доминантная, или семейная, гипокальциемия с гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом называлась синдромом Барттера V типа, но в настоящее время введена терминология Барттер-подобная форма семейной гипокальциемии [3–4, 33]. Заболевание связано с активирующей мутацией в гене, кодирующем базолатеральный Ca -чувствительный рецептор (CaSR). Активация CaSR снижает активность канала KCNJ10, обеспечивающего рециркуляцию K^+ на базолатеральной мембраной, вызывая фено-

тип, имитирующий синдром Барттера [1–4]. Аутосомно-доминантная гипокальциемия проявляется чаще у детей в подростковом или взрослом возрасте. У детей с аутосомно-доминантной гипокальциемией наблюдаются судороги или карпопедальный спазм, симптоматическая гипокальциемия и гиперкальциурия, обуславливающие развитие нефрокальциноза, гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкий уровень паратиреоидного гормона. Эффект активации CaSR в дистальном извитом канальце объясняет гипомagneмию, которую часто выявляют у пациентов с семейной гипокальциемией с гиперкальциурией, нефрокальцинозом, гипопаратиреозом [1–4].

HELIX-синдром (Hypohidrosis-Electrolyte imbalance — Lacrimal gland dysfunction — Ichthyosis — Xerostomia syndrome / Гипогидроз — электролитный дисбаланс — дисфункция слезных желез — ихтиоз — ксеростомия)

При экзотном секвенировании у пациентов с биаллельными мутациями в гене *CLDN10*, кодирующем Claudin-10b, диагностирована новая тубулопатия, клинически характеризующаяся почечной гипокалиемией, гипермагниемией, тенденцией к гиперкальциемии и внепочечными проявлениями с поражением экзокринных желез [1–3]. Ген *CLDN10* (локализован на хромосоме 13q32.1) кодирует две основные изоформы: 10a и 10b. Изоформа 10a экспрессируется только в почках, изоформа 10b — в почках, слюнных железах, коже, потовых железах, головном мозге, легких и поджелудочной железе [1–3, 34–36]. Claudin-10b необходим для транспорта Na^+ в почках и экзокринных железах [3]. Описано семь различных мутаций, затрагивающих изоформу 10b в гене *CLDN10*, большинство из них являются миссенс-мутациями [3]. Основные внепочечные симптомы обусловлены потерей функции Claudin-10b и прекращением опосредованного Claudin-10b транспорта Na^+ , что приводит к нарушению выделения воды в слюну, пот и слезы. Повышенная парацеллюлярная реабсорбция Mg^{2+} и Ca^{2+} в толстой восходящей части петли Генле обуславливает гипермагниемия и гипокальциурию [3]. В литературе описаны 22 пациента из 7 семей с новой клаудинопатией — HELIX-синдромом [3, 49].

Клинически HELIX-синдром характеризуется гипермагниемией, гипокалиемией, вторичным гиперальдостеронизмом, низким артериальным давлением, гипокальциурией. Гипермагниемия наиболее выражена у детей, отмечается повышенная фракционная экскреция Na^+ и Cl^- [3]. Дисфункции экзокринных желез проявляются гипогидрозом и алакримой [9]. Стимуляция ренин-ангиотензиновой системы и хроническая гипокалиемия приводят к прогрессированию хронической болезни почек у пациентов с HELIX-синдромом [3].

Кальциурия и нефрокальциноз при синдроме Барттера и HELIX-синдроме

Остеопения служит установленным признаком синдрома Барттера, проявляется высокой экскрецией с мочой кальция, повышенными маркерами резорбции костной ткани [42]. Повреждение канальцев и гипокалиемическая нефропатия обуславливают снижение канальцевой реабсорбции фосфатов, гипофосфатемии [42].

Выраженность гиперкальциурии и нефрокальциноза у пациентов с синдромом Барттера и HELIX-синдромом различная. Для синдрома Барттера I типа характерны гиперкальциурия и нефрокальциноз. Ультразвуковое исследование почек выявляет двусторонний медулярный нефрокальциноз, гиперкальциурию у пациентов в 85% [10]. У пациентов с синдромом Барттера III типа (наиболее распространенная) отмечается преимущественно нормальный или слегка повышенный уровень кальция в моче (гиперкальциурия), нефрокальциноз встречается редко (при тяжелом течении). Нefрокальциноз отсутствует у пациентов с синдромом Барттера IVa, IVb типов, однако у них периодически наблюдается гиперкальциурия [4, 9, 10, 50]. Синдром Барттера V типа с манифестацией в антенатальном периоде характеризуется гиперкальциурией, гипермагниурией, нефрокальцинозом [10]. HELIX-синдром характеризуется гипокальциурией, нефрокальциноз отсутствует [3, 51]. У пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией с мутацией гена *CaSR* наблюдаются гиперкальциурия, нефрокальциноз, гипокальциемия, гипопаратиреоз [3].

Диагностика синдрома Барттера у детей

Диагностика синдрома Барттера основана на характерных клинических и лабораторных данных:

- полиурия (>20 мл/кг/ч или >1500 мл/м²/сут); рвота, анорексия, диарея, дегидратация;
- артериальное давление нормальное или сниженное;
- гипокалиемия ($K^+ < 3,0-3,5$ ммоль/л), гипокалиемические парезы, судороги, снижение концентрации Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} ; повышение уровня PGE₂, ренина, альдостерона (вторичный гиперальдостеронизм) в крови; метаболический алкалоз;
- повышены: суточная экскреция с мочой K^+ ($>20-25$ ммоль/сут), мочевого K/Cr индекс ($>2,0$ ммоль/ммоль);
- фракционная экскреция Na^+ — ФЭNa ($>1\%$) и фракционная экскреция Cl^- ФЭCl ($>0,5\%$) повышены; фракционная экскреция Mg^{2+} — ФЭMg ($>4\%$) в пределах нормы;
- транстубулярный градиент калия — ТТКГ ($>4\%$ свидетельствует о повышенных почечных потерях);

– снижение соотношения максимальной реабсорбции фосфатов (МКРФ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) МКРФ/СКФ (TmP/GFR) [при рождении: 1,43–3,43 ммоль/л; 3 мес: 1,48–3,30 ммоль/л; 6 мес: 1,15–2,60 ммоль/л; 2–15 лет 1,15–2,44 ммоль/л];

– расчет ФЭNa, ФЭMg, ТТКГ и отношение МКРФ/СКФ (TmP/GFR) осуществляют по формулам [9];

– снижение концентрационной способности почек, нормальная скорость клубочковой фильтрации;

– маркеры резорбции костной ткани — остеокальцин, β -CrossLaps повышены (при остеопении). Снижение минеральной плотности костной ткани [3];

– генетическое исследование устанавливает мутацию в одном из генов *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2*, ответственных за развитие синдрома Барттера, или в гене *CLDN10*, ответственного за HELIX-синдром;

– пренатальная диагностика основана на выявлении многоводия, повышенный уровень альфа-фетопротеина и концентрации Cl^- в амниотической жидкости (в норме 109 мг-экв/л от 25 нед беременности и 107 мг-экв/л при сроке 37 нед) [1–4, 43, 44].

Терапия синдрома Барттера у детей

Лечение направлено на коррекцию водно-электролитного баланса (введение жидкости и электролитов); применяют нестероидные противовоспалительные препараты для ингибирования повышенного уровня PGE₂, антагонисты альдостерона. При дегидратации показаны внутривенные капельные инфузии хлорида натрия, хлорида калия.

Индометацин назначают детям с целью ингибирования циклооксигеназы-2 через рот в дозе 1–5 мг/кг/сут в 2 или 3 приема, в течение первых 4 лет жизни в дозах от 1 до 2,5 мг/кг/сут. Дозы выше 3 мг/кг/сут считаются нефротоксичными [3, 4, 42, 52, 53]. В результате длительного применения нормализуются уровни K^+ , Na^+ в крови, снижаются уровни ренина и альдостерона, гиперкальциурии у пациентов с синдромом Барттера [4, 43, 44]. Индометацин (в дозах от 0,5 до 2,5 мг/кг/сут) уменьшает полиурию, гипокалиемию, нормализует уровень ренина в плазме и гиперкальциурию [42, 52, 53].

Сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов (ингибиторы синтеза PGE₂) и калийсберегающих диуретиков, таких как спиронолактон (блокатор альдостероновых рецепторов) или амилорид (прямой ингибитор канала ENaC) в дозе до 300 и 40 мг/сут соответственно — стандартная терапия для пациентов с синдромом Барттера I, II, III, IV типов. В сочетании со спиронолактоном индометацин назначается в более низких дозах (1,5–2,7 мг/кг/сут).

Осложнениями длительной терапии индометацином у детей могут быть гастрит, язва желудка, что требует тщательного мониторинга и наблюдения [4, 43, 44]. Безопасность длительного лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, особенно у недоношенных детей, не доказана [42–44]. У недоношенных детей и новорожденных — высокий риск развития тяжелых желудочно-кишечных осложнений (язвы, перфорация и некротизирующий энтероколит) [42–44]. Введение индометацина новорожденным с синдромом Барттера II типа может осложняться олигурическим острым повреждением почек и выраженной гиперкалиемией. Пациенты с синдромом Барттера II типа чувствительны к индометацину в дозе 1 мг/кг/сут для поддержания нормального уровня K^+ в крови [42].

Применение менее токсичного препарата из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 рофекоксиба в начальной дозе 0,6–0,7 мг/кг/сут приводит к снижению полиурии, гиперпростагландинемии, гиперкальциурии, нефрокальциноза, уровня альдостерона и ренина в крови [42–44]. Использование вместо индометацина препарата Рофекоксиб считается более перспективным, однако риск развития сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, получающих терапию, ограничивает его применение [41].

Лечение детей с синдромом Барттера калийсберегающими диуретиками (верошпирон, спиронолактон в дозе от 200 до 300 мг/сут) дает положительный эффект [4, 43, 44]. Эти препараты способствуют повышению уровня K^+ в крови и компенсации метаболического алкалоза. При выраженной дегидратации с потерей электролитов и воды лечение калийсберегающими диуретиками проводится с осторожностью (после восполнения электролитно-водных потерь) [41, 42]. Показаны препараты калия: панангин, аспаркам, 7,5%-й раствор хлорида калия (KCl 1–3 ммоль/кг/сут) [3, 4, 39–44].

М. Mazaheri и соавт. (2020) [54] в рандомизированном клиническом исследовании показали положительный эффект при добавлении ацетазоламида к стандартной терапии синдрома Барттера. Прием ацетазоламида (ингибитор карбоангидразы) в течение 4 нед значительно снижал уровень бикарбоната и повышал уровень калия в крови одновременно со снижением концентрации альдостерона и ренина в плазме (препарат не рекомендуется пациентам с нарушением функции почек) [54].

Рекомендованное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина с целью снижения синтеза ангиотензина II для контроля протеинурии и повышения концентрации K^+ в крови может приводить к острому снижению уровня циркулирующего ангиотензина II и к симптоматической гипотензии у пациентов с синдромом Барттера, что обосновывает использования

низкие их доз и динамического мониторинга артериального давления [3, 4, 39–44].

При синдроме Барттера III типа в случае развития мышечных спазмов у детей рекомендуют препараты Mg [4]. При синдроме Барттера типа IVa, IVb с глухотой используют кохлеарные имплантаты для коррекции неврогенной глухоты [4]. Женщинам с тяжелым многоводием во время III триместра беременности требуется проведение периодического дренажа околоплодных вод или, если используются нестероидные противовоспалительные препараты, повторные эхокардиографические исследования [3, 4, 41, 42].

Полиурия и обезвоживание, характерные для синдрома Барттера, повышают риск развития острого повреждения почек у пациентов [41]. У детей с синдромом Барттера, даже при адекватном лечении, отмечаются задержка роста и низкорослость [41]. Дефицит гормона роста отмечен у некоторых пациентов с положительным эффектом лечения рекомбинантными гормонами человека [41].

Прогноз синдрома Барттера у детей серьезный. В отсутствие адекватной терапии летальный исход возможен вследствие гипокалиемии (остановки сердца), обезвоживания, вторичных инфекций. Отмечено развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей с синдромом Барттера I типа, прогрессирование и исход в хроническую болезнь почек в детском возрасте [4, 43, 44]. Трансплантация почек успешно выполнена у пациентов с синдромом Барттера с исходом в терминальную стадию хронической болезни почек или с осложнениями, связанными с гиповолемией, электролитными нарушениями и/или нефрокальцинозом [41–44]. Трансплантации почки от живых родственников улучшают прогноз и качество жизни детей [42]. Пациенты с синдромом Барттера, достигшие 18 лет, должны преимущественно наблюдаться во взрослой нефрологической службе [42–43].

Заключение

Редкий синдром Барттера (Bartter) I, II, III, IV, V типов с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным рецессивным типами наследования возникает вследствие мутации генов *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *CLCNKA/CLCNKB*, *MAGED2*, обуславливающих нарушение реабсорбции ионов K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} в толстой восходящей части петли Генле и в дистальном извитом канальце. Характеризуется гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией и вторичным гиперальдостеронизмом, высоким уровнем PGE_2 при нормальном или низком артериальном давлении, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата, нефрокальцинозом при I, II, V типах.

Название HELIX-синдрома образовано первыми буквами симптомов: Hypohidrosis, Electrolyte imbalance, Lacrimal gland dysfunction, Ichthyosis, Xerostomia. Убулопатия обусловлена мутациями

в гене *CLDN10*, кодирующими Claudin-10b, необходимым для парацеллюлярной реабсорбции Na^+ в толстой восходящей части петли Генле и экзокринных железах. HELIX-синдром проявляется экстраренальными (дисфункции слюнных, пото-

вых, слезных желез с нарушением выделения воды в слюну, пот — гипогидроз и слезы — алакрима) и ренальными (гипокалиемия, гипермагниемия, реже гиперкальциемия, метаболический алкалоз, гипокальциурия) симптомами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ., 2022; Mode of access. https://www.google.com/search?q=OMIM+Bartter+syndrome&rlz=1C1GCEU_ruRU1012RU1012&oq=OMIM+Bartter+syndrome+&aqs=chrome..69i57j69i64.25867j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8 / Ссылка активна на 21.12.2022
2. The portal for rare diseases and orphan drugs: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> / Ссылка активна на 21.12.2022.
3. Vargas-Poussou R. Pathophysiological aspects of the thick ascending limb and novel genetic defects: HELIX syndrome and transient antenatal Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022; 37(2): 239–252. DOI: 10.1007/s00467-021-05019-6
4. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020; 440. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney disease in children. Editor Savenkova N.D. St. Petersburg: Levsha. Saint-Petersburg, 2020; 440. (in Russ.)]
5. Saito L.M., Bockenhauer D. Physiology of the developing kidney: potassium homeostasis and its disorder. In: *Pediatric Nephrology*. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, F.L. Goldstein. Springer-Verlag, Berlin, 2016; 219–246.
6. Madden N., Trachtman H. Physiology of the developing kidney: sodium and water homeostasis and its disorders. In: *Pediatric Nephrology*. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, F.L. Goldstein. Springer-Verlag, Berlin, 2016; 181–217.
7. Palmer B.F., Clegg D.J. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2016; 40(4): 480–490. DOI: 10.1152/advan.00121.2016
8. Mount D.B. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(11): 1974–1986. DOI: 10.2215/CJN.04480413
9. Kermond R., Mallett A., McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 2023; 38(3): 651–662. DOI: 10.1007/s00467-022-05606-1
10. Guo W., Ji P., Xie Y. Genetic diagnosis and treatment of hereditary renal tubular disease with hypokalemia and alkalosis. *J Nephrol* 2023; 36(2): 575–591. DOI: 10.1007/s40620-022-01428-4
11. Besouw M.T.P., Kleta R., Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(10): 1815–1824. DOI: 10.1007/s00467-019-04371-y
12. Kleta R., Bockenhauer D. Salt-Losing Tubulopathies in Children: What's New, What's Controversial? *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3): 727–739. DOI: 10.1681/ASN.2017060600
13. Plumb L.A., Van't Hoff W., Kleta R., Reid C., Ashton E., Samuels M. et al. Renal apnoea: extreme disturbance of homeostasis in a child with Bartter syndrome type IV. *Lancet* 2016; 388(10044): 631–632. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00087-8
14. Baum M., Anslow M. Postnatal Renal Maturation In: *Pediatric Nephrology* Editors Emma F., Goldstein S.L., Bagga A., Bates C.M., Shroff R. Springer Nature Switzerland AG, 2022; 1: 37–78. DOI: 10.1007/978-3-030-52719-8
15. Krämer B.K., Bergler T., Stoelcker B., Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels Cl-CKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1): 38–46. DOI: 10.1038/ncpneph0689
16. Koulouridis E., Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. *World J Pediatr* 2015; 11(2): 113–125. DOI: 10.1007/s12519-015-0016-4
17. Gong Y., Hou J. Claudins in barrier and transport function-the kidney. *Pflugers Arch* 2017; 469(1): 105–113. DOI: 10.1007/s00424-016-1906-6
18. Muto S. Physiological roles of claudins in kidney tubule paracellular transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312(1): F9–F24. DOI: 10.1152/ajprenal.00204.2016
19. Prot-Bertoye C., Houillier P. Claudins in Renal Physiology and Pathology. *Genes (Basel)* 2020; 11(3): 290. DOI: 10.3390/genes11030290
20. Gong Y., Renigunta V., Himmerkus N., Zhang J., Renigunta A., Bleich M. et al. Claudin-14 regulates renal Ca^{2+} transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J* 2012; 31(8): 1999–2012. DOI: 10.1038/emboj.2012.49
21. Dimke H., Desai P., Borovac J., Lau A., Pan W., Alexander R.T. Activation of the Ca^{2+} -sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca^{2+} excretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(6): F761–769. DOI: 10.1152/ajprenal.00263.2012
22. Simon D.B., Lu Y., Choate K.A., Velazquez H., Al-Sabban E., Praga M. et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science* 1999; 285(5424): 103–106. DOI: 10.1126/science.285.5424.103
23. Konrad M., Schaller A., Seelow D., Pandey A.V., Waldegger S., Lesslauer A. et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006; 79(5): 949–957. DOI: 10.1086/508617
24. Thorleifsson G., Holm H., Edvardsson V., Walters G.B., Styrkarsdottir U., Gudbjartsson D.F. et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nat Genet* 2009; 41(8): 926–930. DOI: 10.1038/ng.404
25. Guha M., Bankura B., Ghosh S., Pattanayak A.K., Ghosh S., Pal D.K. et al. Polymorphisms in CaSR and CLDN14 Genes Associated with Increased Risk of Kidney Stone Disease in Patients from the Eastern Part of India. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130790. DOI: 10.1371/journal.pone.0130790
26. Corre T., Olinger E., Harris S.E., Traglia M., Ulivi S., Lenarduzzi S. et al. Common variants in CLDN14 are associated with differential excretion of magnesium over calcium in urine. *Pflugers Arch* 2017; 469(1): 91–103. DOI: 10.1007/s00424-016-1913-7
27. Lifton R.P., School I. Molecular Genetics of Gitelman's and Bartter's Syndromes and their Implications for Blood Pressure Variation. In: *Genetic Disease of the Kidney*. Editors R.P. Lifton, S. Somlo, G.H. Giebisch, D.W. Seldin Elsevier 2009; 229–247
28. Waldegger S., Konrad M., Bartter-, Gitelman-, and Related Syndromes In *Pediatric Kidney Disease* Chapter Editors D.F. Geary, F. Schaefer Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016; 905–920

29. Emma F., van't Hoff W.G., Vici C.D. Renal Manifestations of Metabolic Disorders in Children. In: Pediatric Nephrology. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2016; 2730. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-07
30. Koulouridis E., Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. World J Pediatr 2015; 11(2): 113–125. DOI: 10.1007/s12519-015-0016-4
31. Sardani Y., Qin K., Haas M., Aronson A.J., Rosenfield R.L. Bartter syndrome complicated by immune complex nephropathy. Case report and literature review. Pediatr Nephrol 2003; 18(9): 913–9188. DOI: 10.1007/s00467-003-1194-1
32. Seyberth H.W. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4(10): 560–567. DOI: 10.1038/ncpneph0912
33. Seyberth H.W., Weber S., Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. Curr Opin Pediatr 2017; 29(2): 179–186. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000447
34. Bongers E.M.H.F., Shelton L.M., Milatz S., Verkaart S., Bech A.P., Schoots J. et al. Novel Hypokalemic-Alkalotic Salt-Losing Tubulopathy in Patients with CLDN10 Mutations. J Am Soc Nephrol 2017; 28(10): 3118–3128. DOI: 10.1681/ASN.2016080881
35. Hadj-Rabia S., Brideau G., Al-Sarraj Y., Maroun R.C., Figueres M.L., Leclerc-Mercier S. et al. Multiplex epithelium dysfunction due to CLDN10 mutation: the HELIX syndrome. Genet Med 2018; 20(2): 190–201. DOI: 10.1038/gim.2017.71
36. Klar J., Piontek J., Milatz S., Tariq M., Jameel M., Breiderhoff T. et al. Altered paracellular cation permeability due to a rare CLDN10B variant causes anhidrosis and kidney damage. PLoS Genet 2017; 13(7): e1006897. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006897
37. Laghmani K., Beck B.B., Yang S.S., Seaayfan E., Wenzel A., Reusch B. et al. Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and MAGED2 Mutations. N Engl J Med 2016; 374(19): 1853–1863. DOI: 10.1056/NEJMoal1507629
38. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Барттер синдром у детей. Обзор литературы. Нефрология 2012; 16(3): 25–33. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Bartter syndrome in children. Literature review. Nefrologija 2012; 16(3): 25–33. (in Russ.)]
39. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Левичева О.В., Снежкова Е.А. Катамnestическое наблюдение детей с синдромом Bartter и Gitelman. Нефрология 2013; 17(3): 80–87. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D., Levicheva O.V., Snezhkova E.A. Follow-up observation of children with Bartter and Gitelman syndrome. Nefrologija 2013; 17(3): 80–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-80-87
40. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2015; 104. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Handbook of hereditary syndromes with kidney disease in children. St-Petersburg: Levsha. Saint-Petersburg. 2015; 104. (in Russ.)]
41. Mrad F.C.C., Soares S.B.M., de Menezes Silva L.A.W., Dos Anjos Menezes P.V., Simões-E-Silva A.C. Bartter's syndrome: clinical findings, genetic causes and therapeutic approach. World J Pediatr 2021; 17(1): 31–39. DOI: 10.1007/s12519-020-00370-4
42. Devuyst O., Zennaro M.C., Vargas-Poussou R., Satlin L.M. Inherited Disorders of Sodium and Potassium Handling. In: Pediatric Nephrology. Editors Emma F., Goldstein S., Bagga A., Bates, C.M., Shroff, R. Springer, Berlin, Heidelberg. 2022; 987–1032. DOI: 10.1007/978-3-642-27843-3_108-1
43. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинико-генетические характеристики Bartter и Gitelman синдромов у детей. Нефрология. 2020; 24(3): 42–53. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Clinical and genetic characteristics of Bartter and Gitelman syndromes in children. Nefrologija 2020; 24(3): 42–53. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-42-53
44. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Тубулопатии с ведущим синдромом алкалоза Bartter, Gitelman, Liddle синдромы у детей. В книге: Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей. Редакторы Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили, Э.Ф. Андреева, О.А. Семенова, К.А. Папаян. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020; 153–186. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Tubulopathies with the leading syndrome of alkalosis Bartter, Gitelman, Liddle syndromes in children. In Hereditary Kidney Diseases in Children. Guide for doctors. Editors N.D. Savenkova, Zh.G. Leviashvili, E.F. Andreeva, O.A. Semenova, K.A. Papayan. St. Petersburg: Levsha. Saint -Petersburg, 2020; 153–186. (in Russ.)]
45. Seys E., Andriani O., Keck M., Mansour-Hendili L., Courrand P.Y., Simian C. et al. Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. J Am Soc Nephrol 2017; 28(8): 2540–2552. DOI: 10.1681/ASN.2016101057
46. Wingo C.S., Stockand J.D. Alkaline activation of CIC-K2 chloride channels switches renal cells from reabsorbing to secreting. J Gen Physiol 2016; 148(3): 195–199. DOI: 10.1085/jgp.201611669
47. Walsh P.R., Tse Y., Ashton E., Iancu D., Jenkins L., Bienenias M., et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. Clin Kidney J 2018; 11(3): 302–309. DOI: 10.1093/ckj/sfx118
48. Legrand A., Treard C., Roncelin I., Dreux S., Bertholet-Thomas A., Broux F. et al. Prevalence of Novel MAGED2 Mutations in Antenatal Bartter Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(2): 242–250. DOI: 10.2215/CJN.05670517
49. Günzel D., Stuijver M., Kausalya P.J., Haisch L., Krug S.M., Rosenthal R. et al. Claudin-10 exists in six alternatively spliced isoforms that exhibit distinct localization and function. J Cell Sci 2009; 122(Pt 10): 1507–1517. DOI: 10.1242/jcs.040113
50. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Длин, П.В. Новикова. М.: Оверлей, 2014; 348. [Hereditary diseases of the urinary system in children: A guide for doctors. Editors Ignatova M.S., Dlin V.V., Novikov P.V. Moscow: Overlay, 2014; 348. (in Russ.)]
51. Meyers N., Nelson-Williams C., Malaga-Diequez L., Kaufmann H., Loring E., Knight J. et al. Hypokalemia Associated With a Claudin 10 Mutation: A Case Report 2019; 73(3): 425–428. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.08.015
52. Vaisbich M.H., Fujimura M.D., Koch V.H. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. Pediatr Nephrol 2004; 19(8): 858–863. DOI: 10.1007/s00467-004-1527-8
53. Peters M., Jeck N., Reinalter S., Leonhardt A., Tönshoff B., Klaus G. et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. Am J Med 2002; 112(3): 183–190. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)01086-5
54. Mazaheri M., Assadi F., Sadeghi-Bojd S. Adjunctive acetazolamide therapy for the treatment of Bartter syndrome. Int Urol Nephrol 2020; 52(1): 121–128. DOI: 10.1007/s11255-019-02351-7

Поступила: 24.01.23

Received on: 2023.01.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Состояние здоровья детей, рожденных от беременных с вращением плаценты

Х.М. Омарова¹, Р.Г. Омарова^{1, 2}, М.А. Османова¹, З.И. Магомедова¹, Д.А. Казакбиева¹,
Т.Х.-М. Хашаева¹, И.Х. Магомедова³

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия;

²ГБПОУ РД «Дербентский медицинский колледж им. Г.А. Илизарова», Дербент, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патрисии Лумумбы» Москва, Россия

Health status of children born from pregnant women with placenta accreta

Kh.M. Omarova¹, R.G. Omarova^{1, 2}, M.A. Osmanova¹, Z.I. Magomedova¹, D.A. Kazakbieva¹,
T.Kh.-M. Khashaeva¹, I.Kh. Magomedova³

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

²Illizarov Medical College, Derbent, Russia

³Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

Одной из частых причин массивных акушерских кровотечений считается вращение плаценты, относящееся к непредсказуемой и ятрогенной патологии, при которой материнская смертность варьирует от 7 до 52%.

Цель исследования. Оценка состояния новорожденных от беременных с вращением плаценты.

Материал и методы. Обследованы 70 беременных и их 70 новорожденных, из них: 40 с вращением плаценты и их 40 новорожденных, которые составили 1-ю — группу 30 здоровых беременных и их 30 новорожденных, составившие 2-ю контрольную группу. Проведен ретроспективный анализ течения беременности и перинатальных исходов. Составлены карты — анкеты, которые включали акушерский, гинекологический и соматический анамнезы. Оценка новорожденных проводилась по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. В период новорожденности детям проведено ультразвуковое исследование внутренних органов и нейросонография. Результаты. Установлено, что у женщин с вращением плаценты во время беременности часто выявляются признаки фетоплацентарной недостаточности, роды завершаются преждевременно, при этом часто рождаются недоношенные дети в состоянии асфиксии. У этих детей высока частота неврологических нарушений и наблюдается более сложная постнатальная адаптация.

Заключение. Возможно, высокая частота состояния асфиксии и неврологических заболеваний у детей, рожденных женщинами с вращением плаценты, связана с нарушением маточно-плацентарно-плодового кровообращения во время беременности и состоянием недоношенности. Эти данные очень важны не только акушерам для выработки тактики ведения и родоразрешения беременной с вращением плаценты, но и для неонатологов для правильной оценки состояния плода, определения тактики ведения и лечения новорожденных, а также включения их с ранних сроков в группу высокого риска развития неврологических нарушений.

Ключевые слова: новорожденные, беременность, вращение плаценты, нейросонография, неврологические нарушения.

Для цитирования: Омарова Х.М., Омарова Р.Г., Османова М.А., Магомедова З.И., Казакбиева Д.А., Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х. Состояние здоровья детей, рожденных от беременных с вращением плаценты. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 21–26. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–21–26

One of the frequent causes of massive obstetric bleeding is placenta accreta, an unpredictable and iatrogenic pathology, where maternal mortality varies from 7 to 52%. The purpose of the study: to assess the condition of newborns from pregnant women with placenta accreta. Material and methods. Seventy pregnant women and their 70 newborns were examined, of which: 40 with placenta accreta and their 40 newborns who made up the 1st group; 30 healthy pregnant women and their 30 newborns who made up the 2nd control group. A retrospective analysis of the course of gestation and perinatal outcomes was carried out. Questionnaire charts were compiled to collect obstetric, gynecological and somatic history. The assessment of newborns was carried out on the Apgar score at the 1st and 5th minutes. Ultrasound and neurosonography of newborns were used.

Results. Analyzing the results of the study, it was found that women with placenta accreta often have a violation of utero-placental-fetal circulation, childbirth ends prematurely, while premature babies are often born in a state of asphyxia. These children have a high incidence of neurological disorders, more complex postnatal adaptation is observed, and concomitant pathology is more often detected.

Conclusion. It is possible that the high frequency of asphyxia and neurological diseases in children born to women with placenta accreta is associated with a violation of utero-placental-fetal circulation during pregnancy and a prematurity. These data are very important not only for obstetricians making it possible to develop tactics for the management and delivery of a pregnant woman with placenta accreta, but also for neonatologists to correctly assess the condition of the fetus, determine the tactics of management and treatment of newborns, as well as including them from an early stage in a high-risk group for neurological disorders.

Key words: newborns, pregnancy, placenta accreta, neurosonography, neurological disorders.

For citation: Omarova Kh.M., Omarova R.G., Osmanova M.A., Magomedova Z.I., Kazakbieva D.A., Khashaeva T.Kh.-M., Magomedova I.Kh. Health status of children born from pregnant women with placenta accreta. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(3): 21–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–21–26

За последние 30 лет число беременных с вращением плаценты увеличилось в несколько раз, и данная патология наблюдается с частотой 1:1000 родов [1–3]. Появились более тяжелые формы

этой патологии, такие как placenta percreta, которая трактуется как не только инфильтрация ворсинами всей толщи миометрия, но и нарушение целостности серозной оболочки и повреждение соседних

органов малого таза. Многими авторами отмечена корреляция между ростом числа случаев плацентарной асфиксии и увеличением количества операций кесарева сечения [4–6]. Значение этой проблемы определяется также тем, что при вращении плаценты возникает реальная опасность для жизни беременной, так как это состояние ассоциируется с массивной кровопотерей (2500–4500 мл) в момент отделения плаценты. Риск неконтролируемого кровотечения повышается при вовлечении задней стенки мочевого пузыря. К осложнениям при попытке отделения плаценты и последующей гистерэктомии относятся синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повреждение мочеточников и мочевого пузыря, инфекционные осложнения, образование свищей. Материнская смертность при кровотечениях, обусловленных вращением плаценты, варьирует от 7 до 52% [3–5, 7].

Еще недавно диагноз вращения плаценты устанавливался в послеродовом периоде и подтверждался при морфогистологическом исследовании ампутированной матки [3]. В настоящее время неоценимую помощь в диагностике этой патологии оказывают результаты ультразвукового исследования, цветовой доплерометрии и магнитно-резонансной томографии [4–7].

В литературе достаточно данных, посвященных проблеме вращения плаценты, определены факторы риска, методы диагностики, представлены клинические случаи, а в некоторых изданиях описаны случаи материнской смертности. Однако в опубликованных работах не представлены исследования по оценке состояния новорожденных от матерей с вращением плаценты. Таким образом, оценка состояния новорожденного является необходимым направлением

научных исследований, результатом которых могут быть рекомендации для своевременного прогнозирования, профилактики, выбора сроков родоразрешения и лечения гипоксии плода у беременных с вращением плаценты.

Цель исследования: оценка состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде от беременных с вращением плаценты.

Характеристика детей и методы обследования

Инициатором и организатором исследования выступила кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета. Сбор материала проводили в муниципальном родильном доме №2 им. Р.А. Каримова и в Республиканском перинатальном центре г. Махачкалы, где у всех обследуемых беременных произошли роды в период с августа 2019 по январь 2023 г. На проведение обследования беременных и оценку состояния новорожденных получены информированное согласие пациенток и разрешение этического комитета Дагестанского государственного медицинского университета (протокол №45 от 28.12.2019).

Обследованы 70 беременных и их 70 новорожденных, которые разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — 40 беременных с вращением плаценты и 40 их новорожденных; 2-ю группу (контрольную) составили 30 здоровых беременных и 30 их новорожденных. Для изучения течения беременности и родов, а также перинатальных исходов составлены индивидуальные регистрационные карты-анкеты, которые включали следующие данные: возраст матери, адрес, профессия, наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, менархе и характер менструального цикла, репродуктивный анамнез, течение и осложнения данной беременности, родов, послеродового периода, данные новорожденного и оценка неонатального периода.

Всем участницам исследования с целью оценки состояния плода проводили ультразвуковую доплерографию по стандартной методике на аппарате Aloka SD SSD 3500 (Япония) с применением конвексных и секторальных трансдюсеров частотой 3,5 и 5 МГц; в случае необходимости использовали трансвагинальный датчик. Доплерометрические показатели фиксировали путем активирования функции доплеровского картирования. Эта методика применяется при необходимости улучшения визуализации сосудов и одновременной селективной фиксации кривых скоростей кровотока и их проекцией. Определяли сопротивление сосудов правой (МАп) и левой (МАл) маточных артерий, артерий пуповины (АП) и средней мозговой артерии (СМА) плода. Для оценки гемодинамики использовали качественные параметры кровотока, так называемые угол-независимые индексы, характеризующие периферическое сосудистое

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Омарова Халимат Магомедовна — д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8145-5506 e-mail: halimat2440@yandex.ru

Омарова Рейхан Гаруновна — заочн. асп. кафедры акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета, преподаватель акушерства и гинекологии медицинского колледжа им. Г.А. Илизарова, ORCID: 0000-0002-2790-1218

Османова Мадина Ажубовна — студентка IV курса лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3559-1694

Магомедова Заидат Ибрагимовна — студентка IV курса лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2563-7828

Казакбиева Джавгарат Абдурахмановна — студентка IV курса лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4641-4121

Хашаева Тамара Хаджи-Муратовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0005-9621-6336 367000 Россия, Махачкала, пл. Ленина, д. 1

Магомедова Или Хизригаджиевна — клинический ординатор Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0001-8145-5506 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

сопротивление: систолиадиастолическое отношение (СДО) = A/B ; индекс резистентности ИР = $(A - B)/A$; пульсационный индекс ПИ = $(A - B)/C$, где A — максимальная скорость кровотока в систолу, B — минимальная скорость кровотока в диастолу, C — средняя скорость кровотока в течение сердечного цикла. Критериями нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока определены повышенные значения систолиадиастолического отношения и индекса резистентности кривых скоростей кровотока в артериях пуповины и в обеих маточных артериях.

Оценку состояния новорожденных проводили по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения. Оценка 7–10 баллов расценивалась как удовлетворительное состояние, 6–4 баллов — свидетельствовала об асфиксии средней степени, 3–0 балла — об асфиксии тяжелой степени. Проводили определение массовых параметров новорожденных. На 4–5-й день жизни новорожденных проводили ультразвуковое исследование головного мозга — нейросонографию. Метод относится к достоверным инструментальным методам исследования анатомических структур мозга, позволяющим выявить мозговые кисты, пороки развития мозга, врожденные опухоли мозга, геморагии, признаки дисплазии желудочков. Исследование осуществляли на аппарате Mindray DP-50 с использованием методов электронного линейного и конвексного сканирования.

Для обобщения материала использовали табличную базу данных, созданную на основе программы Microsoft Excel. База представляла собой деперсонифицированную электронную таблицу, в которой было использовано бинарное (дихотомическое) и числовое выражение признаков с помощью тестов Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка; оценивали нормальность распределения. Для непрерывных переменных с нормальным распределением определяли среднее значение (M) и величину стандартного отклонения (SD). При ненормальном распределении определяли медиану и границы межквартильного диапазона, критерий t Стьюдента рассчитывали методом сравнения двух средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных. На основе корреляционного анализа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) изучали взаимосвязь признаков, так как этот коэффициент может быть использован для ранговых переменных и порядковых признаков. Статистически значимыми считали различия показателей (в том числе при проведении корреляционного анализа) при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследуемые беременные 1-й группы были в позднем репродуктивном возрасте, их возраст составлял в среднем $37,3 \pm 0,5$ года, тогда как средний возраст женщин 2-й группы — $23,7 \pm 0,3$ года. При изучении соматического анамнеза установлено,

что у женщин 1-й группы часто встречались экстрагенитальные заболевания: ожирение I–III степени — у 20 (50%), варикозное расширение вен матки и придатков — у 12 (30%), анемия легкой степени — у 22 (55%), миопия различной степени тяжести — у 6 (15%), хронический пиелонефрит — у 5 (12,5%). В единичных случаях у беременных 1-й группы выявлялись мочекаменная болезнь — у 2 (5%), тромбоз вен нижних конечностей — у 2 (5%), диффузный зоб — у 3 (7,5%), гастрит — у 3 (7,5%), наследственная тромбофилия — у 1 (2,5%). В контрольной группе у 1 (3,3%) беременной наблюдалось ожирение I–II степени, анемия легкой степени — у 2 (6,6%) и миопия слабой степени — также у 2 (6,6%). Данные достоверно отличались от показателей 1-й группы.

При изучении гинекологического анамнеза нами установлено, что у беременных 1-й группы заболевания половых органов встречались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у пациенток 2-й группы (см. рисунок).

Течение беременности у женщин 1-й группы осложнилось угрозой прерывания в 17 (42,5%) случаях, ранним токсикозом — в 10 (25%), угрозой преждевременных родов — в 37 (92%), отеками беременных — в 6 (15%) случаях и предлежанием плаценты — у 18 (45%) беременных. В контрольной группе у 4 (13%) беременных наблюдались ранний токсикоз и у 2 (6,6%) — угроза преждевременных родов. Указанные различия между двумя группами были статистически значимыми ($p < 0,5$). В результате доплерометрического исследования маточно-плацентарно-плодового кровотока обследуемых нарушения гемодинамики выявлены у 25 (71,4%) пациенток с вращением плаценты. Результаты гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса исследуемых всех групп представлены в табл. 1.

Кроме того, у беременных с вращением плаценты определяется увеличение сопротивления в левой и правой маточных артериях. Отмечаются снижение диастолического компонента кровотока, который характерен для артерий с высоким сопротивлением, а также повышение индекса резистентности и пульсационного индекса. В 1-й группе нарушения гемодинамики, соответствующие IA степени, выявили у 15 (37,5%) беременных, нарушения гемодинамики IB степени — у 6 (15%) и критические значения 2-й степени — у 4 (10%). В контрольной группе нарушения гемодинамики в маточно-плацентарно-плодовом комплексе не выявлены. Значения систолиадиастолического отношения, индекса резистентности и пульсационного индекса у женщин контрольной группы соответствовали норме и статистически значимо отличались от показателей 1-й группы ($p < 0,05$).

С учетом того, что у всех обследуемых 1-й группы имелись вращение плаценты и рубец на матке после двух кесаревых сечений и более; родоразрешение им было проведено путем кесарева сечения.

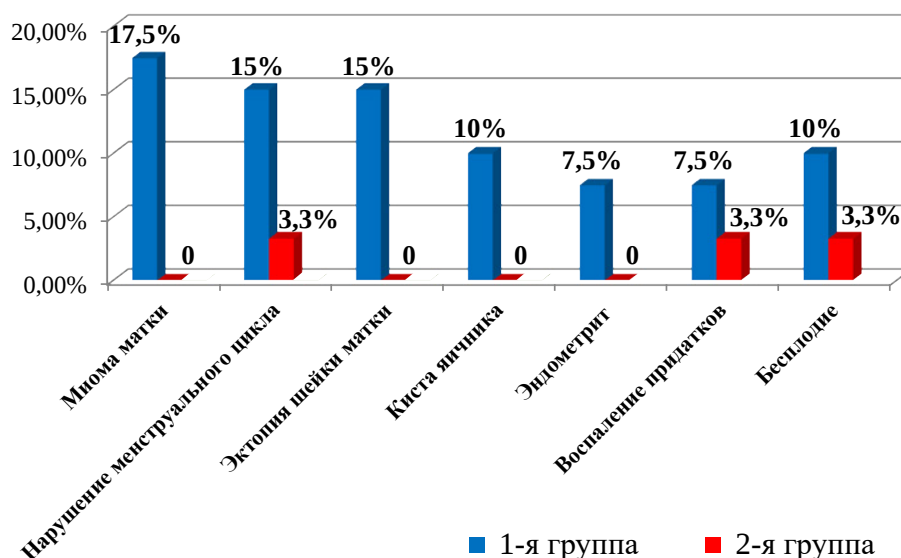


Рисунок. Гинекологический анамнез женщин, участвующих в исследовании (составлено авторами).

Figure. Gynecological history of women participating in the study.

У всех пациенток контрольной группы роды были через естественные родовые пути. У 28 (70%) беременных 1-й группы оперативные роды были преждевременными. При этом срок беременности при родоразрешении в 1-й группе в среднем составил $34,3 \pm 0,7$ нед. Причиной раннего оперативного родоразрешения в этой группе была преждевременная отслойка предлежащей плаценты у 12 (30%) беременных, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — у 9 (22,5%), разрыв матки по рубцу — у 1 (2,5%), начавшиеся преждевременные роды — у 6 (15%). Своевременные оперативные роды на 37–38-й неделе были у 12 (30%) беременных 1-й группы. У женщин контрольной группы роды произошли на сроке $39,6 \pm 0,4$ нед беременности.

От матерей 1-й группы родились 27 (67,5%) недоношенных и 12 (30%) доношенных новорожденных. Мертвым родился 1 (2,5%) недоношенный новорожденный у матери с преждевременной отслойкой предлежащей плаценты. Общая характеристика детей по группам при рождении представлена в табл. 2.

В 1-й группе в состоянии асфиксии легкой степени родились 12 (30,7%) детей, тяжелая асфиксия наблюдалась у 9 (23%). В контрольной группе все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по Апгар 8–9 баллов, что статистически значимо отличалось от детей из 1-й группы ($p < 0,02$).

У детей 1-й группы в периоде новорожденности выявлялись неврологические нарушения, которые чаще диагностировались у недоношенных детей. У 21 (53,8%) ребенка основной группы выявлено перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС). При этом легкая степень перинатально-ишемического поражения ЦНС клинически проявлялась синдромом угнетения. У 12 (30,7%) недоношенных новорожденных наблюдалась гипертонический синдром с легким гипертензионным синдромом. Средняя степень тяжести перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС выявлена у 6 (15,3%) детей. В этом случае преобладали клиническая картина синдрома

Таблица 1. Показатели гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса во время беременности у женщин 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Table 1. Hemodynamic parameters of the utero-placental-fetal complex during pregnancy in women of the 1st and 2nd groups ($M \pm m$)

Сосуд	1-я группа (n=40)			2-я группа (n=30)		
	ИР	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ
ПМА	$0,81 \pm 0,2^*$	$2,1 \pm 0,6^*$	$1,7 \pm 0,6^*$	$0,46 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,8$
ЛМА	$0,72 \pm 0,9^*$	$2,2 \pm 0,8^*$	$1, \pm 0,6^*$	$0,48 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,9$
АП	$0,72 \pm 0,4^*$	$2,5 \pm 0,5^*$	$1, \pm 0,6^*$	$0,46 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,6$
СМА	$0,70 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,1^*$	$2, \pm 0,6^*$	$0,69 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,4$

Примечание. * — достоверность различий показателей по сравнению со 2-й группой; МАп — правая маточная артерия; МАл — левая маточная артерия; АП — артерия пуповины; СМА — средняя мозговая артерия плода; ИР — индекс резистентности; СДО — систоло-диастолическое отношение; ПИ — пульсационный индекс.

Таблица 2. Общая характеристика новорожденных исследуемых групп
Table 2. General characteristics of newborns of the examined groups

Параметр новорожденного при рождении	1-я группа (n=39)		2-я группа (n=30)
	недоношенные (n=27)	доношенные (n=12)	
Масса тела, г	1992,3±0,07	2998,3±0,05	3345,1±0,85
Длина тела, см	39,6±0,4	47,6±0,4	51,4±0,6
Оценка по шкале Апгар, баллы			
на 1-й минуте	6,7±0,4	7,9±0,4	8,9±0,1
на 5-й минуте	7,2±0,8	8,2±0,8	8,8±0,2

угнетения, гипотония, судороги, вегетовисцеральные нарушения, периодические апноэ. У некоторых новорожденных отмечались явления гипервозбудимости и гипертензионного синдрома. Тяжелая степень перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС наблюдалась только у 4 (10,2%) новорожденных 1-й группы. Клинически при этом отмечались синдром угнетения, гипертензионный синдром и вегето-висцеральные нарушения, ступор, гипотония, приступы апноэ и судороги. У новорожденных контрольной группы неврологических нарушений не выявлено.

С учетом наличия частой неврологической симптоматики всем исследуемым обеих групп проведена нейросонография, при этом патологические изменения ЦНС выявлены только в 1-й группе обследуемых в виде отека у 12 (30,7%), гиперэхогенности паравентрикулярной зоны — у 4 (10,2%), повышения эхогенности перивентрикулярной области — у 7 (17,9%), вентрикуломегалии — у 5 (12,8%), интраперивентрикулярного кровоизлияния — у 2 (5,1%), кисты сосудистого сплетения — у 7 (17,9%), арахноидальной кисты — у 9 (23%) и гидроцефалии — у 3 (7,6%) новорожденных.

У некоторых детей из 1-й группы в неонатальном периоде наблюдались транзиторные состояния ново-

рожденных: конъюгированная желтуха в 7 (17,9%) случаях, транзиторная ишемия миокарда выявлена — в 9 (23%). В контрольной группе у 1 (3,3%) новорожденного диагностирована конъюгированная желтуха.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что у беременных с вращением плаценты при доплерометрическом исследовании наблюдаются нарушения гемодинамики в маточно-плацентарно-плодовом русле, роды чаще завершаются преждевременно, дети рождаются недоношенными, при этом у них отмечаются высокие показатели неврологических нарушений, наблюдается более сложная постнатальная адаптация. Это может служить основанием для выработки более строгих и адекватных подходов к выбору срока и способа родоразрешения у беременных с вращением плаценты.

Полученные данные очень важны не только для акушеров с целью выработки тактики ведения и родоразрешения беременной с вращением плаценты, но и для педиатров-неонатологов с целью правильной оценки состояния плода, определения тактики ведения и лечения новорожденных, а также с целью ранних сроков включения их в группу высокого риска развития неврологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранова И.В., Кондриков Н.И., Волощук И.Н. Особенности патогенеза вращающейся плаценты в рубец после кесарева сечения. Архив патологии 2018; 2: 18–23. [Baranova I.V., Kondrikov N.I., Voloshchuk I.N. Features of the pathogenesis of placenta ingrowth into the scar after cesarean section. Arkhiv Patologii 2018; 2: 18–23. (in Russ.)]
2. Башмакова Н.В., Давыденко Н.Б., Мальгина Г.Б. Мониторинг акушерских «near miss» в стратегии развития службы родовспоможения. Российский вестник акушера-гинеколога 2019; 19(3): 5–10. [Bashmakova N.V., Davydenko N.B., Malgina G.B. Monitoring of obstetric “near miss” in the strategy of development of the maternity service. Rossiiskii vestnik akusera-ginekologa 2019; 19(3): 5–10. (in Russ.)]
3. Омарова Х.М., Омарова Р.Г. Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х., Расулов М.Т. Морфологическое строение плаценты при ее приращении. Проблемы репродукции 2022; 28(1): 73–79. [Omarova H.M., Omarova R.G., Khashaeva T.H.-M., Magomedova I.H., Rasulov M.T. Morphological structure of the placenta during its increment. Problemy reproduksii 2022; 28(1): 73–79. (in Russ.)]
4. Абухамад А. Аномалии плацентации. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2016; 2: 70–82. [Abukhamad A. Anomalies of placentation. Ultrazbukovaya i funktsionalnaya diagnostika 2016; 2: 70–82. (in Russ.)]
5. Буштырев А.В., Буштырева И.О., Заманская Т.А., Кузнецова Н.Б., Антимирова В.В. Возможности предикции и профилактики массивных акушерских кровотечений при вращении плаценты. Сборники конференций НИЦ социосфера 2016; 56: 217–219. [Bushtyrev A.V., Bushtyreva I.O., Zamanskaya T.A., Kuznetsova N.B., Antimirova V.V. Possibilities of prediction and prevention of massive obstetric bleeding during placenta accretion. Collections of conferences of the National Research Center Sociosphere 2016; 56: 217–219. (in Russ.)]
6. Блинов А.Ю., Гольцфарб В.М., Долгушина В.Ф. Ранняя пренатальная диагностика истинного приращения

плаценты. Пренатальная диагностика 2011; 10: 79–84. [Blinov A.Yu., Goltsfarb V.M., Dolgushina V.F. Early prenatal diagnosis of true placental increment. Prenatal'naya diagnostika 2011; 10: 79–84. (in Russ.)]

7. Баринов С.В., Медяникова И.В., Тирская Ю.И., Шамина И.В., Шавкун И.А. Приращение плаценты в области рубца на матке после миомэктомии: комбинированный

подход при оперативном родоразрешении. Российский вестник акушера-гинеколога 2018; 18(2): 88–91. [Barinov S.V., Medyannikova I.V., Torskaya Yu.I., Shamina I.V., Shavkun I.A. Placenta increment in the uterine scar area after myomectomy: a combined approach for operative delivery. Rossiiskii vestnik akushera-ginecologa 2018; 18(2): 88–91. (in Russ.)]

Поступила: 13.08.23

Received on: 2023.08.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Анализ вариабельности клинических проявлений у детей с синдромом Марфана

Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина, Д.Ю. Грицевская, А.Н. Путинцев, Д.А. Никольский,
Л.А. Куфтина, В.Ю. Воинова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Analysis of variability of clinical manifestations in children with Marfan syndrome

E.A. Nikolaeva, A.N. Semyachkina, D.Yu. Gritsevskaya, A.N. Putintsev, D.A. Nikolsky,
L.A. Kuftina, V.Yu. Voinova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Марфана нередко встречается в клинической практике, прежде всего, педиатров, кардиологов, ортопедов, окулистов. Заболевание обусловлено гетерозиготными мутациями гена *FBNI*, который кодирует гликопротеин фибриллин-1, являющийся компонентом эластических микрофибрилл соединительной ткани. На основании обследования взрослых больных высказано мнение, что вариабельность клинического симптомокомплекса синдрома Марфана в значительной степени обусловлена нуклеотидными вариантами гена *FBNI*.

Цель исследования. Сравнительный анализ клинических и генетических данных группы детей с молекулярно-генетически подтвержденным синдромом Марфана.

Результаты. Обследование 55 детей показало, что клиническая картина синдрома Марфана характеризуется различными симптомокомплексами. Наиболее тяжелая форма болезни с наличием триады кардинальных признаков (дилатация аорты, эктопия хрусталика, скелетные нарушения) диагностирована менее чем в 1/3 случаев. Более чем у 2/3 пациентов обнаружен неполный симптомокомплекс без отдельных кардинальных проявлений. В соответствии с результатами молекулярно-генетического исследования пациенты были разделены на 2 группы: у 31 ребенка были детектированы мутации гена *FBNI*, ведущие к гаплонедостаточности, или мутации с потерей функции; у 24 детей выявлены мутации гена *FBNI*, дающие доминант-негативный эффект. Сравнение клинко-генетических данных пациентов этих двух групп показало, что мутации с потерей функции достоверно ($p < 0,05$) ассоциированы с показателем вовлеченности в патологический процесс соединительной ткани, с более ранней манифестацией патологии органа зрения и при этом с отсутствием эктопии хрусталика.

Заключение. Требуется продолжение анализа клинко-генетических взаимосвязей для выработки критериев прогноза течения синдрома Марфана и обоснования медицинского наблюдения пациентов.

Ключевые слова: дети, синдром Марфана, клинические симптомокомплексы, ген *FBNI*, LoF-мутации.

Для цитирования: Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Куфтина Л.А., Воинова В.Ю. Анализ вариабельности клинических проявлений у детей с синдромом Марфана. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 27–31. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–27–31

Marfan syndrome is often found in clinical practice, first of all, by pediatricians, cardiologists, orthopedists, ophthalmologists. The disease is caused by heterozygous mutations of the *FBNI* gene. This gene encodes the fibrillin-1 glycoprotein, which is a component of elastic microfibrils of connective tissue. Based on the examination of adult patients with Marfan syndrome, it was suggested that the variability of the clinical symptoms is apparently largely due to the nucleotide variants of the *FBNI* gene.

Purpose. Comparative analysis of clinical and genetic data of a group of children with molecularly and genetically confirmed Marfan syndrome.

Results. Examination of 55 children showed that the clinical picture of Marfan syndrome is characterized by various symptom complexes. The most severe form of the disease with the presence of a triad of cardinal signs (aortic dilatation, ectopia lentis, skeletal disorders) was diagnosed in less than 1/3 of cases. In more than 2/3 of patients, individual cardinal manifestations were absent, making the symptom complex incomplete. According to the molecular genetic results, the patients were divided into 2 groups: 31 children had *FBNI* gene mutations leading to haploinsufficiency, or loss-of-function (LoF) mutations; 24 children had *FBNI* gene mutations with a dominant negative effect. Comparison of clinical and genetic data of patients of these two groups showed that LoF mutations were significantly ($p < 0.05$) associated with the indicator of involvement in the pathological process of connective tissue, with an earlier manifestation of pathology of the visual organ and at the same time with the absence of ectopia lentis.

Conclusion. Further analysis of clinical and genetic relationships is required to develop criteria for predicting the course of Marfan syndrome and substantiating medical observation of patients.

Key words: children, Marfan syndrome, clinical symptom complexes, *FBNI* gene, LoF mutations.

For citation: Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Gritsevskaya D.Yu., Putintsev A.N., Nikolsky D.A., Kuftina L.A., Voinova V.Yu. Analysis of variability of clinical manifestations in children with Marfan syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(3): 27–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–27–31

Наследственные синдромы дисплазии соединительной ткани нередко встречаются в клинической практике прежде всего педиатров, кардиологов, ортопедов, окулистов. Эта группа заболеваний включает более 40 нозологических форм. Из них наиболее

распространен синдром Марфана (1:5000 населения), который входит в перечень редких (орфанных) заболеваний Минздрава РФ, встречается среди лиц всех рас; мужчины и женщины поражаются одинаково часто [1]. Синдром Марфана характеризуется

полисистемными проявлениями, в том числе угрожающим жизни поражением сердца.

Заблевание наследуется аутосомно-доминантно с полной пенетрантностью, обусловлено гетерозиготными мутациями гена *FBN1*, который кодирует гликопротеин фибриллин-1 (хромосомная локализация 15q21.1). Фибриллин-1 служит структурным компонентом эластических микрофибрилл внеклеточного матрикса соединительной ткани. Эластические волокна распространены в организме, в большом количестве содержатся в тканях кровеносных сосудов (в том числе в аорте), коже, связках (в частности, в цинновой связке), сухожилиях, хрящах и паренхиматозных органах — легких, почках. Нарушение структуры фибриллина-1 обуславливает повышенную ригидность эластических волокон, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Относительно недавно показано, что, помимо структурной функции, фибриллин-1 обладает медиаторной функцией — оказывает влияние на функционирование трансформирующего бета-фактора роста (TGF- β), который играет важную роль в межклеточной сигнализации, контролирует дифференцировку, пролиферацию и другие функции клеток, отвечает за созревание соединительной ткани, обеспечивает регуляцию морфогенеза сердца и кровеносных сосудов [2–5].

Кардинальными клиническими признаками синдрома Марфана служит триада: поражение сердечно-сосудистой системы (дилатация аорты), органа зрения (эктопия хрусталика) и скелета (долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и др.). Обращают внимание вариабельность

клинического симптомокомплекса при синдроме Марфана и различие тяжести отдельных проявлений. Полиморфизм клинической картины, по-видимому, в значительной степени обусловлен нуклеотидными вариантами гена *FBN1*, хотя не исключается возможное влияние дополнительных генетических модификаторов [6–9, 10].

Ген *FBN1* характеризуется большими размерами (более 200 кб), содержит 65 кодирующих экзонов, в гене идентифицировано около 3000 вариантов мутаций, среди которых по влиянию на синтезируемый продукт различают мутации с доминант-негативным эффектом (миссенс-мутации, вставки/делеции внутри рамки считывания) и мутации, ведущие к гаплонедостаточности (нонсенс, мутации сайта сплайсинга, вставки/делеции со сдвигом рамки считывания, ведущие к преждевременному терминирующему кодону). Большинство выявленных патогенных вариантов составляют миссенс-мутации [2, 8]. Получены некоторые генофенотипические корреляции при синдроме Марфана, в частности локализация мутаций в экзонах 25–33 нередко приводит к неонатальной форме болезни, гаплонедостаточность обычно ассоциирована с тяжелым поражением сердца и скелета и др. В то же время четкие корреляции не установлены, основной массив данных получен при обследовании взрослых пациентов [2, 11, 12]. Это обуславливает актуальность результатов обследования детей с синдромом Марфана.

Цель исследования: сравнительный анализ клинических и генетических данных группы детей с молекулярно-генетически подтвержденным синдромом Марфана.

Характеристика детей и методы исследования

Под нашим наблюдением находятся 70 больных детей с клиническим диагнозом «синдром Марфана», из них у 55 детей выявлены мутации гена *FBN1*. Возраст этих детей от 1 года до 18 лет (медиана 10 лет), гендерное соотношение: 28 мальчиков и 27 девочек; среди 55 детей 4 пары сибсов.

Обследование с использованием клинических и лабораторных методов осуществляли в отделе клинической генетики НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева). Для выявления степени вовлечения в патологический процесс соединительной ткани проводили оценку в баллах ряда клинических признаков (наличие/отсутствие арахнодактилии, килевидной или воронкообразной деформации грудной клетки, пролапса митрального клапана и др.) согласно критериям диагностики синдрома Марфана (Гент, 2010) [3]. Специализированные генетические исследования выполняли в различных лабораториях — ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, «Геномед», Genetico, Evogen и др.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7146–7220 e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4026–3791

Грицевская Дарья Юрьевна — асп. Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4628–5086

Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–6080–7445

Никольский Дмитрий Анатольевич — вед. инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7352–7338

Куфтина Людмила Андреевна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0008–2781–8597

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8491–0228

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Для оценки фенотипических признаков были использованы данные разработанной в Институте Вельтищева Информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» [13]. При анализе гено-фенотипических корреляций применены методы вариационной статистики, в том числе точный тест Фишера и критерий U Манна–Уитни для независимых выборок.

Результаты

Согласно анализу родословных у 45 (82%) из 55 детей заболевание было унаследовано. Изучение анамнеза показало, что благоприятное течение перинатального периода наблюдалось у большинства больных. Несоответствие параметров массы и длины тела при рождении отмечено у 32 (58%) детей, при этом у 29 (более 1/2) новорожденных длина тела составляла 53 см и более. У 31 из 55 пациентов первые проявления болезни возникали на протяжении первого года жизни, в том числе у 16 — в первые 6 мес. Среди ранних клинических признаков отмечены вялость, слабость, гипотония; высокие темпы роста; деформация грудной клетки, сколиоз; миопия, эктопия хрусталика; пролапс митрального и трикуспидального клапанов; арахнодактилия. Однако клинический диагноз только в 13 (около ¼) случаях был установлен до достижения ребенком двухлетнего возраста; у 30 (55%) пациентов диагноз был установлен в возрасте старше 6 лет.

Анализ триады основных клинических проявлений синдрома Марфана показал, что поражение аорты наблюдалось у 41 (75%) детей, эктопия хрусталика — у 24 (44%), скелетные нарушения — у всех пациентов. По результатам комплексного обследования больные дети были разделены в соответствии с выявленным сочетанием клинических признаков (рис. 1). Полный симптомокомплекс с поражением аорты, хрусталика и скелета наблюдался менее чем в 1/3 случаев (16 детей; 29%), наиболее часто в клинической картине определялось сочетание дилатации аорты со скелетными аномалиями (25 детей;

45%). У 8 (15%) больных поражение скелета сопровождалось эктопией хрусталика без дилатации аорты, а у 6 (11%) детей заболевание протекало в относительно легкой форме, проявляясь только характерными изменениями костной системы без подвывиха хрусталика и дилатации аорты. Распределение пациентов по степени вовлечения в патологический процесс соединительной ткани продемонстрировано на рис. 2. У 40 из 55 детей определялась высокая оценка (≥ 9 баллов) включения в процесс соединительной ткани.

В соответствии с результатами молекулярно-генетического исследования пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошел 31 ребенок с мутациями гена *FBNI*, ведущими к гаплонедостаточности, или мутациями с потерей функции (Loss-of-Function, LoF): мутации, ведущие к преждевременному стоп-кодону, нонсенс-мутации, вставки/делеции со сдвигом рамки считывания. Во 2-ю группу включили 24 ребенка с мутациями гена *FBNI*, дающими доминант-негативный эффект: миссенс, вставки/делеции без сдвига рамки считывания.

Сравнение клинко-генетических данных пациентов этих двух групп показало, что эктопия хрусталика достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась у больных с миссенс-вариантами (доминант-негативный эффект). При этом LoF-мутации (гаплонедостаточность) были достоверно ($p < 0,05$) ассоциированы с более ранней манифестацией патологии органа зрения и с показателем вовлеченности в патологический процесс соединительной ткани (рис. 3).

Обсуждение

Клиническая картина синдрома Марфана у обследованных 55 детей характеризуется различными симптомокомплексами. Наиболее тяжелая форма болезни с наличием триады кардинальных признаков (дилатация аорты, эктопия хрусталика, скелетные нарушения) диагностирована почти в 1/3 случаев. У 2/3 пациентов обнаружен неполный симптомокомплекс в отсутствие отдельных кардинальных проявлений, причем в 6

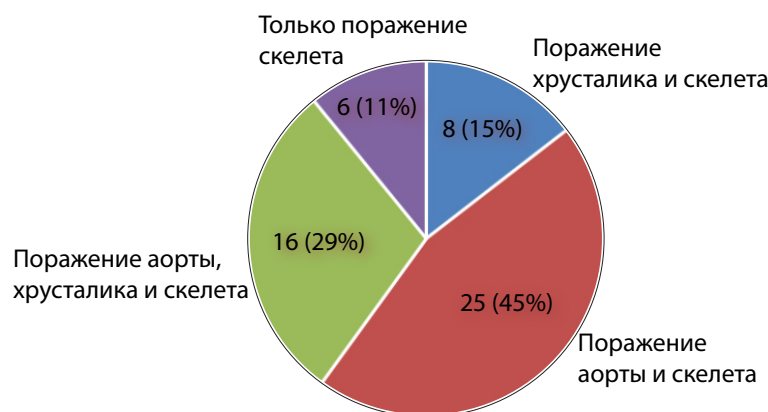


Рис. 1. Распределение детей ($n=55$) с синдромом Марфана по клиническим симптомокомплексам.

Fig. 1. Distribution of children ($n=55$) with Marfan syndrome by clinical symptom complexes.

случаях заболевание проявлялось только скелетными нарушениями, что заставило проводить дифференциальный диагноз с синдромом MASS (Mitral valve, Myopia, Aorta, Skeleton, Skin). Известно, что синдром MASS (OMIM 604308) также обусловлен гетерозиготными мутациями гена *FBN1*, фенотипически сходен с синдромом Марфана, но отличается отсутствием прогрессирующего расширения аорты и эктопии хрусталика [14]. Дополнительный анализ клинических и генетических данных детей этой малочисленной подгруппы позволил отвергнуть диагноз синдрома MASS. Заболевание во всех случаях имело семейный характер, выявленные мутации были ассоциированы с дилатацией/аневризмой аорты, так как у больных родственников наблюдались указанные нарушения.

Полученные данные свидетельствуют о риске формирования патологии аорты у детей этой подгруппы и обосновывают строгие показания к кардиологическому обследованию в динамике.

Выявленные нами генофенотипические корреляции свидетельствуют о связи LoF-мутаций гена *FBN1* с ранней манифестацией патологии зрения и со степенью вовлечения в процесс соединительной ткани. В то же время такого вида нуклеотидные варианты, как правило, не ведут к поражению хрусталика: эктопия хрусталика достоверно ассоциирована с доминантно-негативным эффектом мутаций, не затрагивающих рамку считывания. Полученные данные дополняют имеющиеся в литературе сведения, в частности о корреляции гаплонедостаточности (LoF-мутации) с тяже-

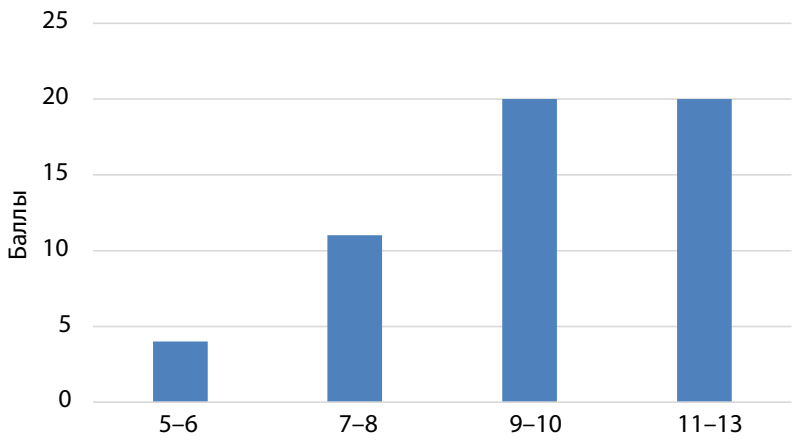


Рис. 2. Распределение детей ($n=55$) с синдромом Марфана по степени вовлечения в патологический процесс соединительной ткани (в баллах).
Fig. 2. Distribution of children ($n=55$) with Marfan syndrome according to the degree of involvement of connective tissue in the pathological process (in points).

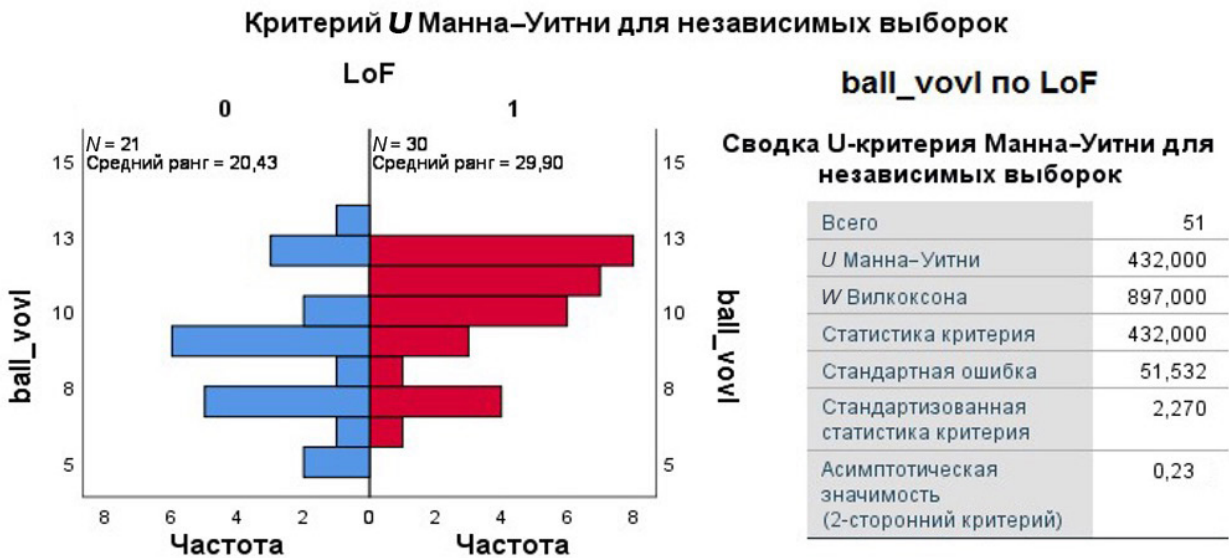


Рис. 3. Достоверная ($p<0,05$) корреляция LoF-мутаций гена *FBN1* (гаплонедостаточность) и степени вовлечения в патологический процесс соединительной ткани (в баллах) у детей ($n=55$) с синдромом Марфана.
Fig. 3. Reliable ($p<0,05$) correlation of LoF mutations of the *FBN1* gene (haploinsufficiency) and the degree of involvement in the pathological process of connective tissue (in points) in children ($n=55$) with Marfan syndrome.

лым поражением сердца и скелета у взрослых пациентов [2, 11, 12]. Для более четкого определения прогноза течения болезни следует принять во внимание научные данные, указывающие на возможное существование генов-модификаторов, оказывающих дополнительное влияние на фенотип синдрома Марфана [15, 16].

Заключение

Результаты обследования группы детей с генетически подтвержденным синдромом Марфана показали вариабельность тяжести клинических прояв-

лений заболевания. Установлена корреляция типа мутации гена *FBN1* с некоторыми клиническими характеристиками синдрома Марфана. Требуется продолжение анализа клинико-генетических взаимосвязей для выработки критериев прогноза течения болезни и обоснования медицинского наблюдения. В ходе дальнейшего исследования следует обратить внимание на проблему выявления генетических модификаторов, что даст возможность более четко определить риск развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Judge D.P., Dietz H.C. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366(9501): 1965–1976. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67789-6
2. Faivre L., Collod-Beroud G., Loeys B.L., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–66. DOI: 10.1086/520125
3. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., Callewaert B.L., De Backer J., Devereux R.B. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
4. Nataatmadja M., West J., West M. Overexpression of transforming growth factor-beta is associated with increased hyaluronan content and impairment of repair in Marfan syndrome aortic aneurysm. *Circulation* 2006; 114(1 Suppl): I371–377. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000927
5. Matt P., Schoenhoff F., Habashi J., Holm T., Van Erp C., Loch D. et al. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation*. 2009; 120(6): 526–532. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981
6. Hutchinson S., Furger A., Halliday D., Judge D.P., Jefferson A., Dietz H.C. et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2269–2276. DOI: 10.1093/hmg/ddg241
7. Díaz de Bustamante A., Ruiz-Casares E., Darnaude M.T., Peruchio T., Martínez-Quesada G. Phenotypic variability in Marfan syndrome in a family with a novel nonsense FBN1 gene mutation. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2012; 65: 380–381. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.05.027
8. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., Ropers J., Ould Ouali N., Affoune A. et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med* 2021; 23(7): 1296–1304. DOI: 10.1038/s41436-021-01132-x
9. Gerdes Gyuricza I., Barbosa de Souza R., Farinha-Arcieri L.E., Ribeiro Fernandes G., Veiga Pereira L. Is HSPG2 a modifier gene for Marfan syndrome? *Eur J Hum Genet* 2020; 28(9): 1292–1296. DOI: 10.1038/s41431-020-0666-0
10. Грицевская Д.Ю., Воинова В.Ю., Смирнова А.В. Молекулярно-генетические основы вариабельности клинических проявлений синдрома Марфана. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(2): [Gritsevskaya D.Yu., Voinova V.Yu., Smirnova A.V. Molecular genetic basis of variability of clinical manifestations of Marfan syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2023; 68(2):]
11. Sakai L.Y., Keene D.R., Renard M., De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016; 591: 279–291. DOI: 10.1016/j.gene.2016.07.033
12. Franken R., Teixido-Tura G., Brion M., Forteza A., Rodriguez-Palomares J., Gutierrez L. et al. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart* 2017; 103: 1795–1799. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310631
13. Путищев А.Н., Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николаева Е.А., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю., Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(3): [Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Shkol'nikova M.A., Nikolaeva E.A., Nikolsky D.A., Razzhivajkin A.Yu., Gritsevskaya D.Yu., Kuramagomedova R.G. Information and analytical platform «Digital Phenotype» to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2023; 68(3):]
14. Reyes-Hernández O.D., Palacios-Reyes C., Chávez-Ocaña S., Cortés-Malagón E.M., Alonso-Themann P.G., Ramos-Cano V. et al. Skeletal manifestations of Marfan syndrome associated to heterozygous R2726W FBN1 variant: sibling case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 79. DOI: 10.1186/s12891-016-0935-9
15. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.-S., Buratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(12): 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
16. Stengl R., Ágg B., Pólos M., Mátyás G., Szabó G., Merkely B. et al. Potential predictors of severe cardiovascular involvement in Marfan syndrome: the emphasized role of genotype-phenotype correlations in improving risk stratification—a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 245. DOI: 10.1186/s13023-021-01882-6

Поступила: 30.03.23

Received on: 2023.03.30

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на качество жизни при бронхиальной астме у детей

О.В. Трусова¹, Ю.Л. Мизерницкий², В.И. Трофимов¹, А.В. Камаев¹, Н.Б. Платонова³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

The impact of allergen-specific immunotherapy with house dust mite allergens on the quality of life in children with bronchial asthma

O.V. Trusova¹, Yu.L. Mizernitskiy², V.I. Trofimov¹, A.V. Kamaev¹, N.B. Platonova³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Контролируемые исследования по оценке влияния аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни пациентов дают противоречивые результаты.

Цель исследования. Оценка динамики качества жизни у детей, больных бронхиальной астмой, в течение 3 лет лечения аллерген-специфической иммунотерапией аллергенами клещей домашней пыли и 1 года после ее окончания.

Материалы и методы. В открытом пятилетнем проспективном исследовании оценивали клиническую эффективность аллерген-специфической иммунотерапии и качество жизни по валидизированному вопроснику PAQLQ(S): в конце исходного года наблюдения (перед началом терапии), в конце каждого из 3 лет проведения иммунотерапии, в конце года последующего наблюдения. Исследование завершили 25 пациентов основной группы (16 мальчиков и 9 девочек в возрасте на момент включения в исследование 8,3 [6,7; 11,5] года) с бронхиальной астмой средней степени тяжести у 17 (68%) детей, легкой степени тяжести у 8 (32%), а также 25 детей группы сравнения (не получавших иммунотерапию), подобранных как пары копии детям основной группы, получавшие сходный с детьми основной группы объем фармакологической терапии.

Результаты. За первые 2 года проведения аллерген-специфической иммунотерапии изменения качества жизни носили разнонаправленный характер. К окончанию 3-го года аллерген-специфической иммунотерапии сформировалась тенденция к улучшению общего качества жизни и уменьшению влияния на него симптомов бронхиальной астмы. Через 1 год после завершения иммунотерапии в основной группе отмечено значительное улучшение общего качества жизни по сравнению с таковым до начала лечения ($p=0,03$) и относительно качества жизни в группе сравнения ($p=0,046$).

Заключение. Полученные данные объективно свидетельствуют о повышении качества жизни у детей, больных бронхиальной астмой, в результате полного курса аллерген-специфической иммунотерапии. Достигнутые положительные результаты сохранялись как минимум на протяжении 1 года после окончания лечения.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, качество жизни.

Для цитирования: Трусова О.В., Мизерницкий Ю.Л., Трофимов В.И., Камаев А.В., Платонова Н.Б. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на качество жизни при бронхиальной астме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 32–40. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–32–40

Controlled studies of the impact of allergen-specific immunotherapy on the quality of life of patients provide mixed results.

Purpose. To evaluate the quality-of-life dynamics in children with bronchial asthma during 3 years of treatment with allergen immunotherapy with house dust mite allergens and one year after its completion.

Material and methods. In an open-label, five-year prospective study, the clinical efficacy of allergen immunotherapy and quality of life were assessed using a validated PAQLQ(S) questionnaire at the end of the baseline year (before starting allergen immunotherapy), at the end of each of allergen immunotherapy year, and at the end of the follow-up year. The study was completed by 25 patients of the main group (16 boys, 9 girls aged 8.3 [6.7; 11.5] years at inclusion) with moderate bronchial asthma in 17 children (68%), mild bronchial asthma in 8 children (32%), and 25 children of the comparison group (who received a similar amount of pharmacological therapy but not allergen immunotherapy), matched as pairs-copies to the children of the main group.

Results. During the first two years of allergen immunotherapy, changes in the level of quality of life were multidirectional. By the end of the third year of allergen immunotherapy, there was a trend towards an improvement in overall quality of life and a decrease in the effect of bronchial asthma symptoms upon quality of life. A year after allergen immunotherapy completion in the main group, a significant increase in overall quality of life was noted, in comparison with the level of quality of life before the start of treatment ($p=0.03$) and in comparison with the level in the comparison group ($p=0.046$).

Conclusion. The data obtained objectively indicate an increase in quality of life in children with asthma as a result of a full course of allergen immunotherapy. The achieved positive results were maintained for at least 1 year after the end of treatment.

Key words: children, bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, quality of life.

For citation: Trusova O.V., Mizernitskiy Yu.L., Trofimov V.I., Kamaev A.V., Platonova N.B. The impact of allergen specific immunotherapy with house dust mite allergens on the quality of life in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(3): 32–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–32–40

Качество жизни согласно определению Всемирной организации здравоохранения — соотношение положения индивидуума в обществе в контексте его культуры и систем ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустойчивости. Качество жизни отражает степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества. Эта оценка зависит не только от состояния здоровья, но и от психологического состояния, уровня независимости, общественного положения, факторов окружающей среды и от личных представлений человека о перечисленном. Таким образом, показатели качества жизни служат важным дополнением к показателям клинического состояния и дают возможность составить более полную картину здоровья детей [1].

В рамках многоцентрового популяционного исследования ИКАР (Исследование качества жизни в России, 2004) выявлена зависимость качества жизни детей, страдающих бронхиальной астмой, от демографических показателей (пол и возраст ребенка, образование, семейный статус родителей, профессиональная занятость), от выраженности симптомов заболевания и степени контроля над ним [2]. Оценка качества жизни широко используется для оценки изменений при лечении заболеваний. Помимо вопросников, оценивающих качество жизни как таковое (например, вопросников SF-36, SF-12, оценивающих физические, психологические и социальные аспекты), применяются адаптированные к возрасту пациентов исследуемой группы вопросники, нацеленные на оценку качества жизни у пациентов при отдельных заболеваниях.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Трусова Ольга Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ORCID: 0000-0002-0854-1536
e-mail: o-tru@mail.ru.

Трофимов Василий Иванович — д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ORCID: 0000-0002-6430-6960

Камаев Андрей Вячеславович — к.м.н., доц. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ORCID: 0000-0001-9654-3429

197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева, заслуженный работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000-0002-0740-1718

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Платонова Наталья Борисовна — врач высшей квалификационной категории, заведующая аллергологическим отделением Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий, ORCID: 0000-0002-5706-9370

198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14 А

Эти вопросники дают возможность оценить, насколько проводимое лечение влияет на качество жизни при определенном заболевании.

Бронхиальная астма оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, в то же время современные технологии лечения этого заболевания ожидаемо улучшают качество жизни. Поэтому показатели качества жизни полезно использовать в комплексной оценке контроля и достижения целей лечения [3].

Аллерген-специфическая иммунотерапия — это введение больному аллергическим заболеванием причинного аллергена в специально подготовленной форме, точной дозировке и с определенным интервалом на протяжении длительного времени с целью выработки иммунологической толерантности [4]. Бронхиальная астма — классическое показание к лечению методом аллерген-специфической иммунотерапии. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при лечении бронхиальной астмы доказана в ходе современных рандомизированных клинических исследований, результатами метаанализов исследований и обширных наблюдений клинической практики. В результате лечения постепенно уменьшается частота обострений астмы, снижается потребность в фармпрепаратах (в первую очередь обращают внимание на снижение ступени терапии) [5–7].

В 2014 г. рабочая группа Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) предложила индекс подсчета симптомов и потребности в фармпрепаратах для количественной оценки результатов лечения аллерген-специфической с применением иммунотерапии при аллергическом рините; однако для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в лечении астмы такой индекс до сих пор не разработан и валидизирован [8]. Детальная методика оценки эффективности лечения при бронхиальной астме отсутствует в современных руководствах по аллерген-специфической иммунотерапии [4, 9].

В руководстве ЕААСИ по проведению аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли при бронхиальной астме предложен перечень показателей для оценки в динамике курса лечения. К чрезвычайно важным показателям отнесли обострения астмы, контроль астмы, стероид-сберегающий эффект и безопасность. К важным показателям отнесли индекс симптомов, потребность в фармпрепаратах, качество жизни, показатели функции легких [9]. Таким образом, динамическая оценка качества жизни, наравне с показателями симптомов заболевания и потребности в фармпрепаратах, может служить ориентиром эффективности аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли при бронхиальной астме.

Известно, что качество жизни лишь умеренно коррелирует с уровнем симптомов астмы [10]. Оценка

качества жизни больного в дополнение к прямым показателям эффективности дает комплексное представление об изменении уровня здоровья ребенка на фоне лечебного вмешательства. При этом оценке подлечит широкий спектр признаков, касающихся повседневной деятельности пациента. Такая комплексная оценка в полной мере отражает влияние заболевания и его лечения на самочувствие ребенка [11, 12].

Цель исследования: оценка динамики качества жизни у детей, больных бронхиальной астмой, в течение 3 лет лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли и 1 года после окончания терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Открытое проспективное контролируемое исследование проведено в детских аллергологических кабинетах Санкт-Петербурга в 2015–2022 гг. Диагноз бронхиальной астмы и степень ее тяжести устанавливали согласно действующим клиническим рекомендациям [13]. Критериями включения были следующие: 1) возраст от 5 до 14 лет; 2) бронхиальная астма, вызванная сенсibilизацией к клещам домашней пыли, выявленная не менее чем за 6 мес до включения в исследование; 3) наличие показаний к проведению аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли. К критериям исключения относились: 1) тяжелое и/или неконтролируемое течение бронхиальной астмы; 2) пыльцевая аллергия с манифестными сезонными обострениями; 3) невозможность для семьи пациента соблюдать необходимые процедуры исследования, сроки и кратность наблюдения.

Пациенты, включенные в основную группу (группа «АСИТ+»), в дополнение к фармакотерапии получали аллерген-специфическую иммунотерапию с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактами *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (Stallergenes Greer, Франция) по круглогодичному протоколу в течение 3 лет. Дозу аллерговакцины на этапе поддерживающего лечения в концентрации 300 ИР/мл (ИР — индексы реактивности, единица стандартизации препарата) определяли индивидуально, максимально — 240 ИР/сут, ежедневно в соответствии с действующей инструкцией по применению препарата [14].

Для каждого пациента основной группы подбирали пару-копию по полу, возрасту, степени тяжести астмы. В группу пар-копий (группа «АСИТ–») включали пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли, которые по тем или иным причинам не получали аллерген-специфическую иммунотерапию.

Каждый пациент группы «АСИТ+» наблюдался в исследовании в течение 5 лет: 1 год предварительного наблюдения, 3 года аллерген-специфической иммунотерапии, 1 год после ее окончания. Пациенты группы пар-копий наблюдались по идентич-

ному графику и течение их заболевания оценивалось по тем же критериям и в те же временные интервалы. По окончании каждого года наблюдения проводили оценку симптомов аллергических заболеваний и используемых лекарственных препаратов за отчетный период 12 мес, рассчитывали индекс симптомов и использования препаратов за каждый год наблюдения для количественной оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии [15].

В целях оценки качества жизни применяли валидизированный вопросник для оценки качества жизни у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести, имеющих обычную повседневную нагрузку, на русском языке — PAQLQ(S), автор Элизабет Джунипер (E.F. Juniper) [16]. От разработчика получены письменное согласие на некоммерческое применение авторского вопросника PAQLQ(S) в данном научном исследовании и оригиналы валидизированных версий вопросника на русском языке для использования в России.

Вопросник предназначен для детей в возрасте моложе 17 лет и содержит 23 вопроса для оценки состояния за последние 7 дней. Вопросы из трех блоков (доменов) «Активность», «Симптомы» и «Эмоции» представлены в вопроснике случайно. Ответ на вопрос выражается в баллах от 1 до 7, где 1 балл соответствует максимально негативному влиянию астмы на качество жизни, а 7 баллов — отсутствию негативного влияния болезни на данный параметр. Для поиска подходящих вариантов ответа используются цветные карточки с вербальными вариантами ответов, различные для качественных (*как сильно?*) и для количественных (*как часто?*) вопросов (табл. 1).

Вопросники о время визитов заполняли до сбора жалоб, анамнеза и выполнения диагностических процедур для исключения субъективных влияний на результат ответа. У детей в возрасте 5–11 лет заполняли вопросник методом опроса ребенка врачом-исследователем, у детей в возрасте 12 лет и старше — путем самостоятельного заполнения ответов ребенком. Не допускалось участие родителя ребенка в прочтении вопроса и формировании ответа. Перед началом заполнения вопросника, проверяли понимание ребенком отчетного периода в 7 дней. Разъясняли, что не может быть «правильных» и «неправильных» ответов на вопросы, убеждали, что ребенок понимает принцип выбора ответа в диапазоне от 1 до 7 баллов. Обеспечивали комфортную обстановку для работы с вопросником.

После заполнения вопросники архивировали; обработка данных проведена по окончании исследования. Наименьшим значимым изменением качества жизни считали изменение средней оценки на 0,5 балла и более [16].

Итоговую оценку рассчитывали, суммируя ответы на вопросы PAQLQ(S) в пределах домена и вычисляя среднее арифметическое. Таким образом, для каждого из пациентов при каждом визите

Таблица 1. Шкала балльной оценки признаков в опроснике PAQLQ(S)
Table 1. Scoring of the answers in the PAQLQ(S) questionnaire

Оценка ответа, баллы	Качественный вопрос (насколько сильно)	Количественный вопрос (насколько часто)
1	Чрезвычайно беспокоило	Все время беспокоило
2	Сильно беспокоило	Почти все время беспокоило
3	Достаточно беспокоило	Часто беспокоило
4	Несколько беспокоило	Иногда беспокоило
5	Немного беспокоило	Редко беспокоило
6	Почти не беспокоило	Почти никогда не беспокоило
7	Не беспокоило	Никогда не беспокоило

формировали 3 блока («Активность», «Симптомы», «Эмоции») и общую оценку вопросника. Для всех четырех показателей значения колебались в пределах от 1 до 7 баллов; более высокий результат соответствовал меньшему снижению качества жизни в этом направлении, вызванному астмой. В дальнейшем для статистической обработки результаты объединяли внутри группы лечения (основная — «АСИТ+» и группа пар-копий — «АСИТ–») и сравнивали группы между собой во временных точках до начала лечения (исходно), после окончания 3 лет аллерген-специфической иммунотерапии и через 1 год последующего наблюдения.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование включили 60 пациентов (30 в группу «АСИТ+» и 30 в группу «АСИТ–»). За период наблюдения исключены из исследования 10 пациентов (причины исключения: несоблюдение схемы лечения, невозможность регулярного наблюдения). Таким образом, к анализу в ходе длительного наблюдения были доступны 25 пациентов группы «АСИТ+» и 25 пациентов пар-копий: в каждой из групп 16 (64%) мальчиков, 9 (36%) девочек в возрасте на момент включения в исследование 8,3 [6,7; 11,5] года (от 5 лет 7 мес до 13 лет 2 мес). Астма средней степени тяжести зарегистрирована у 17 (68%) детей, легкой степени тяжести — у 8 (32%) в каждой из групп. Все 50 пациентов наблюдались в течение 5 лет согласно дизайну исследования, не отмечено отказов или нарушений процедуры в заполнении пациентами вопросников PAQLQ. Всего к анализу принято 250 заполненных вопросников.

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета компьютерных программ Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., США). Нормальность распределения полученных результатов проверяли по критерию Шапиро. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm\sigma$); остальные — в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Для оценки различий количественных показателей выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распре-

ления, использовали непараметрический критерий U Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов группы «АСИТ+» по сравнению с группой «АСИТ–» отмечен выраженный положительный клинический эффект от лечения. Это прослеживалось по динамике суммарного индекса симптомов и препаратов. Так, среднее индивидуальное снижение оценки симптомов через 3 года аллерген-специфической иммунотерапии составило 68% в группе «АСИТ+» и 27% в группе «АСИТ–» ($p = 0,008$). Через 3 года проведения аллерген-специфической иммунотерапии (Сталораль «Аллерген клещей») различия групп по суммарной оценке симптомов и использования медикаментов также были статистически значимыми ($p = 0,00001$).

На протяжении 1 года наблюдения после завершения терапии между группами сохранялись статистически значимые различия по суммарной оценке симптомов и использования лекарственных препаратов. Суммарная оценка симптомов и использования лекарственных препаратов составила по окончании года последующего наблюдения $8,77 \pm 1,06$ балла в группе «АСИТ+» и $22,01 \pm 2,18$ балла в группе «АСИТ–» ($p < 0,00001$). Таким образом, клинический эффект аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли сохранялся как минимум в течение 1 года после прекращения лечения. Детальный отчет о клинической эффективности лечения представлен нами ранее в предыдущих публикациях [17].

Результаты этапной оценки качества жизни при бронхиальной астме отражены в табл. 2 и на рисунке. Исходно статистически значимые различия между пациентами группы «АСИТ+» и «АСИТ–» не определялись ни по общей оценке качества жизни, ни по показателям отдельных доменов. Все показатели были довольно высокими, что определялось дизайном исследования. К моменту первого заполнения вопросника все пациенты провели 1 год предварительного наблюдения в иссле-



АЛЛЕРГЕН КЛЕЩЕЙ И АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ — КОНТРОЛЬ АЛЛЕРГИИ С ПЕРВОГО НАЖАТИЯ НА ДОЛГИЕ ГОДЫ

- Контроль аллергического ринита/
бронхиальной астмы с 5 лет^{1-3,10,11}
- Гибкость дозирования
для пациентов любой сложности³⁻⁶
- 4 нажатия ежедневно —
для достижения максимального
результата^{3-5,12}
- Эффективен и безопасен
по результатам клинических
исследований и реальной
клинической практики^{1,2,5-9}
- 10 лет успешного применения
в России и более 20 лет в мире^{8,12}



1) Moingeon P. Expert Rev Vaccines. 2014 Dec;13(12):1463-73.

2) Wang L, Yin J, Fadel R, Montagut A, de Beaumont O, Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. Allergy 2013;69:1181-1188.

3) Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31(Suppl. 25):1-101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>

4) Didier A et al. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1338-45.

5) Passalacqua G et al. Expert Rev Clin Immunol 2016;12:733-9.

6) Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. AU. Worm M, Rak S, de Blay F, Mallin HJ, Melac M, Cadic V, Zeldin RK. Clin Transl Allergy. 2014;4(1):7. Epub 2014 Feb 11.

7) Ulrich Wahn, Claus Bachert, Joachim Heinrich, Hartmut Richter, Stefan Zielen. Real world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen associated allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2019 V. 74 I. 3 P. 594-604.

8) Batard T, et al. Int Arch Allergy Immunol. 2006;140:295-305.

9) Batard T, Baron-Bodo V, Martelet A, et al. Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy. Allergy 2016;71:220-229.

10) Park I-H et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Asian children. Int. J. of Pediatr. Otorhinolaryngology 2012.

11) Hellings PW, et al. Positioning the principles of precision... Allergy 2017;72:1297-305.

12) <https://www.stallergenesgreener.com/ru/stallergenes-greener-russia>

довании, в течение которого пациентам подбирали базисную терапию астмы, регулировали режимные мероприятия и контроль сопутствующих заболеваний. Таким образом, на момент первого заполнения вопросника пациенты основной группы были подготовлены к началу аллерген-специфической иммунотерапии при контролируемом течении астмы.

За первые 2 года проведения аллерген-специфической иммунотерапии изменения качества жизни носили разнонаправленный характер, колебания показателей были незначительными, произвольными, различия между группами отсутствовали. К окончанию 3-го года аллерген-специфической иммунотерапии сформировалась тенденция к улучшению показателей общего качества жизни и уменьшению влияния симптомов астмы на качество жизни (увеличилась оценка по домену «Симптомы») в группе «АСИТ+», однако статистически значимых различий по качеству жизни не было выявлено ни при сравнении групп, ни при сравнении в каждой группе уровней начала наблюдения и после 3 лет наблюдения.

Через 1 год после завершения аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли в основной группе отмечено значительное повышение общего качества жизни по сравнению с показателем внутри самой группы до начала лечения ($p=0,031$) и по сравнению качества жизни между группами «АСИТ+» и группой сравнения ($p=0,046$). Повышение качества жизни в группе «АСИТ+» было ассоциировано с сохранением положительного клинического эффекта иммунотерапии на фоне снижения лекарственной нагрузки.

Изменения в блоке «Активность» не были статистически значимыми на протяжении всего 3-летнего периода проведения аллерген-специфической иммунотерапии. В домене «Симптомы» у пациентов отмечен высокий уровень качества жизни при первичной оценке, так как показатель отражал контролируемое течение астмы на момент инициации аллерген-специфической иммунотерапии. Необходимо принимать во внимание, что по методике оценки качества жизни пациент отвечает на вопросы о своем состоянии за короткий период в последние 7 дней. Таким образом, блок «Симптомы» не отражал различия по качеству жизни у ребенка, завершившего лечение аллерген-специфической иммунотерапией, в сравнении с исходным уровнем. В блоке «Эмоции» в отсутствие исходного различия между группами пациентов в группе «АСИТ+» выявлена уверенная тенденция к улучшению на протяжении периода от инициации аллерген-специфической иммунотерапии к окончанию 3-го года терапии с дальнейшим выраженным улучшением после окончания терапии. Через 1 год после прекращения аллерген-специфической иммунотерапии получено статистически значимое различие между группами в пользу группы «АСИТ+» по блоку эмоций.

Обсуждение

Оценка качества жизни широко применяется в контролируемых исследованиях как вспомогательный параметр оценки исхода лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии. В метаанализ S. Dhami и соавт. (2017) [5] по эффективности аллер-

Таблица 2. Результаты этапной оценки качества жизни при бронхиальной астме у детей основной группы и группы сравнения

Оценка по разделам РАQLQ, баллы	Группа	Исходно	1 год терапии	3 года терапии	+1 год наблюдения
Общая оценка	АСИТ+	5,74 [5,52; 6,17]	5,7 [5,35; 5,96]	6,17 [5,65; 6,48]	6,44 [6,22; 6,7]
	АСИТ–	5,91 [5,74; 6,22]	5,74 [5,39; 6,04]	5,96 [5,48; 6,26]	5,91 [5,52; 6,13]
	<i>p</i>	0,66	0,82	0,31	0,046*
Блок «Активность»	АСИТ+	5,6 [5,4; 6]	5,4 [5,2; 5,8]	6,2 [5,8; 6,4]	6,2 [5,8; 6,4]
	АСИТ–	5,8 [5,4; 6,2]	5,6 [5,4; 5,8]	5,8 [5,6; 6]	5,8 [5,6; 6,2]
	<i>p</i>	0,7	0,63	0,29	0,44
Блок «Симптомы»	АСИТ+	6,1 [5,7; 6,4]	6 [5,8; 6,3]	6,6 [6,2; 6,7]	6,5 [6,2; 6,7]
	АСИТ–	6,3 [6; 6,6]	6,3 [5,9; 6,5]	6,2 [5,9; 6,4]	6,1 [6; 6,5]
	<i>p</i>	0,74	0,29	0,18	0,44
Блок «Эмоции»	АСИТ+	5,63 [5,38; 6]	5,25 [5; 5,88]	6,25 [5,88; 6,5]	6,63 [6,13; 6,88]
	АСИТ–	5,88 [5,5; 6,13]	5,75 [5,63; 6,13]	5,88 [5,63; 6,25]	5,75 [5,5; 6]
	<i>p</i>	0,53	0,26	0,09	0,022*

Примечание. Данные представлены в виде ($Me [Q_1; Q_3]$). АСИТ+ — основная группа, в которой дети получали аллерген-специфическую иммунотерапию с аллергенами клещей домашней пыли; АСИТ– — группа сравнения (пар-копии), в которой дети не получали аллерген-специфическую иммунотерапию; * — различия статистически значимы между группами АСИТ+ и АСИТ–.

ген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме вошли 7 исследований сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, в которых оценивали влияние этого вида терапии на качество жизни с применением болезнью-специфических вопросников. В отношении влияния сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни при бронхиальной астме не удалось сделать однозначного вывода в связи с выраженной неоднородностью проведенных исследований [5]. Так, в одном из исследований, характеризующемся низким уровнем систематической ошибки, не выявлено позитивное влияние лечения на качество жизни у взрослых пациентов с астмой и аллергией на клещей домашней пыли. При этом аллерген-специ-

ческая иммунотерапия с аллергенами клещей домашней пыли была эффективной в отношении снижения частоты обострений и ухудшения течения астмы по сравнению с таковыми в группе плацебо [18]. В метаанализе J.L. Rice и соавт. (2018) [19] исследований по оценке эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей показано положительное влияние на качество жизни лечения методом подкожной аллерген-специфической иммунотерапии. При этом статистически значимые различия по динамике качества жизни между группой терапии и группой плацебо не выявлены. При этом не удалось показать положительное влияние сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни в связи с недо-

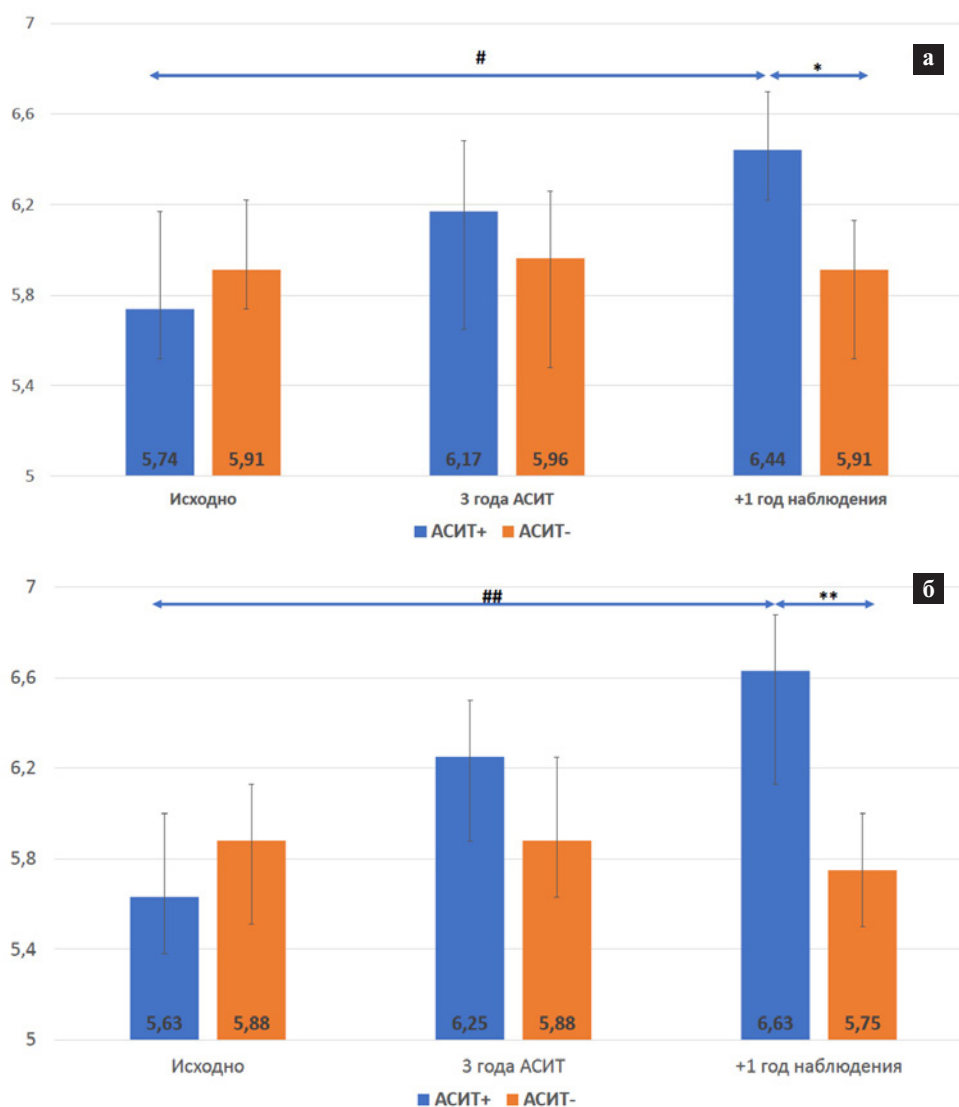


Рисунок. Этапная оценка качества жизни при бронхиальной астме у детей основной группы и группы сравнения.

а — динамика общей оценки качества жизни PAQLQ(S) в основной группе (АСИТ+) и группе сравнения (АСИТ-); # — $p=0,031$; * — $p=0,046$; **б** — динамика оценки блока «Эмоции» PAQLQ(S) в основной группе (АСИТ+) и группе сравнения (АСИТ-); ## — $p=0,001$; ** — $p=0,022$.

Figure. Staged assessment of the quality of life in children with bronchial asthma in the main group and the comparison group. **а** — dynamics of the total score for quality of life PAQLQ(S) in the main group and comparison group; # — $p=0,031$; * — $p=0,046$. **б** — dynamics of the score of the PAQLQ(S) domain “Emotions” in the main group and the comparison group; ## — $p=0,001$; ** — $p=0,022$.

статочным числом исследований, в которых применяли бы оценку качества жизни. В метаанализ включали только рандомизированные контролируемые исследования у детей [19]. Таким образом, в исследованиях не всегда удается показать клинически и статистически значимое позитивное влияние аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни при бронхиальной астме.

Следует принимать во внимание, что легкое течение астмы не оказывает существенного негативного влияния на качество жизни детей [3]. Поэтому при динамической оценке качества жизни в исследованиях по аллерген-специфической иммунотерапии, в которые преимущественно включаются дети с астмой легкого течения и средней степени тяжести (в то время как тяжелая астма является критерием невключения), труднее проследить положительные изменения в показателях качества жизни. В некоторых исследованиях аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли для лечения астмы отсутствие статистически значимых различий по качеству жизни между пациентами, получавшими терапию, и группой плацебо на протяжении 1-го года терапии было оценено авторами как положительная находка, свидетельствующая, что в период проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов отсутствует существенное ухудшение качества жизни, что косвенно свидетельствует о хорошей переносимости проводимого лечения [20].

В настоящем исследовании при наблюдении пациентов в течение 5 лет показаны улучшение общего качества жизни в ходе аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли в сравнении с исходным уровнем и в сравнении с контрольной группой, которое достигло статистической значимости через 1 год после окончания терапии. Можно предположить, что ранее проведенные контролируемые исследования были недостаточно продолжительными, чтобы оказать достоверное влияние на качество жизни пациентов.

Блок «Активность» не обладал достаточной статистической мощностью для демонстрации изменений на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии в данном исследовании. Этот блок включает наименьшее число вопросов. К моменту начала аллерген-специфической иммунотерапии пациенты достигали контролируемого течения астмы, на фоне которого болезнь не оказывала значимого негативного влияния на ответы блока «Активность». Тем не менее следует отметить, что общее изменение медианы оценок за блок «Активность» между точками «Начало лечения» и «Год после окончания лечения» достигло в группе «АСИТ+» 0,6 балла, а это считается существенным изменением в рамках вопросника RAQLQ(S). Подобное изменение в группе сравнения не зарегистрировано. Статистической значимости указанное изменение не достигло. Блок «Эмоции»

показал значительные положительные изменения у детей с астмой, получавших на протяжении 3 лет аллерген-специфическую иммунотерапию с аллергенами клещей домашней пыли.

Отсутствие статистически значимой динамики качества жизни по блоку «Симптомы» не соответствует клиническому результату лечения в группе «АСИТ+», показавшему клинически значимое снижение суммарного индекса симптомов и потребности в медикаментозной терапии [17]. Можно предположить, что ответы в блоке «Симптомы» сложнее оценить ребенку, а именно вопросы блока «Симптомы» наиболее эффективно отражают наличие достаточно выраженных, манифестных симптомов заболевания (таких как одышка, удушье), в то время как блок «Эмоции» наиболее очевиден для объективизации самим пациентом. Эмоциональная составляющая самочувствия нередко является ведущей для пациента и его окружения. Полученные результаты указывают на важность комплексной оценки динамики лечения при бронхиальной астме у детей с применением клинических методов и этапной оценкой качества жизни.

На качество жизни при бронхиальной астме влияют разные факторы, и в том числе возраст пациента, сезон года, степень тяжести и уровень контроля заболевания [21]. Для максимального исключения возможных ошибок, связанных с перечисленными факторами, в настоящем исследовании применяли группу сравнения, подобранную способом пар-копий, причем в парах пациенты не различались по возрасту, полу, степени тяжести бронхиальной астмы. Для исключения влияния сезона года сроки визитов для оценки качества жизни и течения астмы для пациента основной группы и его пары-копии различались не более чем на 1 мес. Кроме того, были исключены ожидаемое влияние на качество жизни перемены медикаментозной терапии и уровня контроля заболевания за счет проведения предварительного года наблюдения, к концу которого пациенты подходили при контролируемом течении астмы на фоне подобранной фармакотерапии или в спонтанной ремиссии заболевания.

Заключение

В связи с тем что лечение методом аллерген-специфической иммунотерапии начинают только при условии контролируемого течения бронхиальной астмы у пациента, начальная оценка качества жизни показала относительно высокий уровень в отношении блоков (доменов) «Симптомы» и «Активность». Вероятно, этим объясняется отсутствие выраженного повышения качества жизни в блоках «Симптомы» и «Активность» на фоне аллерген-специфической иммунотерапии. Клинически значимая положительная динамика показана для блока «Эмоции» и суммарной оценки качества жизни в год, следующий после окончания трехлетнего курса аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей

домашней пыли. Полученные данные свидетельствуют о повышении качества жизни у детей, больных астмой, в результате полного курса лечения аллерген-

специфической иммунотерапией. Достигнутые положительные результаты сохранялись как минимум на протяжении 1 года после окончания лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика». Москва. 2017; 160 с. [National program "Bronchial asthma in children. Strategy and prophylaxis. Moscow. 2017; 160 p. (in Russ.)]
2. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Алексеева Я.Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования. Пульмонология 2003; 5: 88–96. [Chuchalin A.G., Belevsky A.S., Smolenov I.V., Smirnov N.A., Alexeeva Y.G. Quality of life of asthma patients in Russia: results of multi-center population study. Pulmonologiya 2003; 5: 88–96. (in Russ.)]
3. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В. Влияние реабилитационных технологий на качество жизни детей с бронхиальной астмой. Здоровье для всех: научно-практический журнал 2011; 2: 3–10. [Mizernitskiy Yu.L., Kosenkova T.V., Marinich V.V. Effect of habilitation technologies on quality of life children with bronchial asthma. Zdorovje dlya vseh: nauchno-prakticheskiy zhurnal 2011; 2: 3–10. (in Russ.)]
4. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Alviani C., Angier E., Arasi S. et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31 (Suppl. 25): 1–101. DOI: 10.1111/pai.13189.
5. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., Agache I., Lau S., Jutel M. et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017; 72: 1825–1848. DOI: 10.1111/all.13208
6. Schmitt J., Wüstenberg E., Küster D., Mücke V., Serup-Hansen N., Tesch F. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. Allergy 2019; 00: 1–7. DOI: 10.1111/all.14020
7. Vogelberg C., Klimek L., Brüggemann B., Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. Allergy 2022; 77: 3584–3592. DOI: 10.1111/all.15506
8. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014; 69: 854–867. DOI: 10.1111/all.12383
9. Agache I., Lau S., Akdis C.A., Smolinska S., Bonini M., Cavkaytar O. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy 2019; 74: 855–873. DOI: 10.1111/all.13749
10. van den Bemt L., Kooijman S., Linssen V. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. Health Qual Life Outcomes 2010; 8: 5. DOI: 10.1186/1477-7525-8-5
11. Белоусов Д.Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы. Качественная клиническая практика 2008; 2: 28–38. <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-svyazannoe-so-zdoroviem-detey-obzor-literatury/> / Ссылка активна на 19.02.2023
12. Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H., Ferrie P.J., Griffith L.E., Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res 1996; 5: 35–46. DOI: 10.1007/BF00435967
13. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» [Clinical guidelines «Bronchial asthma» (in Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2/ / Ссылка активна на 05.03.2023.
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сталораль «Аллерген клещей» капли подязычные [Instructions for use of the medicinal product for medical use Staloral "Allergen ticks" sublingual drops (in Russ.)] [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10/InstrImg_2021_4_1_1467743/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10\[2021\]_4.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10/InstrImg_2021_4_1_1467743/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10[2021]_4.pdf) / Ссылка активна на 05.03.2023.
15. Трусова О.В., Камаев А.В., Трофимов В.И., Макарова И.В. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической терапии с аллергенами клещей домашней пыли у пациентов с бронхиальной астмой с помощью индекса симптомов и препаратов. Практическая пульмонология 2020; 4: 10–15. [Trusova O.V., Kamaev A.V., Trofimov V.I., Makarova I.V. The assessment of clinical efficacy of allergen-specific therapy with house dust mite allergens in patients with asthma using symptom index and drugs. Prakticheskaya pulmonologiya 2020; 4: 10–15. (in Russ.)]
16. PAQLQ(S) — Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire. https://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html / Ссылка активна на 02.01.2023
17. Трусова О.В., Мизерницкий Ю.Л., Трофимов В.И., Камаев А.В., Платонова Н.Б. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на течение бронхиальной астмы у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии 2023; 1: 12–18. [Trusova O.V., Mizernitskiy Yu.L., Trofimov V.I., Kamaev A.V., Platonova N.B. The impact of allergen specific immunotherapy with house dust mite allergens on natural course of asthma in children. Allergologiya i immunologiya v pediatrii 2023; 1: 12–18. (in Russ.)]
18. Virchow J.C., Backer V., Kuna P., Prieto L., Nolte H., Villesen H.H. et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 1715–1725. DOI:10.1001/jama.2016.3964
19. Rice J.L., Diette G.B., Suarez-Cuervo C., Brigham E.P., Lin S.Y., Ramanathan M.Jr., et al. Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma: A Systematic Review. Pediatrics 2018; 141: e20173833. DOI: 10.1542/peds.2017–3833
20. Devillier P., Fadel R., de Beaumont O. House dust mite sublingual immunotherapy is safe in patients with mild-to-moderate, persistent asthma: a clinical trial. Allergy 2015; 71: 249–257. DOI: 10.1111/all.12791
21. Kanmaz H.G., Harmanci K., Razi C., Kose G., Cengizlier M.R. Specific immunotherapy improves asthma related quality of life in childhood. Allergologia et Immunopathologia 2011; 39: 68–72. DOI: 10.1016/j.aller.2010.04.005

Поступила: 09.03.23

Received on: 2023.03.09

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Диагностическое значение структур межклеточного матрикса при бронхиальной астме у детей

Т.Р. Стройкова¹, О.А. Башкина¹, Н.А. Геппе²

¹ФГАОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Diagnostic significance of the extracellular matrix structures in bronchial asthma in children

T.R. Stroykova¹, O.A. Bashkina¹, N.A. Geppe²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Межклеточный матрикс при бронхиальной астме задействован в процессах структурного изменения, которые имеют как обратимый, так и необратимый характер. Диагностическую значимость могут иметь маркеры дисфункции эндотелия, показатели структур внеклеточного матрикса.

Цель исследования. Изучение клинического значения маркеров коллагеногенеза и плазменного эндотелина-1 при бронхиальной астме у детей в зависимости от тяжести и длительности заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 268 пациентов в возрасте от 2 лет 11 мес до 17 лет 11 мес с установленным диагнозом бронхиальная астма различной степени тяжести. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определены уровни в сыворотке крови следующих показателей: антител к коллагенам I и III типов, плазменного эндотелина.

Результаты. Определено статистически значимое повышение содержания фактора роста фибробластов, антител к коллагену I типа у детей с бронхиальной астмой тяжелой степени.

Заключение. Данные показатели служат диагностическим маркером бронхиальной астмой тяжелой степени.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, воспаление, межклеточный матрикс.

Для цитирования: Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Геппе Н.А. Диагностическое значение структур межклеточного матрикса при бронхиальной астме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 41–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-41-45

The intercellular matrix in bronchial asthma is involved in both reversible and irreversible processes of structural change. Markers of endothelial disorders, indicators of extracellular matrix structures may have diagnostic significance.

Purpose. To study the clinical significance of markers of collagen genesis and plasma endothelin-1 in bronchial asthma in children, depending on the severity and duration of the disease.

Material and methods. 268 patients aged from 2 years 11 months to 17 years 11 months with an established diagnosis of bronchial asthma with varying degrees of severity were examined. The ELISA method determined the serum levels of the following indicators: antibodies to type I and type III collagen, plasma endothelin.

Results. There was a significantly significant increase in fibroblast growth factor, type I collagen antibodies in children with severe bronchial asthma.

Conclusion. These indicators are a diagnostic marker for a severe bronchial asthma.

Key words: children, bronchial asthma, inflammation, intercellular matrix.

For citation: Stroykova T.R., Bashkina O.A., Geppe N.A. Diagnostic significance of the extracellular matrix structures in bronchial asthma in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(3): 41–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-41-45

Внеклеточный матрикс имеет фундаментальное значение для функциональных возможностей легких, так как служит для поддержания прочно-

сти ткани к растяжению, эластичности и барьерной функции. Кроме того, становится все более очевидным, что внеклеточный матрикс не только действует как каркас для резидентных клеток ткани, но также и непосредственно управляет важными процессами в клетках, включая морфогенез, передачу сигналов, миграцию, пролиферацию [1]. Соответственно аномальный внеклеточный матрикс, который часто наблюдается при хронических заболеваниях легких, не только служит патологическим проявлением на конечной стадии, которое ставит под угрозу функциональность тканей, но также, вероятно, определяет развитие и прогрессирование заболевания. Накопление коллагена в тканях дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой — характерный патологический признак ремоделирования,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Стройкова Татьяна Равильевна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9231-4407

e-mail: mega.astor@mail.ru

Башкина Ольга Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1672-675X

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0003-0547-3686

119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

связанный с необратимыми обструктивными изменениями [2–9].

Прогрессирование различных хронических заболеваний легких, включая бронхиальную астму, связано с изменениями взаимодействия внеклеточного матрикса с клетками в легких. Коллаген III типа вместе с коллагеном I типа являются основными составляющими интерстициального матрикса. Коллаген III типа секретируется фибробластами и мезенхимальными клетками других типов, что делает его основным маркером при патологиях, связанных с воспалением и развитием фиброза. Происходящие при этом изменения в коллагеновых структурах влияют на пролиферацию фибробластов и их фенотип. Структурные изменения, которые приводят к ремоделированию дыхательных путей, включают изменения в эпителиальном барьере и внеклеточном матриксе, субэпителиальный фиброз, гиперплазию гладкой мускулатуры, бокаловидных и слизистых желез, ангиогенез [10–12]. Показано, что при бронхиальной астме изменяется эпителий дыхательных путей, активизируются резидентные мезенхимальные клетки [13–15].

Результаты многочисленных опубликованных исследований противоречивы. Ряд исследований у детей и взрослых показал наличие повышенной васкуляризации (ангиогенеза) бронхов, которая коррелировала с ограничением воздушного потока, гиперреактивностью бронхов и тяжестью заболевания. Кроме того, исследователями высказано предположение, что увеличение сосудистой сети бронхов может способствовать воспалению и ремоделированию дыхательных путей при бронхиальной астме за счет рекрутирования воспалительных клеток, аномального роста и пролиферации клеток. Остается неизученным вопрос о структурных изменениях сосудов легких. Недостаточно исследований в количественной оценке структуры и состава внеклеточного матрикса (эластина и коллагена) легких у пациентов с бронхиальной астмой.

Существуют единичные исследования по выявлению утолщения базальной мембраны при бронхиальной астме у детей, основанные на количественных измерениях толщины базальной мембраны при бронхиальной астме, в том числе тяжелого течения. Несмотря на максимальный объем базисной терапии, у пациентов выявлено увеличение толщины базального слоя по результатам гистологического исследования [16–20].

По данным разных исследователей, фибриллярный коллаген при бронхиальной астме не только увеличен, но и сильно дезорганизован и фрагментирован в дыхательных путях. Исследования *in vitro* продемонстрировали отсутствие фибриллярного коллагена-I, важного для устойчивости коллагеновых фибрилл [21]. Кроме того, имеются данные о том, что в базальной мембране крупных и мелких дыхательных путей у детей и взрослых с бронхиальной астмой наблюдается увеличение клеточных элементов межклеточного матрикса,

который, как было совсем недавно показано, в основном состоит из дезорганизованного фибриллярного коллагена. Показано, что во внеклеточном матриксе сосудистой сети дистальных бронхов происходит отложение дезорганизованного фибриллярного коллагена у детей и взрослых как при легкой, так и при тяжелой бронхиальной астме [22, 23].

В процессе изменения внеклеточного матрикса принимают участие факторы роста, один из них — фактор роста фибробластов (FGF — fibroblast growth factor). Идентифицировано более 20 структурно родственных вариантов семейства FGF. Они осуществляют ангиогенную активность путем взаимодействия с поверхностными рецепторами различных клеток эндотелия, оказывают непосредственное влияние на изменение морфологических и функциональных свойств дыхательных путей и межклеточного матрикса [24–27].

Цель исследования: изучение клинического значения маркеров коллагеногенеза и плазменного эндотелина-1 при бронхиальной астме у детей в зависимости от тяжести и длительности заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 267 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет включительно с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы. В исследование не включены пациенты с иной хронической неаллергической бронхолегочной патологией. В результате обследования диагноз бронхиальной астмы легкой степени тяжести установлен у 101 (52,06%) ребенка, среднетяжелой — у 141 (41,95%), тяжелой — у 26 (5,99%). Критерии включения в группу из 60 условно здоровых детей предусматривали отсутствие атопии в индивидуальном и семейном анамнезе, хронических соматических заболеваний и хронических инфекционных заболеваний ЛОР-органов.

Лабораторные методы исследования включали определение аутоантител к коллагенам I и III типов методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы «Имтек» (Москва) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Результаты регистрировали на вертикальном спектрофотометре типа «Мультискан» при длине волны 450 нм. Количественное определение аутоантител осуществляли с помощью калибровочной кривой, выстраиваемой на основе различных концентраций положительного контроля с учетом разведения исследуемых образцов. Тест-система предназначена для определения аутоантител к коллагенам I и III типов в плазме. Метод основан на иммунологической реакции между аутоантителами к коллагену и коллагеном, иммобилизованным на внутренней поверхности лунок пластикового планшета, с последующей детекцией образовавшегося комплекса с помощью пероксидазного конъюгата кроличьих антител к тотальным иммуноглобулинам человека, ферментативная актив-

ность которого определяется по изменению окраски субстратной смеси. Количество связавшейся пероксидазы пропорционально количеству аутоантител в образце. Положительный контроль представлен в исходной концентрации 0,1. Определение основного фактора роста фибробластов FGF осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа типа сэндвич. Микропланшет покрыт специфическими моноклональными антителами к FGF. При этом FGF, содержащийся в образцах, связывается с иммобилизованными антителами. В ходе реакции в лунки добавляют стандарты и образцы. После промывки все несвязавшиеся антитела удаляют и в лунки добавляют конъюгат моноклональных антител к FGF с ферментом. Диапазон измерения 3–640 пг/мл. Аналитическая чувствительность метода 3 пг/мл. Интенсивность развития окраски прямо пропорциональна концентрации FGF в образцах. Цветовую реакцию останавливают стоп-реагентом, и интенсивность окраски измеряют на планшетном фотометре. Определение плазменного эндотелина-1 проводили с помощью тест системы Biomedical ENDOTELIN (1–21) ЗАО «БиоХимМак» методом иммуноферментного анализа. Цветовую реакцию останавливали стоп-реагентом, интенсивность окраски измеряли на планшетном фотометре. Диапазон измерения 0,02–3 фмоль/л. Чувствительность 0,02 фмоль/л.

Для статистического анализа использованы следующие методы: для сравнения независимых выборок — критерий t Стьюдента; корреляционный анализ Пирсона применяли для определения силы линейной взаимосвязи между переменными.

Результаты и обсуждение

Нами определено, что концентрация фактора роста фибробластов в сыворотке крови у детей при легкой и среднетяжелой форме ниже, чем в контрольной группе (табл. 1). У детей с тяжелой формой

бронхиальной астмы показатель достоверно превышал показатели контрольной группы, что свидетельствует об изменениях структурных компонентов соединительной ткани с явлениями фибропластической активности. Таким образом, при легком и среднетяжелом течении заболевания не происходит активация фиброгенных факторов роста, тогда как при тяжелой форме заболевания наблюдается существенная активация данного фактора, стимулирующего синтез коллагена в фибробластах, что приводит к увеличению коллагеновых структур.

Функция эндотелия — одна из важнейших в патогенезе бронхиальной астмы. Эндотелий высвобождает ростовые факторы, медиаторы расширения сосудов, играет важную патогенетическую роль в процессе эозинофильного воспаления и формирования дальнейших структурных изменений — ремоделирования. В связи с этим нам представилось актуальным, используя метод корреляционного анализа, установить взаимосвязь показателей уровней плазменного эндотелина и фактора роста фибробластов при различной степени тяжести заболевания. Корреляционный анализ проводили между количественными переменными, без включения категориальной величины (степени тяжести заболевания) между двумя параметрами: уровнем плазменного эндотелина-1 и уровнем FGF. Нами установлена прямая корреляция средней силы (табл. 2), что свидетельствует об участии фактора роста фибробластов в нарушении функции эндотелия при бронхиальной астме, принимая во внимание, что рецепторы данного фактора располагаются на гладкомышечных элементах эндотелия. Полученные результаты подтверждают единую патогенетическую сущность данных параметров при бронхиальной астме.

По данным литературы, активация образования коллагенов I и III типов возможна при различных хронических воспалительных процессах. При этом

Таблица 1. Концентрация фактора роста фибробластов у детей при различной степени тяжести бронхиальной астмы
Table 1. Values of fibroblast growth factor in children in various asthma severity

Степень тяжести бронхиальной астмы	Концентрация фактора роста фибробластов, пкг/мл ($M \pm \sigma$)	p (критерий t Стьюдента)
Легкая, $n=101$ (1)	$4,3 \pm 0,8$	$p_{1-3}=0,05$
Среднетяжелая, $n=141$ (2)	$4,2 \pm 1,8$	$p_{2-3}=0,01$
Тяжелая, $n=26$ (3)	$6,7 \pm 3,5$	
Контрольная группа, $n=60$	$5,5 \pm 1,9$	$p=0,015$ (для всех групп)

Таблица 2. Корреляция концентраций плазменного эндотелина и FGF при различной тяжести бронхиальной астмы
Table 2. Correlation value of plasma endothelin and FGF in different severity of bronchial asthma

Исследуемые показатели	1. Легкая степень ($n=101$)	2. Средняя степень ($n=141$)	3. Тяжелая степень ($n=26$)
Плазменный эндотелин-1, фмоль/мл	$0,201 \pm 0,3$	$0,787 \pm 0,3$	$0,448 \pm 0,4$
Фактор роста фибробластов, пкг/мл	$4,3 \pm 0,8$	$4,2 \pm 1,8$	$6,7 \pm 3,5$
Коэффициент корреляции r	0,56	0,64	0,6

Примечание. $p \leq 0,05$ для всех групп сравнения.

Таблица 3. Содержание антител к коллагенам I и III типов при бронхиальной астме различной степени тяжести
Table 3. Value of type I and type III autoantibodies to collagen with varying severity of bronchial asthma

Показатель	Контрольная группа	Легкая (n=101)	Средняя (n=148)	Тяжелая (n=26)	p (критерий t Стьюдента)
Антитела к коллагену I типа, мкг/мл	0,175±0,03	0,114±0,04	0,156±0,03	0,284±0,08	$p_{1-3}=0,08$ $p_{1-2}=0,12$ $p_{2-3}=0,1$ $p_{1-k}=0,01$ $p_{2-k}=0,01$ $p_{3-k}=0,03$
Антитела к коллагену III типа, мкг/мл	0,091±0,01	0,07±0,03	0,160±0,04	0,094±0,02	$p_{1-3}=0,71$ $p_{1-2}=0,24$ $p_{2-3}=0,1$ $p_{3-k}=0,1$

синтез коллагена III типа увеличивается на ранних стадиях заболевания, а коллагена I типа — на поздних. Неограниченное коллагенообразование, появление коллагеновых волокон в паренхиме легких характерны для фибропластических процессов. Появление антител к коллагеновым структурам служит непосредственным отражением коллаген синтезирующей функции внеклеточного матрикса [28].

В ходе исследований мы установили, что содержание антител к коллагенам I и III типов при легкой и среднетяжелой бронхиальной астме является равнозначным и не превышает содержания в контрольной группе. Уровень антител к коллагену I типа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой достоверно повышен по сравнению с таковым при других вариантах тяжести заболевания и с контрольной

группой. Это свидетельствует об активности коллагеногенеза и морфологических изменениях во внеклеточном матриксе легких у этих больных (табл. 3).

Заключение

Таким образом, структуры межклеточного матрикса имеют диагностическое значение и отражают степень тяжести бронхиальной астмы. Достоверное повышение изученных показателей — антител к коллагену I типа и фактора роста фибробластов — свидетельствует об активации коллагенсинтезирующих функций фибробластов при тяжелой бронхиальной астме. Это приводит к структурным изменениям межклеточного матрикса бронхиальной стенки, а следовательно, определяет длительность и тяжесть персистирования симптомов у этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Бэй-Дженсен А., И Дж. М.Б. Дженовезе Ф., Зибур А.С., Нильсен М., Лиминг Д.Дж. Биохимия коллагенов, ламининов и эластина. Академик Пресс, 2016; 203–233. [Bej-Dzhensen A., I Dzh. M.B., Dzhenovze F., Zibur A.S., Nil'sen M., Liming D.Dzh. Biochemistry of collagens, laminins and elastin, Academic Press, 2016; 203–233. (in Russ.)]
- Robert J., Dhiren F., Patel F. Zooming into the Matrix: Using Nonlinear Optical Microscopy to Visualize Collagen Remodeling in Asthmatic Airways Am J Respir Crit Care Med 2019; 200(4): 403–405. DOI: 10.1164/rccm.201904-0722ED
- Burgess J., Mauad T., Tjin G., Karlsson J., Westergren-Thorsen G. The extracellular matrix—The under-recognized element in lung disease? J Pathol 2016; 240: 397–409. DOI: 10.1002/path.4808
- Halfier W., Oerle P., Monnier C., Camenzind L., Reyes-Lua M., Hu H. et al. New concepts in basement membrane biology. FEBS 2015; 282: 4466–4479. DOI: 10.1111/febs.13495
- Le B., Macdonald B., Kalluri R. Structure and Function of Basement Membranes. Exp Biol Med 2007; 232: 1121–1129. DOI: 10.3181/0703-MR-72
- Faffe D., Zin W. Lung Parenchymal Mechanics in Health and Disease. Physiol Rev 2009; 89: 759–775. DOI: 10.1152/physrev.00019.2007
- Booth A., Hadley R., Cornett A., Dreffs A., Matthes S., Tsui J. et al. Acellular Normal and Fibrotic Human Lung Matrices as a Culture System for In Vitro Investigation Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 866–876. DOI: 10.1164/rccm.201204-0754OC
- Burgstaller G., Oehrle B., Gerckens M., White E.S., Schiller H.B., Eickelberg O. The instructive extracellular matrix of the lung: Basic composition and alterations in chronic lung disease Eur Respir J 2017; 50: 160–180. DOI: 10.1183/13993003.01805-2016
- Gu B., Madison M., Corry D., Kheradmand F. Matrix remodeling in chronic lung diseases. Matrix Biol 2018; 73: 52–63. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.012
- Emmanuel T. Special Issues Modeling Extracellular Matrix-Cell Interactions in Lung Repair and Chronic Disease. J Cells 2021; 8: 21–45. DOI: 10.3390/10082145
- Hackett T., Vriesde N., Al-Fouadi M., Mostaco-Guidolin L., Maf-toun D., Hsieh A. et al. Cells 2022; 11(2): 185. DOI: 10.3390
- Yick C., Ferreira D., Annoni R., von der Thusen J., Kunst P., Bel E. et al. Extracellular matrix in airway smooth muscle is associated with dynamics of airway function in asthma. Allergy 2012; 67: 552–559. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02773
- James A., Maxwell P., Pearce-Pinto G., Elliot J., Carroll N. The Relationship of Reticular Basement Membrane Thickness to Airway Wall Remodeling in Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1590–1595. DOI: 10.1164/rccm.2108069
- Sagliani S., Molyneux C., Gong H., Rogers A., Malmstrom A., Pelkonen A. et al. Ultrastructure of the reticular basement membrane in adults, children and infants with asthma Eur Respir J 2006; 28(3): 505–512. DOI: 10.1183/09031936.06.00056405

15. Leila B., Mostaço-Guidolin L., Emmanuel T., Jari U., Hajimohammadi S., Fouadi M., Xian L. Defective Fibrillar Collagen Organization by Fibroblasts Contributes to Airway Remodeling in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(4): 431–443. DOI: 10.1164/rccm.201810–1855OC
16. Elias J.A., Zhu Z., Chupp G., Homer R. Airway remodeling in asthma. *J. Clin. Invest* 1999; 104: 1001–1006. DOI: 10.1172/JCI8124
17. Zeiger R.S., Dawson C., Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 376–386. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70460-4
18. McKay O., Hogg J. The contribution of airway structure to early childhood asthma. *Med J Aust* 2002; 177: S45–S47. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2002.tb04852.x
19. Boulet L., La Violette M., Turcotte H., Cartier A., Dugas M., Malo J.-L., Boutet M. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. *Chest* 1997; 112: 45–52. DOI: 10.1378/112.1.45
20. Araujo B.B., Dolhnikoff M., da Silva L.F.F., Elliot J., Linden J.H.N., Ferreira D. et al. Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma. *Eur Respir J* 2008; 32: 61–69. DOI: 10.1183/09031936.00147807
21. Mostaço-Guidolin L.B., Yang C.X., Hackett T.L. Pulmonary vascular remodeling is an early feature of fatal and non-fatal asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol Biol* 2021; 65: 114–118. DOI: 10.1165/rcmb.2020–0339LE
22. Payne D., Rogers A., Adelroth E., Bandi V., Guntupalli K.K., Bush A., Jeffery P.K. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 78–82. DOI: 10.1164/rccm.200205–414OC
23. Mostaço-Guidolin L., Osei E., Ullah J., Hajimohammadi S., Fouadi M., Li X. et al. Defective Fibrillar Collagen Organization by Fibroblasts Contributes to Airway Remodeling in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 431–443. DOI: 10.1164/rccm.201810–1855OC
24. Стройкова Т.Р., Григанов В.И. Проблема хронического воспаления при бронхиальной астме у детей. *Астраханский медицинский журнал* 2011; 3: 52–55. [Stroikova T.R., Griganov V.I. The problem of chronic inflammation in bronchial asthma in children. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal* 2011; 3: 52–55. (in Russ.)]
25. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/> / Ссылка активна на 02.05.2023.
26. Palgan K., Bartuzi Z. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28(3): 415–420. DOI: 10.1177/0394632015580907
27. Hoshino M., Nakamura Y., Sim J. Expression of growth factors and remodeling of the airway wall in bronchial asthma. *Thorax* 1998; 53(1): 21–27. DOI: 10.1136/thx.53.1.21
28. Целуйко С.С., Красавина Н.П. Иммуноцитохимическая характеристика типов коллагена соединительной ткани биоптатов бронхов больных с дисплазией органов дыхания. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2010; 38: 36–42. [Tseluiko S.S., Krasavina N.P. Immunocytochemical characterization of connective tissue collagen types in bronchial biopsy specimens from patients with respiratory dysplasia. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* 2010; 38: 36–42. (in Russ.)]

Поступила: 20.03.23

Received on: 2023.03.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Влияние урсодезоксиколевой кислоты на кишечную микробиоту у детей с хроническими заболеваниями печени

Г.В. Волынец¹, А.В. Никитин^{1, 2}, Т.А. Скворцова¹⁻³, А.С. Потапов⁴, В.В. Дудурич⁵, Л.Г. Данилов^{5, 6}

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Россия;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵Медико-генетический центр CERBALAB, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Effect of ursodeoxycholic acid on the intestinal microbiota in children with chronic liver disease

G.V. Volynets¹, A.V. Nikitin^{1, 2}, T.A. Skvortsova¹⁻³, A.S. Potapov⁴, V.V. Dudurich⁵, L.G. Danilov^{5, 6}

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁵Medical Genetic Center «CERBALAB», St. Petersburg, Russia;

⁶Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Урсодезоксиколевая кислота представляет собой третичную желчную кислоту, у человека она содержится в низкой концентрации, обладает хорошо известными терапевтическими свойствами и первоначально использовалась для лечения холестатических заболеваний печени. Однако исследований по влиянию урсодезоксиколевой кислоты на состав кишечной микробиоты очень мало, особенно у детей с хроническими заболеваниями печени.

Цель исследования. Определить различия в таксономическом разнообразии микробиоты кала у детей с хроническими заболеваниями печени, которые получают или не получают урсодезоксиколевую кислоту.

Материал и методы. Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты у 24 детей с хроническими заболеваниями печени (средний возраст 10,3±4,7 года) с выделением региона V3–V4 гена 16S rPHK. В исследуемую группу вошли 18 детей с аутоиммунными заболеваниями печени и 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени. В основную группу вошли 17 детей, которые получали урсодезоксиколевую кислоту. Группу сравнения составили 7 детей, не получавшие урсодезоксиколевую кислоту.

Результаты. Выявлено, что образцы кала, полученные у пациентов, получающих препараты урсодезоксиколевой кислоты, не отличаются по таксономическому разнообразию кишечной микробиоты от образцов пациентов, не получающих этот препарат. Более детальное исследование по определению таксономического разнообразия в образцах пациентов, получающих урсодезоксиколевую кислоту, и детей, не получающих препараты урсодезоксиколевой кислоты, с использованием метода sPLS-DA, показало, что у пациентов, не получающих препараты урсодезоксиколевой кислоты, доминируют такие таксоны, как *Streptococcus anginosus*, *Coprococcus eutactus*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Angelakisella massiliensis* и *Gemella haemolysans*. При этом для пациентов, получающих препараты урсодезоксиколевой кислоты, характерно доминирование таксона *Anaerostipes hadrus*. Анализ различий процентного соотношения видов бактерий кишечной микробиоты показал, что у пациентов, получающих урсодезоксиколевую кислоту, повышена концентрация *A. hadrus*, в то время как у пациентов, не получающих эти препараты, значительно увеличено содержание *Bacteroides dorei*, *Akkermansia muciniphila*, а также увеличено количество других бактерий.

Заключение. Урсодезоксиколевая кислота положительно влияет на кишечную микробиоту у детей с хроническими заболеваниями печени, увеличивая количество микроорганизмов, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота, хронические болезни печени, урсодезоксиколевая кислота.

Для цитирования: Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. Влияние урсодезоксиколевой кислоты на кишечную микробиоту у детей с хроническими заболеваниями печени. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 46–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-46-54

Триллионы микробов, обитающих в кишечнике человека — кишечная микробиота — участвуют в различных метаболических и иммунных процессах в организме и играют важную роль в поддержании гомеостаза кишечника. Регуляторные функции кишечной микробиоты основаны преимущественно на микробных метаболитах, в том числе таких субстратах, как желчные кислоты, которые играют жизненно важную роль в обмене веществ и иммунологической регуляции, и короткоцепочечные жирные кислоты

(включая ацетат, пропионат и бутират), которые могут быстро абсорбироваться в толстой кишке, после чего входят в цикл трикарбоновых кислот для образования АТФ и служат ключевым источником энергии для колоноцитов и гепатоцитов [1–3].

У млекопитающих существуют два основных класса желчных кислот: первичные и вторичные, третичные. В то время как первичные желчные кислоты синтезируются в результате катаболизма холестерина в гепатоцитах, вторичные и третичные желчные кислоты

Ursodeoxycholic acid is a secondary bile acid (BA), present in humans at low concentrations, with well-known therapeutic properties, and was originally used to treat cholestatic liver disease. However, there are very few studies on the effect of ursodeoxycholic acid on the composition of the gut microbiota, especially in children with chronic liver diseases.

Purpose. To determine differences in the taxonomic diversity of the fecal microbiota in children with chronic liver disease who receive or do not receive ursodeoxycholic acid.

Material and methods. A metagenomic analysis of the intestinal microbiota of 24 children with chronic liver diseases (mean age 10.3 ± 4.7 years) was carried out with the identification of the V3–V4 region of the 16S rRNA gene. The group included 18 children with autoimmune liver diseases and 6 children with non-autoimmune liver diseases. 17 children received ursodeoxycholic acid. The comparison group consisted of 7 children who did not receive ursodeoxycholic acid.

Results. This study found that fecal samples from patients treated with ursodeoxycholic acid do not differ in the taxonomic diversity of the gut microbiota from samples from patients not treated with ursodeoxycholic acid. A more detailed study to determine the existing taxonomic diversity in samples of patients treated with ursodeoxycholic acid and not treated with ursodeoxycholic acid, using the sPLS-DA method, showed that taxa such as *Streptococcus anginosus*, *Coprococcus eutactus*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Angelakissella massiliensis* and *Gemella haemolysans* dominated in patients not treated with ursodeoxycholic acid. And for patients receiving drugs with ursodeoxycholic acid, the dominance of the taxon *Anaerostipes hadrus* is typical. An analysis of differences in the percentage of intestinal microbiota bacterial species showed that patients receiving ursodeoxycholic acid had a higher count of *Anaerostipes hadrus*, while in patients not receiving ursodeoxycholic acid preparations, the count of *Bacteroides dorei*, *Akkermansia muciniphila* was significantly increased, and the counts of other bacteria were also increased.

Conclusion. Studies have shown that ursodeoxycholic acid has a positive effect on the intestinal microbiota in children with chronic liver disease by increasing the number of microorganisms that produce short-chain fatty acids.

Key words: children, gut microbiota, chronic liver diseases, ursodeoxycholic acid.

For citation: Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Potapov A.S., Dudurich V.V., Danilov L.G. Effect of ursodeoxycholic acid on the intestinal microbiota in children with chronic liver/ Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(3): 46–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-46-54

являются производными первичных желчных кислот и образуются в результате взаимодействия с кишечной микробиотой и микробного метаболизма [4, 5].

Первичные желчные кислоты — холевая и хено-дезоксихолевая — синтезируются в гепатоцитах из холестерина в результате сложных ферментативных реакций, инициируемых ферментами холестерин-7 α -гидроксилазой (CYP7A1) и стерол-27-гидроксилазой (CYP27A1). После образования первичные желчные кислоты ферментом N-ацилтрансферазой конъюгируются с аминокислотами таурином или глицином. Это и позволяет желчным кислотам сохранять свою амфипатическую структуру, что имеет решающее значение для их эмульгирующей активности в двенадцатиперстной кишке в отношении липидов пищи [3, 5]. Конъюгированные желчные кислоты после попадания с желчью в кишечник деконъюгируются, подвергаясь гидролизу, опосредованному гидролазой желчных солей, которая обнаруживается в бактериях многочисленных родов, включая *Lactobacillus*, *Bifidobacte-*

rium, *Clostridium*, *Bacteroides* и *Enterococcus*, с последующим 7 α -дегидроксилированием и эпимеризацией и превращаются в вторичные желчные кислоты, а именно дезоксихолевую, литохолевую и третичную урсодезоксихолевую [6–8]. Однако достижения в области масс-спектрометрического анализа желчных кислот привели к идентификации и характеристике более 20 различных видов вторичных желчных кислот у человека и грызунов [9]. Это разнообразие первичных желчных кислот и их вторичных метаболитов подчеркивает сложную и динамическую природу, благодаря которой желчные кислоты могут влиять на иммунный ответ слизистой оболочки, поскольку каждый вид желчных кислот обладает уникальными физико-химическими свойствами (например, гидрофобностью, критическими концентрациями мицелл, проницаемостью мембран), а также различным сродством к рецепторам клеток и белкам-транспортерам.

В подвздошной кишке желчные кислоты реабсорбируются по четко организованному пути трансклеточного транспорта. Люминальные желчные кислоты,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Вольнец Галина Васильевна — д.м.н., гл. науч. сотр., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; ORCID: 0000–0002–5413–9599 e-mail: volynets_g@mail.ru

Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, асс. кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–8837–9243

Скворцова Тамара Андреевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры 2 гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы, гл. внештатный

детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000–0002–6525–8665

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Потапов Александр Сергеевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0003–4905–2373

119296 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Дудурич Василиса Валерьевна — рук. отдела «Микробиом» лаборатории «CERBALAB», ORCID: 0000–0002–6271–5218

Данилов Лаврентий Глебович — биоинформатик лаборатории «CERBALAB», лаборант-исследователь кафедры генетики и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0002–4479–3095

199106 Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 90, корп. 2

достигающие подвздошной кишки, сначала связываются с апикальным натрий-зависимым переносчиком желчных кислот, с помощью которого и транспортируются через апикальную поверхность энтероцитов (ASBT; кодируется *SLC10A2*) [8]. При попадании в цитоплазму желчные кислоты быстро связываются и сопровождаются к базолатеральной поверхности белком подвздошной кишки, связывающим желчные кислоты (IBABP; кодируется *FABP6*), где они транспортируются через базолатеральную мембрану и в нижележащую ткань слизистой оболочки с помощью комплекса гетеродимерных переносчиков органических растворенных веществ α/β (OST α/β ; кодируется *SLC51A/B*) [10]. Желчные кислоты, реабсорбированные в подвздошной кишке, накапливаются в слизистой оболочке и диффундируют в фенестрированные капилляры для портальной рециркуляции в печень. Эта энтерогепатическая циркуляция желчных кислот совершается примерно от 6 до 8 раз в сутки в зависимости от режима питания и поддерживает циркулирующее количество желчных кислот на уровне от 4 до 6 г [11, 12].

Желчные кислоты обладают мощными сигнальными функциями через набор специализированных рецепторов на клетках, включая рецептор 1-го типа желчных кислот, связанный с белком G (TGR5), фарнезоидный X-рецептор (FXR) и рецептор витамина D (VDR) [2, 5, 8]. Таким образом, желчные кислоты и кишечная микробиота оказывают двунаправленное влияние друг на друга. Синтез и метаболизм желчных кислот в значительной степени регулируются микробиотой кишечника. Влияние на процесс образования вторичных желчных кислот относят к ограниченному количеству бактерий с ферментами, индуцируемыми желчными кислотами (BAI — bile acid-inducible), в том числе кластеру *Clostridium XIVa* (например, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*) и *Eubacterium* в типе *Firmicutes* [8]. Микробиота кишечника через продукты своего метаболизма может регулировать также ферменты печени CYP7A1 и CYP27A1, тем самым влияя на продукцию желчных кислот [10]. Важно, что микробиота кишечника участвует в биотрансформации желчных кислот с помощью микробных ферментов.

Желчные кислоты также взаимно регулируют микробную колонизацию в желудочно-кишечном тракте благодаря как прямой бактериостатической активности, так и зависимой от желчных кислот передаче сигналов в интестинальные эпителиальные клетки. Например, конститутивно высокие концентрации желчных кислот в просвете тонкой кишки (1–10 ммоль) приближаются к наиболее критическим концентрациям мицеллообразования. Это не только облегчает эмульгирование пищевых липидов, но также и приводит к прямому лизису чувствительных к желчи бактерий. Соответственно как клиническое, так и экспериментально индуцированное повреждение печени снижает секрецию

желчных кислот и приводит к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке [3, 5, 11]. К аналогичному повышению уровня бактерий в тонкой кишке на модели животных приводит лигирование желчных протоков, в то время как кормление грызунов желчью или конъюгированными желчными кислотами во время состояний относительной недостаточности желчных кислот снижает рост бактерий в тонкой кишке до нормального уровня [12, 13].

Активность желчных кислот, наблюдаемая *in vivo*, не проявляется при их физиологических концентрациях *in vitro* [14–17]. Поэтому были предложены два дополнительных механизма для объяснения антимикробной активности желчных кислот *in vivo*. Во-первых, бактериостатические функции желчных кислот усиливаются в присутствии других компонентов желчи, так как желчные кислоты, содержащиеся в желчи *in vivo*, существуют в виде смешанных мицелл вместе с фосфолипидами, длинноцепочечными жирными кислотами и билирубином [18]. Во-вторых, недавние исследования показали, что зависимый от желчных кислот фарнезоидный X-рецептор (FXR) в интестинальных эпителиальных клетках способствует экспрессии антимикробных пептидов [19, 20]. Таким образом, антимикробные эффекты желчных кислот *in vivo*, а также их иммунорегуляторные функции, вероятно, включают ряд синергетических механизмов.

В подвздошной кишке активно рециркулируют только конъюгированные желчные кислоты — это один из процессов, с помощью которого микробный метаболизм напрямую влияет на реабсорбцию желчных кислот в подвздошной кишке. Действительно, одной из причин диареи, вызванной желчными кислотами, служит избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, который вызывает чрезмерную деконъюгацию желчных кислот и снижение их реабсорбции в подвздошной кишке [21].

Урсодезоксихолевая кислота и кишечная микробиота. Урсодезоксихолевая кислота представляет собой третичную желчную кислоту, полученную из хенодезоксихолевой кислоты, и у человека она содержится в низкой концентрации. Урсодезоксихолевая кислота обладает хорошо известными терапевтическими свойствами и первоначально использовалась для лечения холестатических заболеваний печени [22–27]. Она также может улучшить колитогенный дисбактериоз. В частности, в модели на животных нормализовывалось соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и увеличивалась численность *Clostridium cluster XIVa* и *Akkermansia muciniphila*. В результате у мышей уменьшались проявления колита [22]. Урсодезоксихолевая кислота может усиливать экспрессию FXR и VDR и восстанавливать гомеостаз желчных кислот [24]. Кроме того, урсодезоксихолевая кислота может снижать выработку провоспалительных цитокинов, ингибировать гибель энтероцитов и защищать целостность кишечного

УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе **500 мг**



• Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА



реклама ЛП-003388 от 28.12.15

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

WWW.URSOSAN.RU

* Мультицентровое исследование РАКУРС,
исследование СТОПГЭРБ,
Мультицентровое исследование УСПЕХ*
** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2022

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

эпителиального барьера [24, 25]. Указанные эффекты в значительной степени сопровождались подавлением воспаления кишечника. Однако клиническая практика терапии урсодезоксихолевой кислотой в период ремиссии воспалительных заболеваний кишечника пока ограничивается небольшим числом случаев. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника имеют высокий риск развития колоректальной дисплазии и рака [26]. Клинические испытания показали, что урсодезоксихолевая кислота может снижать этот риск у пациентов с язвенным колитом [5]. Обилие *F. prausnitzii* увеличивалось, а *Ruminococcus gnavus* уменьшалось при лечении урсодезоксихолевой кислотой, и этот результат лечения ассоциировался с низким риском развития колоректальной аденомы у мужчин. У женщин такой взаимосвязи не наблюдалось, вероятно, из-за небольшого размера выборки [27]. Таким образом, клиническое использование урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно с точки зрения дозировки и продолжительности лечения, требует дальнейшего изучения.

Первичный склерозирующий холангит обычно связан с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно с язвенным колитом [28]. Почти 66% пациентов с первичным склерозирующим холангитом имеют сопутствующие воспалительные заболевания кишечника (75% приходится на язвенный колит). У пациентов при сочетании первичного склерозирующего холангита с воспалительным заболеванием кишечника существенно различаются профили микробиоты и нарушений метаболизма желчных кислот по сравнению с таковыми у здоровых людей. Активируются также сигнальные пути желчных кислот [29]. Урсодезоксихолевая кислота — наиболее изученный препарат при первичном склерозирующем холангите. Ее потенциальные преимущества при первичном склерозирующем холангите включают увеличение оттока желчи, прямую и непрямую цитопротекцию, стабилизацию клеточных мембран, иммуномодуляцию, разбавление гидрофобного пула желчных кислот, подавление апоптоза, противовоспалительный эффект. Урсодезоксихолевая кислота улучшает биохимические показатели функции печени в сыворотке крови и гистологические показатели при лечении первичного склерозирующего холангита. Практическое руководство AASLD (2022) по первичному склерозирующему холангиту рекомендует пациентам с устойчиво повышенным уровнем показателей холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза) лечение урсодезоксихолевой кислотой в дозе 13–23 мг/кг сут. При хорошей переносимости урсодезоксихолевой кислоты терапия может быть продолжена, если наблюдается снижение или нормализация уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы или нивелирование симптомов заболевания через 12 мес от начала лечения [30, 31].

Цель исследования: определить различия в таксономическом разнообразии микробиоты кала у детей с хроническими заболеваниями печени, которые получают или не получают урсодезоксихолевую кислоту.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты у 24 детей с хроническими заболеваниями печени (средний возраст $10,3 \pm 4,7$ года) с выделением целевого фрагмента гена *16S rRNA*. В исследуемую группу вошли 18 детей с аутоиммунными заболеваниями печени и 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени. Исследование сплошное — материал собирали одновременно у всех детей с заболеваниями печени, находившихся на обследовании на момент сбора материала. В основную группу вошли 17 детей, которые получали урсодезоксихолевую кислоту в дозе 15 мг/кг/сут в течение не менее 6 нед. Группу сравнения составили 7 пациентов с хроническими заболеваниями печени, которые не получали урсодезоксихолевую кислоту.

Протоколы исследования одобрены независимыми локальными этическими комитетами и учеными советами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» и ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», в которых проводилось наблюдение пациентов. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Метагеномное исследование образцов кала проводилось в генетической лаборатории Медико-генетического центра CERBALAB (Санкт-Петербург).

Биоинформационный анализ секвенирования *16S rRNA*. Данные секвенирования *16S rRNA* проанализированы с использованием биоинформационного конвейера, реализованного на языках программирования R v.3.6 (R Core Team, 2014) и Python. На первом этапе конвейера праймерные последовательности обрезались в начале парных считываний, при этом пары считываний, не содержащие праймерных последовательностей, отбрасывались. Далее мы обрезаем 25 пар оснований с конца каждого прочтения как некачественные основания и обрабатывали полученные данные с помощью пайплайна DADA2 для идентификации точных вариантов последовательности [32]. После определения точных вариантов последовательности прямые и обратные чтения объединялись путем конкатенации и полученные последовательности использовались для наивной байесовской таксономической классификации с использованием базы данных SILVA v138 в качестве эталона [33, 34]. Определение вида проводилось с помощью алгоритма точного соответствия в DADA2 с использованием последовательностей SILVA v138, предварительно обработанных соответствующим образом с помощью пользовательских скриптов.

Статистическая обработка. Сравнение численности различных таксонов в разных когортах проводилось с помощью критерия *U* Манна–Уитни (для парных сравнений). Коррекцию множественных тестов осуществляли с помощью метода Бенджамин–Хохберга в R. Для расчета индекса разнообразия Шеннона матрица, содержащая общее количество ASV на уровне вида на образец, была предоставлена в качестве входных данных в пакет *vegan* на языке программирования R. В целях идентификации специальных таксонов для каждой группы был проведен sPLS-DA анализ с помощью пакета *multmix* на языке программирования R.

Результаты

Проведенное исследование выявило 684 вида микроорганизмов в исследуемых образцах кала пациентов. Анализ проведенных исследований показал, что образцы кала, взятые у пациентов, получающих лечение урсодезоксихолевой кислотой, не отличаются в таксономическом разнообразии кишечной

микробиоты от образцов кала пациентов, не получающих урсодезоксихолевую кислоту (рис. 1).

Более детальное исследование по определению таксономического разнообразия в образцах пациентов, получающих урсодезоксихолевую кислоту и не получающих препараты урсодезоксихолевой кислоты, с использованием метода sPLS-DA (позволяет при построении ординации выявить таксоны, характерные для каждой группы), показало, что у пациентов, не получающих препараты урсодезоксихолевой кислоты, преобладают такие таксоны, как *Streptococcus anginosus*, *Coprococcus eutactus*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Angelakisella massiliensis* и *Gemella haemolysans*. При этом для пациентов, получающих препараты урсодезоксихолевой кислоты, характерно увеличение количества *Anaerostipes hadrus* (рис. 2).

Анализ различий процентного соотношения видов бактерий кишечной микробиоты в образцах кала у детей с хроническими заболеваниями печени в зависимости от лечения урсодезоксихолевой кислотой показал, что у пациентов, получающих

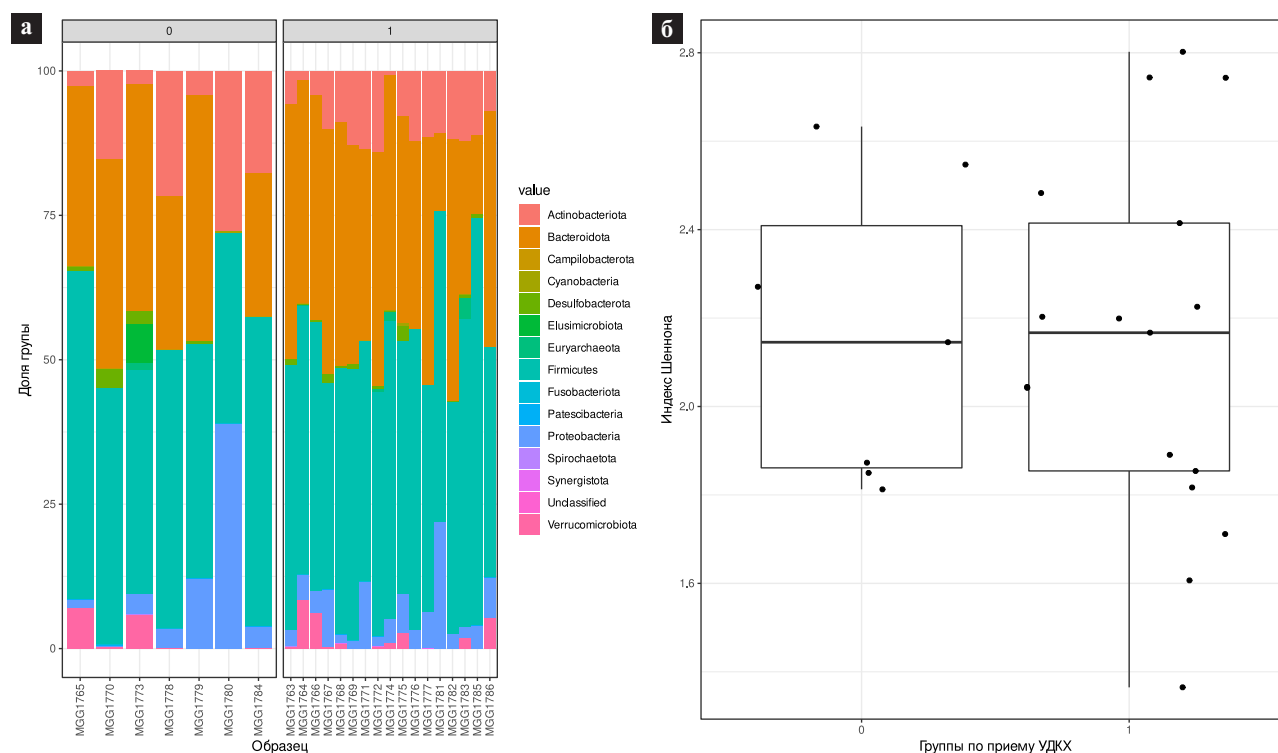


Рис. 1. Различия по бактериальному разнообразию кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени, получающих и не получающих урсодезоксихолевую кислоту (УДХК).

Образцы пациентов, получающих лечение препаратами УДХК, не отличаются в таксономическом разнообразии от образцов пациентов без лечения: а — распределение таксонов для пациентов, получающих УДХК, и пациентов, не получающих препараты УДХК; б — индекс разнообразия Шеннона не различается для пациентов, получающих препараты УДХК (1) и пациентов, не получающих УДХК (0). Сравнение проводилось с помощью теста Вилкоксона и выявило отсутствие различий между группами ($W=60$; $p=1$).

Fig. 1. Differences in bacterial diversity of the intestinal microbiota in children with chronic liver disease receiving and not receiving ursodeoxycholic acid (UDCA). Samples from patients treated with UDCA do not differ in taxonomic diversity from samples from patients without treatment: а — distribution of taxa for patients receiving UDCA and patients not receiving UDCA preparations; б — the Shannon Diversity Index does not differ between patients treated with UDCA (1) and patients not treated with UDCA (0). Comparison was performed using the Wilcoxon test and showed no difference between the groups ($W=60$, $p\text{-value}=1$).

ших урсодезоксихолевую кислоту, было повышена концентрация *A. hadrus*, в то время как у пациентов, не получающих препараты урсодезоксихолевой кислоты, значительно повышено количество *Bacteroides dorei*, *Akkermansia muciniphila*, а также повышено количество других бактерий (рис. 3).

Обсуждение

Показано, что вторичные и третичные желчные кислоты дают более выраженный противовоспалительный эффект, чем первичные желчные кислоты [35, 36]. Установлено, что вторичные желчные кислоты и их производные способствуют дифференцировке клеток Treg и ингибируют дифференцировку клеток Th17 [1, 37]. Кроме того, желчные кислоты играют решающую роль во врожденном иммунитете кишечника через рецепторы, активируемые желчными кислотами [38]. Однако в недавних исследованиях на модели животных показано, что высокие дозы и длительный прием дезоксихолевой кислоты могут усугубить воспаление кишечника [39].

Установлена также тесная взаимосвязь желчных кислот с микробиотой кишечника. Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®) относится к третичным желчным кислотам. В нашем исследовании показано, что у детей с хроническими заболеваниями печени, получающих урсодезоксихолевую кислоту, в сравнении с пациентами, не получающими препараты урсодезоксихолевой кислоты, практически в 2 раза выше уровень *A. hadrus*, который в норме составляет 2% от общей микробиоты в здоровой толстой кишке человека. *A. hadrus* производят бутират, который положительно влияет на гомеостаз желудочно-кишечного тракта, поскольку способствует

росту эпителиальных клеток кишечника, увеличивает экспрессию белков плотных контактов и действует как противовоспалительное средство [40]. Это позволяет сделать вывод, что урсодезоксихолевая кислота способствует развитию микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Другие микроорганизмы, доминирующие в кишечной микробиоте пациентов, которые не получали препараты урсодезоксихолевой кислоты: *B. dorei* (снижают выработку микробных липополисахаридов в кишечнике, способствуют развитию некоторых заболеваний, включая аутоиммунный сахарный диабет 1-го типа и атеросклеротические заболевания), *Ak. muciniphila* (питается муцином и влияет на деградацию слизистой оболочки, а также влияет на жировой и углеводный обмен) не относятся к микроорганизмам, продуцирующим короткоцепочечные жирные кислоты [41–43].

Заключение

Микробиота кишечника участвует в метаболизме желчных кислот и влияет на их состав. И наоборот, измененный состав желчных кислот может еще больше усугубить дисбаланс кишечной микробиоты. Таким образом, дисбаланс кишечной микробиоты, аномальный состав желчных кислот и рецепторы, активируемые желчными кислотами, синергически способствуют развитию заболеваний органов пищеварения, в том числе печени. Проведенные исследования показывают, что урсодезоксихолевая кислота положительно влияет на кишечную микробиоту у детей с хроническими заболеваниями печени, увеличивая количество микроорганизмов, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты, которые

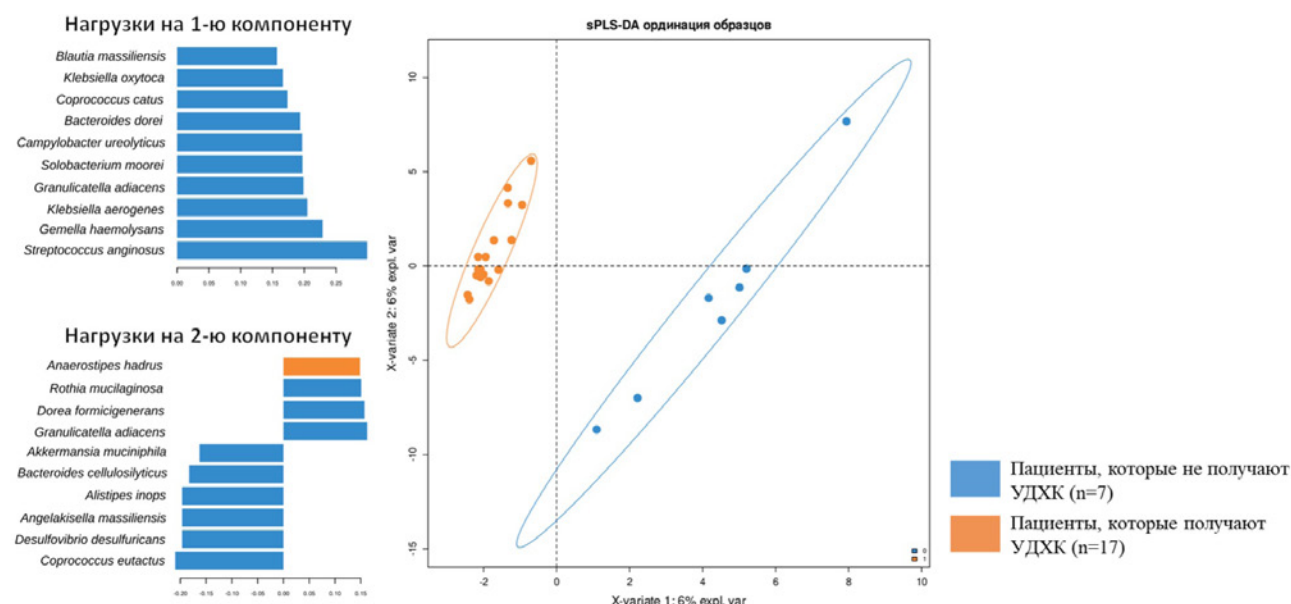


Рис. 2. Различия в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты в образцах, полученных от пациентов, которые получают урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), и пациентов, не получавших препараты УДХК.

Fig. 2. Differences in the taxonomic diversity of the gut microbiota in samples obtained from patients receiving ursodeoxycholic acid (UDCA) and not receiving UDCA.

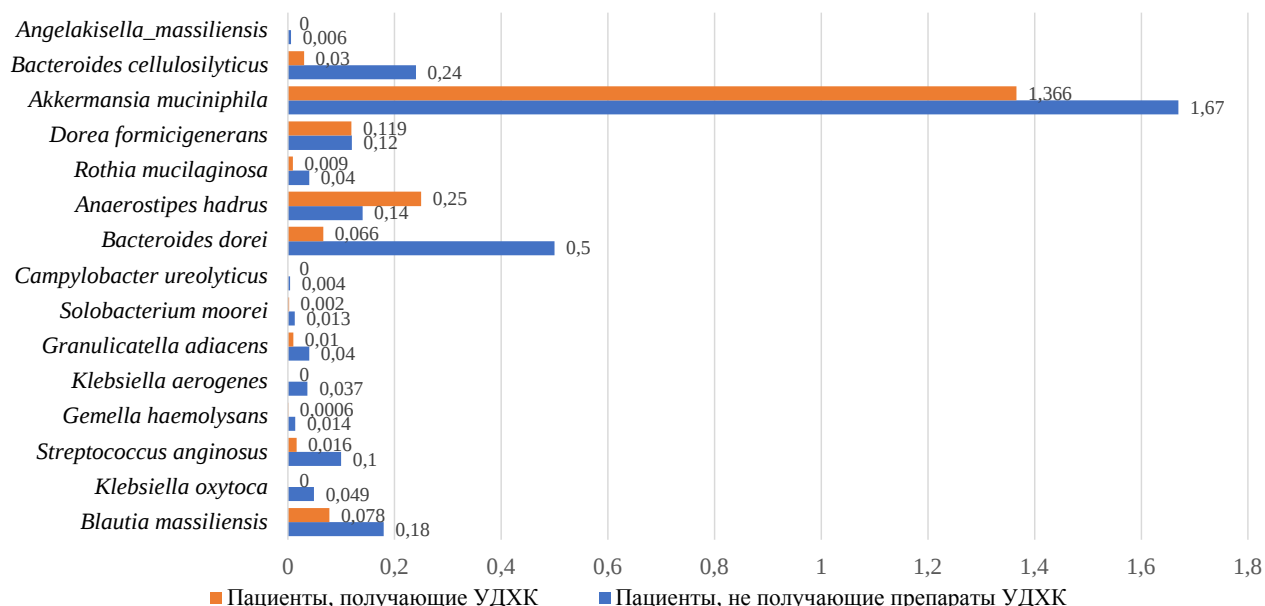


Рис. 3. Различия в процентном соотношении видов бактерий в образцах кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени в зависимости от лечения урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

Fig. 3. Differences in the percentage of bacterial species in intestinal microbiota samples in children with chronic liver disease depending on treatment with ursodeoxycholic acid.

оказывают множественное воздействие на различные клетки, участвующие в воспалительных и иммунных

реакциях и являются регуляторами метаболических процессов в организме.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Song X., Sun X., Oh S.F., Wu M., Zhang Y., Zheng W. et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut RORγ regulatory T cell homeostasis. *Nature* 2020; 577(7790): 410–415. DOI: 10.1038/s41586-019-1865-0
2. Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(2): 111–128. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119
3. Jones R.M., Neish A.S. Gut Microbiota in Intestinal and Liver Disease. *Annu Rev Pathol* 2021; 16: 251–275. DOI: 10.1146/annurev-pathol-030320-095722
4. Yang M., Gu Y., Li L., Liu T., Song X., Sun Y. et al. Bile Acid-Gut Microbiota Axis in Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside. *Nutrients* 2021; 13(9): 3143. DOI: 10.3390/nu13093143
5. Chen M.L., Takeda K., Sundrud M.S. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol* 2019; 12(4): 851–861. DOI: 10.1038/s41385-019-0162-4
6. Song Z., Cai Y., Lao X., Wang X., Lin X., Cui Y. et al. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome. *Microbiome* 2019; 7(1): 9. DOI: 10.1186/s40168-019-0628-3
7. Gérard P. Metabolism of cholesterol and bile acids by the gut microbiota. *Pathogens*. 2013; 3(1): 14–24. DOI: 10.3390/pathogens3010014
8. Wahlström A., Sayin S.I., Marshall H.U., Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab* 2016; 24(1): 41–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005
9. Xiao L., Pan G. An important intestinal transporter that regulates the enterohepatic circulation of bile acids and cholesterol homeostasis: the apical sodium-dependent bile acid transporter (SLC10A2/ASBT). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41(5): 509–515. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.02.001
10. Sayin S.I., Wahlström A., Felin J., Jäntti S., Marshall H.U., Bamberg K. et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17(2): 225–235. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.003
11. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(21): 2609–2618. DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2609
12. Fouts D.E., Torralba M., Nelson K.E., Brenner D.A., Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol* 2012; 56(6): 1283–1292. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019
13. Hackstein C.P., Assmus L.M., Welz M., Klein S., Schwandt T., Schultze J. et al. Gut microbial translocation corrupts myeloid cell function to control bacterial infection during liver cirrhosis. *Gut* 2017; 66(3): 507–518. DOI: 10.1136/gut-jnl-2015-311224
14. Hartmann P., Haimerl M., Mazagova M., Brenner D.A., Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2012; 143(5): 1330–1340.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.099
15. Corpechot C. Primary biliary cirrhosis and bile acids. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S13–20. DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70016-5
16. Sannasiddappa T.H., Lund P.A., Clarke S.R. In Vitro Antibacterial Activity of Unconjugated and Conjugated Bile Salts on *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol* 2017; 8:1581. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01581
17. Watanabe M., Fukuya S., Yokota A. Comprehensive evaluation of the bactericidal activities of free bile acids in the large intestine.

- tine of humans and rodents. *J Lipid Res* 2017; 58(6): 1143–1152. DOI: 10.1194/jlr.M075143
18. Tremblay S., Romain G., Roux M., Chen X.L., Brown K., Gibson D.L. et al. Bile acid administration elicits an intestinal antimicrobial program and reduces the bacterial burden in two mouse models of enteric infection. *Infect Immun* 2017; 85(6): e00942–16. DOI: 10.1128/IAI.00942–16
 19. Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5(2): 135–144. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.004
 20. Parséus A., Sommer N., Sommer F., Caesar R., Molinaro A., Ståhlman M. et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut* 2017; 66(3): 429–437. DOI: 10.1136/gutjnl-2015–310283
 21. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver*. 2015; 9(3): 332–339. DOI: 10.5009/gnl14397
 22. Van den Bossche L., Hindryckx P., Devisscher L., Devriese S., Van Welden S., Holvoet T. et al. Ursodeoxycholic Acid and Its Taurine- or Glycine-Conjugated Species Reduce Colitogenic Dysbiosis and Equally Suppress Experimental Colitis in Mice. *Appl Environ Microbiol* 2017; 83(7): e02766–16. DOI: 10.1128/AEM.02766–16
 23. Van den Bossche L., Borsboom D., Devriese S., Van Welden S., Holvoet T., Devisscher L. et al. Tauroursodeoxycholic acid protects bile acid homeostasis under inflammatory conditions and dampens Crohn's disease-like ileitis. *Lab Invest* 2017; 97(5): 519–529. DOI: 10.1038/labinvest.2017.6
 24. Ward J.B.J., Lajczak N.K., Kelly O.B., O'Dwyer A.M., Giddam A.K., Ni Gabhann J. et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312(6): G550–G558. DOI: 10.1152/ajpgi.00256.2016
 25. Laukens D., Devisscher L., Van den Bossche L., Hindryckx P., Vandenbroucke R.E., Vandewynckel Y.P. et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits experimental colitis by preventing early intestinal epithelial cell death. *Lab Invest* 2014; 94(12): 1419–30. DOI: 10.1038/labinvest.2014.117
 26. Nadeem M.S., Kumar V., Al-Abbasi F.A., Kamal M.A., Anwar F. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases. *Semin Cancer Biol* 2020; 64: 51–60. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.05.001
 27. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med* 2019; 8(2): 617–628. DOI: 10.1002/cam4.1965
 28. Boonstra K., van Erpecum K.J., van Nieuwkerk K.M., Drenth J.P., Poen A.C., Witteman B.J. et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(12): 2270–2276. DOI: 10.1002/ibd.22938
 29. Quraishi M.N., Acharjee A., Beggs A.D., Horniblow R., Tselepis C., Gkoutos G. et al. A Pilot Integrative Analysis of Colonic Gene Expression, Gut Microbiota, and Immune Infiltration in Primary Sclerosing Cholangitis-Inflammatory Bowel Disease: Association of Disease With Bile Acid Pathways. *J Crohns Colitis* 2020; 14(7): 935–947. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa021
 30. Dyson J.K., Beuers U., Jones D.E.J., Lohse A.W., Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018; 391(10139): 2547–2559. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)30300–3
 31. Bowlus C.L., Arrivé L., Bergquist A., Deneau M., Forman L., Ilyas S.I. et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023; 77(2): 659–702. DOI: 10.1002/hep.32771
 32. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., Han A.W., Johnson A.J., Holmes S.P. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods* 2016; 13(7): 581–583. DOI: 10.1038/nmeth.3869
 33. Wang E.T., Moyzis R.K. Genetic evidence for ongoing balanced selection at human DNA repair genes ERCC8, FANCC, and RAD51C. *Mutat Res* 2007; 616(1–2): 165–174. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2006.11.030
 34. Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., Gerken J., Schweer T., Yarza P. et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res* 2013; 41(Database issue): D590–596. DOI: 10.1093/nar/gks1219
 35. Duboc H., Rajca S., Rainteau D., Benarous D., Maubert M.A., Quervain E. et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013; 62(4): 531–539. DOI: 10.1136/gutjnl-2012–302578
 36. Sinha S.R., Haileselassie Y., Nguyen L.P., Tropini C., Wang M., Becker L.S. et al. Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell Host Microbe* 2020; 27(4): 659–670.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2020.01.021
 37. Hang S., Paik D., Yao L., Kim E., Trinath J., Lu J. et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature*. 2019; 576(7785): 143–148. DOI: 10.1038/s41586–019–1785–z
 38. Fiorucci S., Biagioli M., Zampella A., Distrutti E. Bile Acids Activated Receptors Regulate Innate Immunity. *Front Immunol* 2018; 9: 1853. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01853
 39. Xu M., Shen Y., Cen M., Zhu Y., Cheng F., Tang L. et al. Modulation of the Gut Microbiota-farnesoid X Receptor Axis Improves Deoxycholic Acid-induced Intestinal Inflammation in Mice. *J J Crohns Colitis* 2021; 15(7): 1197–1210. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab003
 40. Kant R., Rasinkangas P., Satokari R., Pietilä T.E., Palva A. Genome sequence of the butyrate-producing anaerobic bacterium *Anaerostipes hadrus* PEL 85. *Genome Announc* 2015; 3(2): e00224–15. DOI: 10.1128/genomeA.00224–15
 41. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T., Watanabe H., Hayashi T., Tabata T. et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation* 2018; 138(22): 2486–2498. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714
 42. Matsuoka T., Shimizu T., Minagawa T., Hiranuma W., Take-da M., Kakuta R. et al. First case of an invasive *Bacteroides dorei* infection detected in a patient with a mycotic aortic aneurysm-raising a rebellion of major indigenous bacteria in humans: a case report and review. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 625. DOI: 10.1186/s12879–021–06345–8
 43. Abuqwider J.N., Mauriello G., Altamimi M. *Akkermansia muciniphila*, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: A Systematic Review. *Microorganisms* 2021; 9(5): 1098. DOI: 10.3390/microorganisms9051098

Поступила: 16.12.23

Received on: 2023.12.16

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке «Биокодекс Микробиота Фонд», Национальный грант 2021, Россия.

The study was supported in part by the Biocodex Microbiota Foundation, National Grant 2021, Russia.

Conflict of interest:

Конфликт интересов:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Ранговая значимость факторов риска при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны у детей

Г.К. Кожоназарова

Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Киргизская республика

Ranking significance of risk factors in erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in children

G.K. Kozhonazarova

Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

Вопрос изучения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки представляет актуальную задачу для ученых, поскольку, несмотря на многочисленные исследования и несомненные достижения детской гастроэнтерологии, многие вопросы этиопатогенеза остаются не до конца разрешенными и заболеваемость имеет неуклонный рост.

Цель исследования. Изучение факторов риска возникновения эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта у детей.

Материалы и методы. Обследованы 1405 детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны в возрасте от 2 до 17 лет, проходивших лечение в отделении гастроэнтерологии Национального центра охраны материнства и детства (Киргизия) в период с 2010 по 2021 г. Исследование проводилось путем анкетирования пациентов и их родителей по специально разработанной карте. Полученные данные подвергнуты специальной статистической обработке для изучения ранговой значимости факторов риска.

Результат. Выявлено, что среди факторов риска возникновения эрозивно-язвенных поражений первое место занимает патология желудочно-кишечного тракта до 1 года, далее по ранговой значимости (по убыванию отношения шансов — ОШ) следуют качество питания, вирусный гепатит А, режим питания, заболевания желудочно-кишечного тракта у родственников, течение беременности, патология новорожденности и вскармливание.

Заключение. Перечисленные факты важны для изучения процессов этиопатогенеза эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у детей, что в дальнейшем станет основой для создания алгоритма ведения пациентов этой категории на всех уровнях здравоохранения.

Ключевые слова: дети, эрозивно-язвенные поражения, гастродуоденальная зона, факторы риска.

Для цитирования: Кожоназарова Г.К. Ранговая значимость факторов риска при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 55–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-55-60

The issue of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum is an urgent task for scientists, because, despite numerous studies and undoubted achievements in pediatric gastroenterology, many issues of etiopathogenesis are still not fully resolved and the incidence is steadily increasing.

Purpose. To evaluate the risk factors for the occurrence of erosive and ulcerative lesions of the upper digestive tract in children.

Materials and methods. We examined 1405 children from 2 to 17 years old with erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone, who were treated at the Department of Gastroenterology of the National Center for Maternal and Childhood Welfare (Kyrgyzstan) from 2010 to 2021. The study was conducted by questioning patients and their parents using a study-specific chart. The results were subjected to special statistical processing to study the rank significance of risk factors.

Results. During the study, it was found that the first place is occupied by the pathology of the gastrointestinal tract up to 1 year, then, in terms of rank significance (in descending order of the OR value), the quality of nutrition, viral hepatitis A, diet, gastrointestinal diseases in relatives, pregnancy, neonatal pathology, and feeding follow.

Conclusion. These facts are important for studying the processes of etiopathogenesis of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract in children, which will later become the basis for creating an algorithm for managing this category of patients at all levels of healthcare.

Key words: children, erosive and ulcerative lesions, gastroduodenal zone, risk factors.

For citation: Kozhonazarova G.K. Ranking significance of risk factors in erosive-ulcer lesions of the gastroduodenal zone in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(3): 55–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-55-60

Несмотря на значительные достижения медицинской науки, в частности детской гастроэнтерологии, отмечается рост заболеваемости органов пищеварения у детей, и эта проблема является одной

из наиболее актуальных в педиатрии [1, 2]. В Киргизской республике, по данным Национального статистического комитета, среди общей заболеваемости у детей патология органов пищеварения устойчиво занимает второе место после заболеваний органов дыхания [3].

Большой удельный вес в структуре патологии органов пищеварения у детей занимают эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны. После открытия *Helicobacter pylori*, введения в кли-

© Кожоназарова Г.К., 2023

Адрес для корреспонденции: Кожоназарова Гульсара Кенжебаевна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Киргизской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, ORCID: 0000-0003-2294-1971 e-mail: seide_2002@mail.ru

720062 Бишкек, ул. И.К. Ахунбаева, д. 92

ническую практику антисекреторных препаратов и эрадикационной терапии ожидалось, что количество эрозивно-язвенных болезней желудка и двенадцатиперстной кишки пойдет на спад, уменьшится число рецидивов, однако мы наблюдаем обратную картину. По данным Национального центра охраны материнства и детства, неуклонная тенденция к росту распространенности заболеваний данной нозологической группы сохраняется [4]. Это свидетельствует о том, что этиология и патогенез заболеваний гораздо сложнее, чем просто инфицированность *H. pylori*, тем более что возросшее число заболеваний гастродуоденальной зоны не всегда коррелирует с наличием микроорганизма [5, 6]. Во многих научных исследованиях приводятся данные, согласно которым инфекционная теория возникновения эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта подвергаются сомнению. Такие факты со ссылками на исторические данные достаточно аргументированно изложены в работах российских ученых С.Я. Циммермана и К.И. Григорьева и соавт. [7–9]. Возникает вопрос, так ли необходима полная эрадикация *H. Pylori*, учитывая критический уровень применения антибактериальной терапии и растущей резистентности к ней.

Задач и вопросов изучения заболеваемости остается много, этим объясняется неугасающий интерес ученых к проблемам эрозивных и язвенных поражений гастродуоденальной зоны. В связи с этим вопросы изучения распространенности и факторов риска развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки представляют несомненно интересную задачу для исследователей. Наиболее значимыми факторами, предрасполагающими к развитию эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, являются наследственная отягощенность, алиментарные факторы, патология периода перинатального развития, заболеваемость детей в раннем возрасте, сопутствующие заболевания, характер вскармливания детей в период грудного возраста, нерациональный прием лекарственных препаратов, в частности антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов [1, 2, 5, 6, 10–15].

Цель исследования: изучение факторов риска развития эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на клинической базе Киргизской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева в отделении гастроэнтерологии Национального центра охраны материнства и детства. Обследованы 1405 детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, проходившие лечение в отделении в период с 2010 по 2021 г. Пациенты отобраны методом сплошной выборки.

Всего обследованы 1405 пациентов, из них 310 проспективно и 1095 историй болезни проанализированы ретроспективно. Отбор больных проводили согласно разрешению Биоэтического комитета Национального центра охраны материнства и детства с получением информированного согласия родителей на проведение обследования и лечения их детей.

В исследование включены дети в возрасте от 2 до 17 лет с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны (эрозивные гастриты, дуодениты, гастродуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Диагноз установлен по результатам эзофагогастродуоденоскопии, которая детям дошкольного возраста проводилась только при наличии таких тревожных симптомов, как рвота «кофейной гущей», наличие окраски кала в черный цвет.

Критериями исключения из исследования служили следующие:

- аутоиммунные, онкологические заболевания;
- туберкулез;
- хронический гепатит и цирроз печени;
- врожденные заболевания и пороки развития желудочно-кишечного тракта.

Исследование факторов риска проводили по специально разработанной в отделении гастроэнтерологии анкете, которая включала вопросы акушерского анамнеза матери, анамнеза жизни и болезни ребенка. Для определения ранговой значимости факторов риска по результатам анкетирования были вычислены следующие показатели: чувствительность — Se (sensitivity), специфичность — Sp (specificity), прогностическая значимость положительного результата теста — PPV (positive predictive value), прогностическая значимость отрицательного результата теста — NPV (negative predictive value), информативность (или эффективность) диагностического теста (J), отношение шансов — ОШ (odds ratio).

Результаты и обсуждение

Наиболее часто в исследуемой группе детей диагностировалась язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, затем эрозивный дуоденит (табл. 1). Это подтверждают результаты многолетних исследований, согласно которым эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей стоят на первом месте [10]. Язвенная болезнь желудка и сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки встречались в исследуемой группе детей гораздо реже.

По возрастному составу самая малочисленная группа детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны была в возрасте 2–7 лет, что составило 5,6% от общего числа детей; больше всего детей было зарегистрировано в старшей группе 13–17 лет — 52,7% и в средней возрастной группе 8–12 лет — 41,7%. Такое деление было условным и проводилось с учетом анатомо-физиологиче-

Таблица 1. Распределение диагнозов в группе обследуемых детей

Table 1. Distribution of diagnoses in the group of examined children

Основной диагноз	Абс. число	%
Язва желудка	65	4,6
Язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки	28	2,0
Язва двенадцатиперстной кишки	718	51,1
Эрозивный гастрит	112	8,0
Эрозивный дуоденит	399	28,4
Эрозивный гастродуоденит	83	5,9
Всего	1405	100,0

ских особенностей в разные периоды детского возраста. Эти данные соответствуют известным фактам, что с возрастом увеличивается частота эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. Что касается полового состава, то мальчиков было незначительно больше (54,3%), чем девочек (51,1%). Мальчики в основном преобладали в старшей возрастной группе от 13 до 17 лет, а среди детей дошкольного возраста и младшего школьного возраста было больше девочек.

Был проведен анализ увеличения числа пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, поступивших на стационарное лечение в отделение гастроэнтерологии за 15 лет с 2006 по 2020 г. Если считать число пациентов в 2006 году за 100%, то к 2020 г. произошел рост до 468,6% (рис. 1). На основании этих данных сделан прогноз увеличения числа поступающих на обследование в отделение гастроэнтерологии детей с эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. С этой целью была построена

линейная модель, выраженная уравнением регрессии $y=14,939x+29,219$ (при $R^2=0,921$), которая позволила спрогнозировать рост числа пациентов, которые будут обращаться в отделение в ближайшие годы. Так, к 2025 г. число пациентов может достигнуть 328, что в 6,4 раза больше, чем в 2006 г. (рис. 2).

С учетом высокого роста заболеваемости изучены факторы риска развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. При этом установлено, что в 37,3% случаев (524 ребенка) у матерей беременность протекала неблагоприятно, наблюдались токсикозы, угрозы выкидыша, анемии, течение острых респираторных инфекций и обострение хронических заболеваний. Патологическое течение периода новорожденности (затяжные желтухи, пограничные и токсико-септические состояния и др.) выявлено у 807 (57,4%) детей. Патология желудочно-кишечного тракта среди детей до 1 года наблюдалась у 1404 (99,9%), и только у 1 ребенка со слов родителей период раннего возраста протекал благополучно. У большинства детей наблюдались функциональные расстройства в виде младенческих колик, срыгиваний, диатезов и расстройства стула.

Питание детей до 1 года — один из наиболее важных компонентов развития ребенка; было выяснено, что на грудном вскармливании находились 770 (54,8%) детей, 198 (14,1%) были переведены на искусственное вскармливание и у 437 (31,1%) было ранее смешанное питание. Ранний переход на вскармливание смесями служит одним из значимых факторов риска развития в дальнейшем заболеваний органов пищеварения. Нарушение режима питания в виде нерегулярного питания, еды всухомятку, перекармливания или недоедания наблюдалось у 1080 (76,9%) пациентов, особенно подросткового возраста.

Немаловажным фактором развития заболеваний у детей признано нарушение качества питания — однообразное, энергетически неполноценное питание, дефицит рациона с недостатком витаминов, а, помимо этого, у детей школьного возраста — упо-

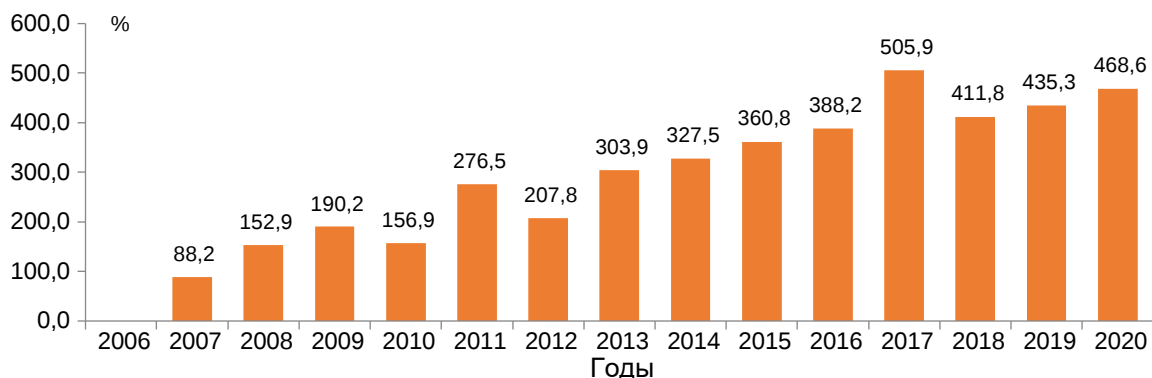


Рис. 1. Темп роста распространенности эрозивно-язвенных поражений в наблюдаемой когорте пациентов по данным отделения гастроэнтерологии НЦОМид. Составлено автором.

Fig. 1. Growth rate of erosive and ulcerative lesions in the observed cohort of patients according to the Department of Gastroenterology of the National Center for Diseases and Prevention. Compiled by the author.

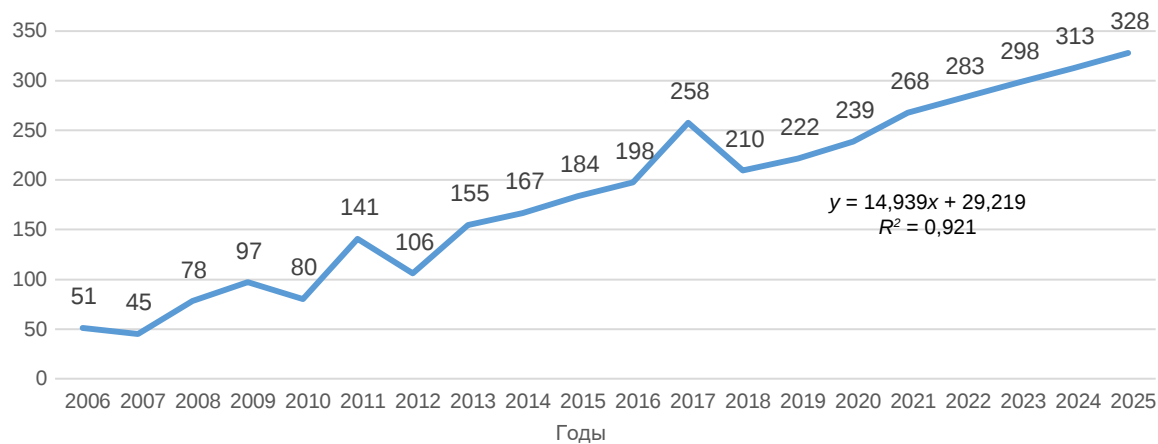


Рис. 2. Прогноз роста числа пациентов с эрозивно-язвенными заболеваниями гастродуоденальной зоны в отделении гастроэнтерологии НЦОМид до 2025 г. Составлено автором

Fig. 2. Forecast of the growth in the number of patients with erosive and ulcerative diseases of the gastroduodenal zone in the department of gastroenterology of the National Center for Foreign Affairs until 2025. Compiled by the author.

требление в пищу фастфуда, сладких газированных напитков. Такие данные выявлены у 1401 (99,7%) ребенка.

При изучении патогенеза эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта многие исследователи обращают внимание на изучение наследственной предрасположенности. По данным литературы, выявлены генетические предикторы, которые участвуют в формировании компонентов генетической памяти и способствуют в дальнейшем

развитию фенотипических проявлений воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки пищеварительного тракта [5, 6]. При высокой распространенности заболеваемости у взрослых и детей была высокая вероятность, что у наших пациентов будут родственники с различной патологией органов пищеварения. Так, родственники 1-й линии с заболеваниями желудочно-кишечного тракта выявлены у 469 (33,4%) детей с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки,

Таблица 2. Ранговая значимость факторов риска развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей
Table 2. Rank significance of risk factors for erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in children.

Фактор	Se, %	Sp, %	PPV	NPV	J	ОШ	95% ДИ	
							нижняя граница	верхняя граница
Неблагоприятное течение беременности	37,3	84	95	14	0,42	3,203**	2,079	4,935
Патология новорожденности	57,4	63	93	15	0,58	2,323**	1,665	3,240
Патология ЖКТ до 1 года	99,9	67	96	99	0,96	2833,527**	388,433	20669,914
Искусственное и ранее смешанное вскармливание	45,2	67	92	13	0,48	1,710**	1,216	2,406
Нарушение режима питания	76,9	64	95	25	0,76	6,027**	4,285	8,477
Нарушение качества питания	99,7	79	98	97	0,98	1310,936**	458,805	3745,710
Заболевания ЖКТ у родственников ¹	74,2	63	94	22	0,73	4,815**	3,440	6,741
Частые ОРВИ	83,1	15	89	10	0,76	0,874*	0,558	1,367
Вирусный гепатит	7,9	99	99	11	0,18	14,154**	1,963	102,048
Кишечные инфекции	5,4	74	64	8	0,13	0,164**	0,108	0,248
Глистные инвазии	17,5	49	75	7	0,21	0,207**	0,148	0,289
Заболевания ЛОР-органов	15,5	77	85	10	0,22	0,598**	0,406	0,880
Прием большого количества медикаментов	1,2	98	81	10	0,11	0,496*	0,165	1,492

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции; Se (sensitivity) — чувствительность; Sp (specificity) — специфичность; PPV (positive predictive value) — прогностическая значимость положительного результата теста; NPV (negative predictive value) — прогностическая значимость отрицательного результата теста; J — информативность (или эффективность) диагностического теста; ОШ (odds ratio) — отношение шансов; * — $p > 0,05$; ** — $p < 0,05$; ¹ — 3-я линия не является фактором риска.

2-й линии — у 573 (40,8%) детей. У остальных 363 (25,8%) детей заболевания желудочно-кишечного тракта имелись у дальних родственников.

К факторам риска были отнесены такие заболевания у детей, как частые острые респираторные вирусные инфекции, перенесенный вирусный гепатит А в анамнезе, кишечные инфекции, глистные инвазии, хронические заболевания ЛОР-органов. Частые острые респираторные вирусные инфекции в анамнезе выявлены у 1168 (83,1%) детей, перенесенный вирусный гепатит А — у 111 (7,9%), кишечные инфекции — у 76 (5,4%). Глистные инвазии обнаружены у 246 (17,5%) детей, хронические заболевания ЛОР-органов — у 218 (15,5%). Одним из факторов риска в настоящее время признан прием большого количества лекарственных препаратов, в частности антибиотиков и нестероидных противовоспалительных средств, но при опросе этот причинный фактор был выявлен только у 17 (1,2%) пациентов.

На основании данных, полученных при анкетировании, была изучена значимость факторов риска развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (табл. 2). В различных источниках литературы большое внимание уделяется наследственному фактору возникновения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Так, по данным D. Sierra и соавт. [12] и K. Tugba и соавт. [13], отягощенный семейный анализ наблюдался более чем у 20% обследованных детей. По нашим данным, у детей с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки родственники 1-й и 2-й линии страдали заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта.

На втором месте, согласно данным литературы, находится такой фактор риска, как нерациональное применение антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов — до 22% [11–13]. В нашем исследовании влияние этого фактора оказалось статистически незначимым, он был выявлен только у 1,2% детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. На первых местах оказались такие факторы риска, как патология желу-

дочно-кишечного тракта до 1 года, затем следуют по убыванию ранговой значимости нарушения качества питания, перенесенный вирусный гепатит А, нарушения режима питания, неблагоприятное течение беременности у матери, патология новорожденности и характер вскармливания в раннем возрасте. Эти факторы риска отражены также в трудах российских ученых Н.П. Шабалова, Л.М. Гарифуллиной и соавт., Р.Р. Кильдияровой [2, 10, 14]. По данным I. Aguilera Matos и соавт. [15] и результата метаанализа С. Yuan и соавт. [16], посвященным оценке распространенности *H. pylori*, установлено, что чем ниже социально-экономический уровень страны, тем выше распространенность эрозивно-язвенных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта [15, 16]. Одновременное наличие *H. pylori* и воздействие перечисленных факторов, которые можно отнести к социальным, в 43,2% вызывает поражение гастродуоденальной зоны, в то время как в благополучных странах процент выявления таких пациентов в 2 раза ниже — 21,7%. Ввиду того что Киргизия относится к числу стран с низким уровнем доходов населения, факторы риска, которые относятся к социально значимым, такие как алиментарные, патология периода перинатального развития, заболеваемость детей в раннем возрасте и другие широко распространены и к какой-то мере объясняют рост числа эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Заключение

Таким образом, анализ данных исследования показал, что основными факторами риска возникновения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны служат сочетания перинатальных, алиментарных, генетических, социальных причин. В дальнейшем научные разработки должны быть сконцентрированы на изучении особенностей клинической картины, поиске малоинвазивных доступных методов исследования для создания алгоритма ведения пациентов данной категории на всех уровнях здравоохранения, что позволит уменьшить уровень заболеваемости и рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2012; 22(4): 17–26. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.G., Andreev D.N. Important practical results and current trends in the study of diseases of the stomach and duodenum. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii 2012; 22(4): 17–26. (in Russ.)]
2. Гарифуллина Л.М., Тураева Д.Х. Факторы риска развития язвенной болезни у детей, клиническое течение и терапия. Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований 2020; 1(1): 20–22. [Garifulina L.M., Turaeva D.Kh. Risk factors for the development of peptic ulcer in children, clinical course and therapy. Zhurnal gepato-gastroenterologicheskikh issledovaniy 2020; 1(1): 20–22. (in Russ.)] DOI: 10.26739/2181–1008–2020–1–5
3. Анализ заболеваемости и смертности населения за 2017–2019 годы и I полугодие 2020 года [Электронный ресурс]. Национальная информационно-статистическая система Киргизской Республики, <http://www.stat.kg/ru/publications/sbornik-zdorove-naseleniya-i-zdravoohranenie-v-kyrgyzskoj-respublike> / Ссылка активна на 14.07.2020. [Analysis of the incidence and mortality of the population for 2017–2019 and the first half of 2020 [Electronic resource]. National Information and Statistical System of the Kyrgyz Republic, <http://www.stat.kg/ru/publications/sbornik-zdorove-naseleniya-i-zdravoohranenie-v-kyrgyzskoj-respublike>

- ove-naseleniya-i-zdravoohraneniye-v-kyrgyzskoj-respublike / The link is active as of 07/14/2020 (in Russ.)]
4. Кожоназарова Г.К., Джетыбаева А.Б., Алымбаев Э.Ш. Анализ заболеваемости патологией органов пищеварения у детей КР (по данным отделения гастроэнтерологии НЦОМид). Здоровье матери и ребенка 2021; 2: 81–85. [Kozhonazarova G.K., Dzhetibaeva A.B., Alymbaev E.Sh. Analysis of the incidence of pathology of the digestive system in children of the Kyrgyz Republic (according to the Department of Gastroenterology of the National Center for Disease Control and Prevention). Zdorovye materi i rebenka 2021; 2:81–85. (in Russ.)]
 5. Шаймарданова Э.Х., Нурғалиева А.Х., Надыршина Д.Д., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни. Медицинская генетика 2014; 13(11): 3–14. [Shaimardanova E.Kh., Nurgalieva A.Kh., Nadyrshina D.D., Khusnutdinova E.K. Molecular genetic aspects of peptic ulcer disease. Meditsinskaya genetika 2014; 13(11): 3–14. (in Russ.)]
 6. Ихсанов С.Д., Сергиенко Д.Ф. Язвенная болезнь у детей: современный взгляд на проблему. Современные проблемы науки и образования 2017; 2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26286> / Ссылка активна на 12.10.2022. [Ikhsanov S.D., Sergienko D.F. Peptic ulcer in children: a modern view of the problem. Modern problems of science and education 2017; 2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26286> The link is active on 10/12/2022. (in Russ.)]
 7. Григорьев К.И., Запруднов А.М., Харитонов А.А. Язвенная болезнь — историческая динамика взглядов на этиопатогенез и лечение с позиций педиатров. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 1: 155–165. [Grigoryev K.I., Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A. Peptic ulcer disease — historical dynamics: views on etiopathogenesis and treatment from a position of pediatricians. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 1: 155–165. (in Russ.)]
 8. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2018; 1: 80–89. [Zimmerman Ya.S. Peptic ulcer disease: A critical analysis of modern state of the problem. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya 2018; 1: 80–89. (in Russ.)]
 9. Циммерман Я.С. Отклик на статью К. И. Григорьева и соавт. «Язвенная болезнь — историческая динамика взглядов на этиопатогенез и лечение», опубликованную в Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 161(1): 155–165. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 169(9): 85–89. [Zimmerman Ya.S. Response to the article by K.I. Grigoriev et al. «Peptic ulcer disease — historical dynamics of views on etiopathogenesis and treatment», published in Experimental and Clinical Gastroenterology 2019; 161(1): 155–165. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 169(9): 85–89. (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-169–9–85–89
 10. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. Н.П. Шабалова. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2019; 792 [Pediatric gastroenterology: a guide for physicians. Editor N.P. Shabalov. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2019; 792. (in Russ.)]
 11. Lanas A. Peptic ulcer disease. Lancet 2017; 390 (10094): 613–624. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)32404–7
 12. Sierra D., Wood M., Kolli S. Pediatric gastritis, gastropathy, and peptic ulcer disease. Pediatr Rev 2018; 39(11): 542–549. DOI: 10.1542/pir.2017–0234
 13. Tugba K., Filiz S., Selim D., Mustafa A. Peptic Ulcers and Erosions in Children at a Pediatric Unit in Turkey. Dereci Indian Pediatrics 2016; 53: 692–694. DOI: 10.1007/s13312–016–0912–2
 14. Кильдиярова Р.Р. Факторы риска развития хронического гастрита у детей. Children's medicine of the North-West 2021; 9(2): 50–59. [Kildiyarova R.R. Risk factors for the development of chronic gastritis in children. Children's medicine of the North-West 2021; 9(2):50–59. (in Russ.)]
 15. Aguilera Matos I., Diaz Oliva S.E., Escobedo A.A., Oscar M.V., Yamila del C.V. Helicobacter pylori infection in children. BMJ Paediatrics Open 2020; 4: e000679. DOI: 10.1136/bmjpo-2020–000679
 16. Yuan C., Adeloje D., Luk T.T., Huang L., He Y., Xu Y. et al. The global prevalence of and factors associated with Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health 2022; 6: 185. DOI: 10.1136/bmjpo-2020–000679

Поступила: 22.11.23

Received on: 2023.11.22

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Синдром портальной гипертензии у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени

Э.Ф. Андреева¹, И.В. Дюг¹, Л.Г. Горячева^{1,2}, Н.Д. Савенкова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Portal hypertension syndrome in children with autosomal recessive polycystic kidney disease with liver cysts and hepatic fibrosis

E.F. Andreeva¹, I.V. Dyug¹, L.G. Goryacheva^{1,2}, N.D. Savenkova¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Фиброз и кистоз печени, синдром портальной гипертензии — экстраренальные проявления, определяющие тяжесть течения и прогноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у детей.

Цель исследования. В катанезе детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек оценить особенности манифестации и течения кистоза и фиброза печени, развития синдрома портальной гипертензии.

Пациенты и методы. Обследованы 27 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, из них 2 с летальным исходом в неонатальном периоде исключены из последующих этапов исследования; 25 детей в возрасте 1–17 лет разделены на 2 группы по наличию синдрома портальной гипертензии. Из 25 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек у 10 (40%) на момент катанеза отсутствовали признаки синдрома портальной гипертензии (1-я группа), у 15 (60%) детей выявлен синдром портальной гипертензии (2-я группа). В работе использованы катанестический, клинический, генеалогический, лабораторный и инструментальный (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная/компьютерная томография почек и органов брюшной полости, эластография печени, по показаниям — эзофагогастродуоденоскопия) методы исследования. У 3 детей диагноз подтвержден при аутопсии.

Результаты. При ультразвуковом исследовании пренатально не выявлено характерных для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, изменений печени и желчных протоков. Из 27 обследованных детей у 10 (37%) диагностирован в катанезе фиброз печени, у 22 (81%) — расширение внутрипеченочных желчных протоков, из них у 15 (68%) — поликистоз печени, у 3 (14%) — болезнь Кароли. При аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у всех детей с синдромом портальной гипертензии установлено варикозное расширение вен пищевода и желудка по результатам эзофагодуоденоскопии, в 53% случаев с показаниями к лигированию флебэктазии, в 47% диагностирована тромбоцитопения, в 67% — анемия, в 100% спленомегалия, в 13% — пищеводно-желудочное кровотечение.

Заключение. В 2 сравниваемых группах у детей выявлены различия в начальных проявлениях аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, не установлено различий по частоте развития фиброза и кистоза печени в катанезе.

Ключевые слова: дети, фиброз печени, кистоз печени, синдром портальной гипертензии.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Дюг И.В., Горячева Л.Г., Савенкова Н.Д. Синдром портальной гипертензии у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени (оригинальная статья). Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 61–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-61-67

Hepatic fibrosis, liver cysts, and portal hypertension are extrarenal manifestations that determine the prognosis of autosomal recessive polycystic kidney disease in children.

Purpose. To assess the features of the manifestation and course of liver cystic disease and fibrosis, the development of portal hypertension in the follow-up medical history of children with autosomal recessive polycystic kidney disease.

Material and methods. We studied 27 children with autosomal recessive polycystic kidney disease, with two children with a fatal outcome in the neonatal period excluded. 25 children 1–17 years old with autosomal recessive polycystic kidney disease were divided into 2 groups depending on the presence of portal hypertension syndrome. In the long-term follow-up 10 (40%) of 25 children with autosomal recessive polycystic kidney disease had no signs of portal hypertension (group 1), 15 (60%) children had portal hypertension syndrome (group 2). The long-term follow-up, clinical, genealogical, laboratory and instrumental (US, MRI/CT of kidney and abdominal cavity, liver elastography) research methods were used in the study. The diagnosis was confirmed by autopsy for 3 children.

Results. There were no cases of changes in the liver and bile ducts characteristic of autosomal recessive polycystic kidney disease by prenatal ultrasound examination. From 27 children with autosomal recessive polycystic kidney disease, in 10 (37%) were diagnosed the liver fibrosis in the long-term follow-up, 22 (81%) had cystic enlargement of intrahepatic veins, of which 15 (68%) had polycystic liver disease, 3 (14%) had Caroli disease. All children with autosomal recessive polycystic kidney disease and portal hypertension syndrome had varicose veins of the esophagus and stomach according to esophagoduodenoscopy, 53% with indications for ligation of phlebectasia, 47% were diagnosed with thrombocytopenia, 67% with anemia, 100% with splenomegaly, 13% with esophageal-gastric bleeding.

Conclusion. The differences in the initial manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease were revealed, while no differences in the incidence of hepatic fibrosis and liver cysts were found in 2 compared groups of children.

Key words: children, hepatic fibrosis, liver cystosis, portal hypertension syndrome.

For citation: Andreeva E.F., Dyug I.V., Goryacheva L.G., Savenkova N.D. Portal hypertension syndrome in children with autosomal recessive polycystic kidney disease with liver cystosis and hepatic fibrosis (original article). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(3): 61–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-61-67

В основе аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (ORPHA:731) лежат структурные и функциональные изменения первичных ресничек (цилий) эпителия холангиоцитов и собирательных трубок нефрона [1, 2]. При аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек вследствие мутаций гена *PKHD1* фиброз и кистоз почек и печени обусловлены нарушением дифференцировки эпителия нефрона и протоковой пластинки на этапе эмбрионального развития. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек вследствие мутаций гена *DZIPIL* протекает без фиброза печени. Почечный фенотип поликистозной болезни почек характеризуется расширением собирательных трубок, определяемым в виде мелких кист вытянутой формы диффузно в мозговом слое паренхимы в сочетании с прогрессирующим интерстициальным фиброзом. Фиброполикистозное поражение печени при данном заболевании представлено кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков и перибилиарным фиброзом паренхимы [1, 3–5].

Поликистоз печени, врожденный фиброз печени, болезнь Кароли, осложненные холестазом, гнойным холангитом и сепсисом, формированием синдрома портальной гипертензии, служат характерными клиническими проявлениями поражения паренхимы печени и внутрипеченочных желчных протоков при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек в детском возрасте [2–9]. Разнообразие печеночного фенотипа при этом заболевании зависит от характера конкретной мутации гена *PKHD1*. Минимальные проявления поликистозной болезни почек в печени и желчных протоках связывают с дефектом в зоне с 1838 по 2624 аминокислот белка фиброцистина, тяжелое течение печеночных проявлений — с 2625 по 4074 аминокислот [2]. Согласно классификации фиброзно-кистозных заболеваний печени по уровню и диаметру поврежденных желчных протоков при поражении междольковых и септальных протоков диаметром 20–50 мкм фор-

мируется врожденный фиброз и поликистоз печени, при фиброзно-кистозном изменении крупных сегментарных протоков диаметром более 50 мкм — болезнь Кароли [5]. Для обозначения поражения множественными кистами обеих долей печени применяют термин «поликистозная болезнь печени». При диагностике поликистозной болезни печени учитывают количество кист по результатам магнитно-резонансной/компьютерной томографии или ультразвукового исследования: 4 кисты служат критерием диагноза при положительном семейном анамнезе по кистозу печени, 20 кист — при отрицательном. В клинической практике применяют классификации поликистозной болезни печени J.F. Gigot и соавт. (1997) и T. Schnelldorfer и соавт. (2009) [10]. В каталоге OMIM представлены гены *PRKCSH* (177060), *SEC63* (608648), *ALG8* (608103), *LRP5* (603506), *PKD1* (601313), *PKD2* (173910), *GANAB* (104160), *DNAJB11* (611341), *ALG5* (604565), *PKHD1/FCYT* (606702), *DZIPIL* (617570), мутации которых ответственны за развитие поликистозной болезни печени и почек [1].

Фиброз печени при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек характеризуется ремоделированием внутрипеченочных желчных протоков и расширением связанных с ними разветвлений воротной вены с прогрессирующим разрастанием соединительной ткани в паренхиме печени. Выделяют инвазивные (биопсия), малоинвазивные (биохимические маркеры) и неинвазивные (эластография, эластометрия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография) методы диагностики фиброза печени. Шкала METAVIR применяется в клинической практике для оценки степени выраженности фиброза печени [11–13]. Болезнь Кароли (OMIM 600643) — редкая (1:1 млн) болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся необструктивной врожденной кавернозной, мешковидной, кистозной эктазией крупных внутрипеченочных протоков при нормальном общем желчном протоке (V тип кист желчных протоков по Todani), отсутствием перипортального фиброза печени. Нередко у пациентов (чаще у подростков и взрослых) с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек с мутацией гена *PKHD1* выявляют болезнь Кароли или ее осложнения (застой желчи, образование внутрипротоковых камней, бактериальный холангит, асцит, септицемия и печеночный абсцесс, внутрипеченочная холангиокарцинома). При сочетании болезни Кароли с фиброзом печени констатируют синдром Кароли [1, 14, 15]. Синдром портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек обусловлен повышенным давлением в системе воротной вены вследствие внутрипеченочного блока из-за затруднения кровотока в венах печени. Клинические проявления синдрома портальной гипертензии

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Андреева Эльвира Фаатовна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–8753–1415 e-mail: A-Elvira@yandex.ru

Дюг Игорь Витальевич — врач-хирург микрохирургического отделения клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–3998–6407

Горячева Лариса Георгиевна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; рук. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, ORCID: 0000–0001–7890–733X

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9415–4785 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

(гиперспленизм и панцитопения, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и верхней трети желудка) свидетельствуют о тяжести течения и определяют прогноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек. Предотвращение пищеводных и желудочных кровотечений в большинстве случаев достигается лигированием варикозно-расширенных сосудов. Риск развития печеночной энцефалопатии и комы в послеоперационном периоде, особенно у пациентов, находящихся на заместительной терапии диализом, ограничивает применение портосистемного шунтирования [3, 8, 14–16].

Цель исследования: в катамнезе детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек оценить особенности манифестации и течения кистоза и фиброза печени, развития синдрома портальной гипертензии.

Характеристика детей и методы исследования

В соответствии с международными критериями диагноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек установлен с рождения до 6 лет у 27 детей из 22 семей (из них 9 детей являются сибсами из 4 семей). У 3 детей клинический диагноз подтвержден при аутопсии [3]. По причине летального исхода в неонатальном периоде из последующих этапов исследования исключены 2 детей с Поттер-фенотипом.

Длительность катамнеза 25 детей, переживших неонатальный период, составила от 1 мес до 12 лет. Всем детям проведены клинический и биохимический анализ крови с оценкой функции почек и печени, коагулограмма, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная/компьютерная томография почек и органов брюшной полости, ультразвуковая эластография печени, по показаниям — эзофагодуоденоскопия. Критериями диагностики синдрома портальной гипертензии считали наличие варикозного расширения вен пищевода и верхней трети желудка (по данным эзофагодуоденоскопии с контролем по показаниям 1 раз в 6, 12 и 24 мес), желудочно-пищеводных кровотечений, гепатоспленомегалии, гиперспленизма с тромбоцитопенией (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) и анемией, увеличение диаметра и извитость воротной и селезеночной вен, выявление коллатералей в системе воротной вены (по данным ультразвукового исследования). В зависимости от наличия на момент катамнеза синдрома портальной гипертензии 25 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте от 1 года до 17 лет разделены на 2 группы, между которыми проведено сравнительное исследование на основании данных последнего обследования. Среди 25 детей отсутствуют пациенты после шунтирования системы воротной вены и/или после трансплантации печени. В 1-ю группу включены 10 (40%) детей (5 мальчиков и 5 девочек) в возрасте 1–14 лет ($4,1 \pm 3,0$ года) без синдрома портальной гипертензии,

во 2-ю группу — 15 (60%) детей (6 мальчиков и 9 девочек) в возрасте 2–17 лет ($8,7 \pm 5,1$ года) с синдромом портальной гипертензии на момент катамнеза. Определение стадии фиброза печени осуществляли по шкале METAVIR, согласно которой F1 — расширение портальных трактов без формирования септ (перипортальный фиброз), F2 — портальный фиброз в сочетании с единичными портопортальными септами, F3 — портальный фиброз в сочетании со множественными порто-центрными септами без ложных долек, F4 — цирроз печени. У всех детей исключены иные причины поражения печени, острая фаза заболеваний, не связанных с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек. Критериями спленомегалии считали увеличение длины селезенки по данным ультразвукового исследования более чем на 2 стандартных отклонения от нормы по возрасту. Для оценки прогноза состояния функции печени и определения показаний к трансплантации детям 1–11 лет проведен расчет по формуле PELD (Pediatric for End-stage Liver Disease с учетом альбумина, билирубина, международного нормализованного отношения в крови, возраста, наличия задержки роста), у 6 подростков 14–17 лет применена формула MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease 2016 г. с учетом концентрации креатинина, билирубина, натрия, международного нормализованного отношения в крови, наличия факта проведения диализа за последнюю неделю). Прогрессирование в хроническую болезнь почек констатировали в соответствии с рекомендациями K/DOQI (2002). По совокупности полученных данных определены показания к трансплантации почки и печени в сравниваемых группах детей.

Результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Excel 2003 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Статистическую значимость различий двух средних, представленных в виде среднего арифметического $\pm$ отклонение средней, определяли с помощью критерия t Стьюдента; частот — критерия χ^2 Пирсона. По коэффициенту корреляции Пирсона оценивали корреляцию (ее считали положительной при коэффициенте корреляции Пирсона 1, отрицательной при -1).

Результаты

Пренатально при ультразвуковом исследовании у 17 (63%) из 27 плодов выявлены изменения почек, характерные для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (увеличение в объеме и/или гиперэхогенность паренхимы), 12 (44%) плодов развивались в условиях ренального маловодия. Характерные для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек изменения печени и желчных протоков отсутствовали. После рождения частыми первыми проявлениями аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у 27 детей были увеличение объема почек по данным ультразвукового

исследования у 19 (70%), увеличение объема живота при осмотре у 17 (63%), выявление паренхиматозных почечных кист у 13 (48%), гепатомегалия у 11 (41%) детей.

Диагноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек установлен у 21 (78%) из 27 детей в возрасте 0–3 лет, у 6 (22%) — в 3–6 лет. При постановке диагноза в 100% случаев отмечены увеличенные почки с гиперэхогенной паренхимой и отсутствием корково-мозговой дифференцировки или с множественными мелкими диффузными паренхиматозными кистами почек; у 22 (81%) детей расширение протоков печени; у 10 (37%) клинические, гистологические, лабораторные и инструментальные (по результатам ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии) признаки фиброза печени; 5 (18%) детей имеют синдром с подтвержденной аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, из них 3 (11%) — с гистологическим (по данным аутопсии) и 2 (7%) — с генетическим подтверждением. Из 27 новорожденных с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек у 2 (7%) синдром с Поттер-фенотипом констатирован летальный исход в неонатальном периоде.

В двух сравниваемых группах установлены различия в первых клинических и ультразвуковых проявлениях аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек. В 1-й группе детей достоверно чаще, чем в сравниваемой, начальными проявлениями поликистозной болезни почек были в пренатальном

периоде маловодие, а после рождения — увеличение объема почек, наличие почечных кист, острое повреждение почек, гипоплазия легких и дыхательная недостаточность. Во 2-й группе детей гепатомегалия по данным ультразвукового исследования и запор чаще служили первым проявлением поликистозной болезни почек, что отличало их от детей 1-й группы (см. таблицу). У детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек установлена положительная корреляция между частотой пренатального маловодия и острым повреждением почек после рождения (коэффициент корреляции Пирсона = 1).

На момент катмнеза в 1-й группе из 10 детей у 2 (20%) установлен фиброз печени F3, у 5 (50%) — поликистоз печени, у 7 (70%) — внутривенное расширение желчных протоков, из них у 1 — болезнь Кароли. Во 2-й группе из 15 детей и подростков у 8 (53%) подтвержден фиброз печени F3–4, у 10 (67%) — поликистоз печени, у 15 (100%) — внутривенное расширение желчных протоков, из них у 2 — болезнь Кароли, у 5 (33%) — признаки холангита. В сравниваемых группах отмечена статистически значимая разница по частоте расширения желчных протоков ($p < 0,05$) у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, не выявлено различий по частоте развития фиброза и поликистоза печени.

У пациентов 2-й группы синдром портальной гипертензии диагностирован в возрасте от 5 мес до 6 лет ($38,1 \pm 18,3$ мес). Варикозное расширение вен пищевода и желудка обнаружено у всех пациентов с синдромом портальной гипертензии при ауто-

Таблица. Первые клинические и ультразвуковые проявления аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у детей, не имеющих (1-я группа) и имеющих (2-я группа) синдром портальной гипертензии на момент катмнеза

Table. The first clinical and ultrasound manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease in children without (group 1) and with portal hypertension syndrome (group 2) in long term follow-up

Симптом	Среди всех обследованных (n=27)	У детей сравниваемых групп в катмнезе (n=25)	
		1-я группа (n=10)	2-я группа (n=15)
Увеличение почек (УЗИ)	19 (70%)	10 (100%)*	9 (60%)*
Кисты в почках (УЗИ)	13 (48%)	9 (90%)*	4 (27%)*
Гепатомегалия (УЗИ)	11 (41%)	0*	11 (73%)*
Спленомегалия (УЗИ)	4 (15%)	0	4 (27%)
Увеличение живота	17 (63%)	7 (70%)	10 (67%)
Пиелонефрит	8 (30%)	4 (40%)	4 (27%)
Острое повреждение почек	5 (19%)	5 (50%)*	0*
Артериальная гипертензия	6 (22%)	4 (40%)	2 (13%)
Анемия	7 (26%)	2 (20%)	5 (33%)
Тромбоцитопения	1 (3,7%)	0	1 (7%)
Запор	5 (19%)	0*	5 (33%)*
Маловодие	12 (44%)	9 (90%)*	3 (20%)*
Гипоплазия легких, ДН	7 (26%)	6 (60%)*	1 (7%)*

Примечание. * — достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей в 2 группах. ДН — дыхательная недостаточность; УЗИ — ультразвуковое исследование.

сомно-рецессивной поликистозной болезни почек. Лигирование флелэкстазий пищевода и верхней трети желудка 2–3-й степени проведено 8 (53%) из 15 детей с синдромом портальной гипертензии, из них у 4 — повторно. У 1 ребенка диагностирован синдром Кривелье—Баумгартена, у 1 — нефункционирующий желчный пузырь, у 1 — кавернома воротной вены. Спленомегалия выявлена при ультразвуковом исследовании у 15 (100%) детей 2-й группы, у 8 (53%) — определяемая пальпаторно и отсутствовала у детей 1-й группы на момент катамнеза.

Сравнительное исследование показало достоверные различия между группами по средним уровням γ -глутамилтранспептидазы ($95,1 \pm 6,2$ ед/л в 1-й группе и $16,5 \pm 3,8$ ед/л во 2-й группе; $p < 0,001$) и С-реактивного белка ($0,4 \pm 0,3$ и $56,6 \pm 5,3$ мг/л соответственно; $p < 0,001$). Средние уровни γ -глутамилтранспептидазы и С-реактивного белка имеют отрицательную корреляцию в 2 сравниваемых группах (коэффициент корреляции Пирсона = -1). При сравнении 39 средних значений показателей клинического и биохимического анализа крови, включая протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, тромбоциты, гемоглобин, эритроциты, креатинин, трансаминазы, билирубин, электролиты у детей без портальной гипертензии и с признаками портальной гипертензии не установлено различий.

На момент катамнеза тромбоцитопения ($47-84 \cdot 10^9/\text{л}$) имела у 7 (47%) из 15 детей 2-й группы, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в 1-й группе детей, у которых тромбоцитопения отсутствовала. При сравнении средней абсолютного числа тромбоцитов в крови у детей в 2 сравниваемых группах различий не получено ($p > 0,05$). У детей с тромбоцитопенией из 2-й группы спленомегалия определялась пальпаторно, в отличие от детей этой группы без тромбоцитопении ($p < 0,001$). Подтверждена положительная корреляция тромбоцитопении и определяемой пальпаторно спленомегалии (коэффициент корреляции Пирсона = 1) в группе детей с синдромом портальной гипертензии. У 2 (13%) из 15 детей с синдромом портальной гипертензии развилось пищеводно-желудочное кровотечение (гематомезис, мелена). Анемия диагностирована у 5 (50%) из 10 детей 1-й группы и у 10 (67%) из 15 детей 2-й группы и не имела различий по частоте в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

По результатам расчета показателя PELD у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте младше 11 лет в обеих группах не выявлено показаний к трансплантации печени. У 17 из 19 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте 1–11 лет PELD = 0, у 2 девочек в возрасте 6 и 11 лет отмечены максимальные показатели PELD (9 и 8 баллов соответственно). По результатам расчета показателя

MELD-Na у 2 из 6 подростков определены показания к трансплантации печени: у 17-летнего подростка с исходом в хроническую болезнь почек С4 показатель составил 22 балла и у 17-летнего реципиента почки — 20 баллов по шкале MELD-Na.

Острое повреждение почек установлено у 5 детей 1-й группы: с летальным исходом в неонатальном периоде (2), с терминальной почечной недостаточностью и летальным исходом в возрасте 1 года (1). У 15 детей 2-й группы отсутствовали летальные исходы. Из 24 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, переживших грудной возраст, прогрессирование в хроническую болезнь почек констатировано у 22 (92%), из них в 1-й группе прогрессирование в хроническую болезнь почек С1–4 установлено в возрасте $3,2 \pm 0,4$ года, во 2-й группе — в хроническую болезнь почек С1–5 — в $7,8 \pm 4,2$ года. Подросток 17 лет является реципиентом трупной почки в течение 7 лет, на момент катамнеза диагностированы дисфункция почечного трансплантата, болезнь Кароли и фиброз печени, осложнившиеся холангитом и синдромом портальной гипертензии.

Обсуждение

Мы представили результаты катамнестического исследования у 27 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, которые демонстрируют особенности кистоза и фиброза печени, развития синдрома портальной гипертензии при этом заболевании в детском возрасте. Известно, что развитие плода в условиях ренального маловодия и формирование Поттер-фенотипа служит критерием тяжести аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, определяющим прогноз выживаемости после рождения [3, 17–20]. Установлена прямая корреляция между частотой развития пренатального маловодия и острого повреждения почек после рождения у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек. В нашем исследовании летальные исходы при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек отмечены в группе детей с достоверно более частым пренатальным выявлением маловодия, нефромегалии, почечных кист, острого повреждения почек, гипоплазии легких и дыхательной недостаточности после рождения, чем в сравниваемой группе.

У детей, переживших неонатальный период, тяжесть и прогноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек определяют кистоз и фиброз печени, синдром портальной гипертензии [2, 3, 8, 15, 19, 20]. У детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в 81% случаев установлено расширение внутривисцеральных желчных протоков, в 37% — фиброз печени. Синдром портальной гипертензии диагностирован в 60% у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, что согласуется с результатами международного регистра аутосомно-рецессивной поликистоз-

ной болезни почек (AregPKD) [21]. По нашим данным, на момент катамнеза отмечена статистически значимая разница по частоте расширения желчных протоков у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в сравниваемых группах, не выявлено различий по частоте фиброза и поликистоза печени. Международные эксперты при подозрении на развитие синдрома портальной гипертензии и/или наличии аномалий желчных протоков у детей и подростков с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек рекомендуют проводить их дальнейшее лечение с применением стандартных подходов [3]. В клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета детям с синдромом портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек проводится регулярный эндоскопический контроль (эзофагогастродуоденоскопия не реже 1 раза в 6–24 мес) с применением хирургической тактики при наличии показаний. В нашем исследовании у 53% детей с синдромом портальной гипертензии при выявлении варикоза вен пищевода и желудка 2–3-й степени при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек эндоскопически проведено лигирование сосудов (из них у 50% детей повторно в динамике), что обеспечило низкую частоту (13%) пищеводно-желудочных кровотечений.

Синдром портальной гипертензии у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек — следствие внутрипеченочного блока воротного кровотока, характеризуется гепатоспленомегалией [7–9, 14, 15]. Первым проявлением аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек в группе детей, имеющих синдром портальной гипертензии, были чаще гепатомегалия и запор, в отличие от детей без синдрома портальной гипертензии. Гиперспленизм и панцитопения служат частыми проявлениями синдрома портальной гипертензии. По результатам нашего исследования не получено различий при сравнении средней абсолютного числа тромбоцитов в крови у детей с синдромом портальной гипертензии и без него. Однако тромбоцитопения выявлена только в группе детей и подростков с синдромом портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, что достоверно

чаще, чем в группе сравнения. Увеличение селезенки диагностировано только у детей и подростков с синдромом портальной гипертензии, у детей с тромбоцитопенией спленомегалия определялась пальпаторно достоверно чаще. Прямая корреляция тромбоцитопении и определяемой пальпаторно спленомегалии в группе детей с синдромом портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек выявлена нами и другими авторами [3, 15, 22].

В литературе описана положительная корреляция между повышением уровня γ -глутамилтранспептидазы со значениями протеинурии и С-реактивного белка у взрослых пациентов, имеются разноречивые данные о корреляции уровня γ -глутамилтранспептидазы со скоростью клубочковой фильтрации [23, 24]. В нашем исследовании установлена отрицательная связь между средними концентрациями С-реактивного белка и γ -глутамилтранспептидазы. Для определения и оценки в динамике показаний к трансплантации печени применяются шкалы PELD и MELD [25–27]. Из 25 пациентов 2 подростка с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте 17 лет нуждаются в трансплантации печени, одному юноше с хронической болезнью почек С4 определены показания к комбинированной трансплантации печени и почки.

Заключение

В катамнезе 27 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек установлены расширение внутрипеченочных желчных протоков в 81%, фиброз печени в 37%, которые в 60% случаев привели к развитию синдрома портальной гипертензии. Из 22 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек с расширением внутрипеченочных желчных протоков у 68% выявлен поликистоз печени, у 14% — болезнь Кароли. Синдром портальной гипертензии у 15 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек проявлялся варикозным расширением вен пищевода и желудка по результатам эзофагодуоденоскопии в 100%, с показаниями к лигированию флебэкстазии в 53%, спленомегалией в 100%, тромбоцитопенией в 47%, анемией в 67%, пищеводно-желудочным кровотечением в 13% случаев. Показания к трансплантации печени установлены у 2 подростков в возрасте 17 лет.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. An online catalog of human genes and genetic disorders. <https://omim.org/> / Ссылка активна на 04.03.2023
2. Burgmaier K., Brinker L., Erger F., Beck B.B., Benz M.R., Bergmann C. et al. Refining genotype–phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and *PKHD1* gene variants. *Kid Int* 2021; 100: 650–659. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.019
3. Liebau M.C., Guay-Woodford L.M. Autosomal recessive polycystic kidney disease. In *Pediatric Nephrology* 8-th ed. Editors F. Emma, S.L. Goldstein, A. Bagga, C.M. Bates, R. Shroff. Springer, 2022: 1197–1212. DOI: 10.1007/978–3–030–52719–8_117
4. Lasagni A., Cadamuro M., Morana G., Fabris L., Strazzabosco M. Fibrocystic liver disease: novel concepts and translational perspectives. *Transl Gastroent Hepatol* 2021; 6: 26. DOI: 10.21037/tgh-2020–04
5. Sharbidre K., Zahid M., Venkatesh S.K., Bhati C., Lalwani N. Imaging of fibropolycystic liver disease. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47(7): 2356–2370. DOI: 10.1007/s00261–022–03565–7

6. Hasbaoui B.E., Rifai Z., Saghir S., Ayad A., Lamalmi N., Abilkassem R., Agadr A. Congenital hepatic fibrosis: case report and review of literature. *Pan Afr Med J* 2021; 38: 188. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.188.27941
7. Olaizola P., Rodrigues P.M., Caballero-Camino F.J., Izquierdo-Sanchez L., Aspichuea P., Bujanda L. et al. Genetics, pathobiology and therapeutic opportunities of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroent Hepatol* 2022; 19(9): 585–604. DOI: 10.1038/s41575-022-00617-7
8. Wicher D., Grenda R., Teisseyre M., Szymczak M., Halat-Wolska P., Jurkiewicz D. et al. Occurrence of portal hypertension and its clinical course in patients with molecularly confirmed autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Front Pediatr* 2020; 8: 591379. DOI: 10.3389/fped.2020.591379
9. Fon Gabršček A., Meglič A., Novljan G., Kersnik Levart T., Rus R. Clinical characteristics of Slovenian pediatric patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin nephrol* 2021; 96(1): 56–61. DOI: 10.5414/CNP96S10
10. Shejul Dh.D., Shaikh A.A., Anbhule S.J. Overview of polycystic liver and kidney disease. *IJNRD* 2022; 7(11): b321–b328. www.ijnrd.org/papers/IJNRD2211134.pdf / Ссылка активна на 04.03.2023
11. Hartung E.A., Wen J., Poznick L., Furth S.L., Darge K. Ultrasound elastography to quantify liver disease severity in autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr* 2019; 209: 107–115. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.055
12. Hartung E.A., Calle-Toro J.S., Lopera C.M., Wen J., Carson R.H., Dutt M. et al. Magnetic resonance elastography to quantify liver disease severity in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46(2): 570–580. DOI: 10.1007/s00261-020-02694-1
13. Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Карабак И.А. Современные методы диагностики фиброза печени у детей. *Педиатр* 2020; 11(4): 43–54. [Efremova N.A., Gorjacheva L.G., Karabak I.A. Modern methods of diagnosing liver fibrosis in children. *Pediatr* 2020; 11(4): 43–54. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED11443-54
14. Acevedo E., Láinez S.S., Cáceres Cano P.A., Vivar D. Caroli's syndrome: an early presentation. *Cureus* 2020; 12(10): e11029. DOI: 10.7759/cureus.11029
15. Dorval G., Boyer O., Couderc A., Delbet J.-D., Heidet L., Debray D. et al. Long-term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(5): 1165–1173. DOI: 10.1007/s00467-020-04808-9
16. Ghannam J.S., Cline M.R., Hage A.N., Chick J.F.B., Srinivasa R.N., Dasika N.L. et al. Technical success and outcomes in pediatric patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: a 20-year experience. *Pediatr Radiol* 2019; 49(1): 128–135. DOI: 10.1007/s00247-018-4267-9
17. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Течение аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПКБ), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей. *Нефрология* 2019; 23(5): 77–87. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. The course of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD), detected in prenatal, neonatal and infant periods in children. *Nefrologiya* 2019; 23(5): 77–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-77-87
18. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(1): 47–51. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Renal oligohydramnios and Potter-sequence in cystic kidney diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(1): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-47-51
19. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей под ред. Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020; 440 с. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney diseases in children. Guide for physicians. Edited by Savenkova N.D. SPb.: Levsha. Sankt-Peterburg, 2020; 440. (in Russ.)]
20. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012; 16(3/2): 34–47. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Cystic kidney disease in childhood (review of literature). *Nefrologiya* 2012; 16(3/2): 34–47. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
21. Ajiri R., Burgmaier K., Akinci N., Broekaert I., Büscher A., Dursun I. et al. Phenotypic variability in siblings with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2022; 7(7): 1643–1652. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.04.095
22. Ghosh A., Serai S.D., Venkatakrishna Sh.S.B., Dutt M., Hartung E.A. Twodimensional (2D) morphologic measurements can quantify the severity of liver disease in children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Abdom Radiol* 2021; 46(10): 4709–4719. DOI: 10.1007/s00261-021-03189-3
23. Selen T., Akoglu H., Agbaht K. Relationship between liver function tests and cardiovascular risk factors in stage 3–5 pre-dialysis chronic kidney disease. *Indian J Med Res* 2022; 155(3): 397–402. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1777_19
24. Shibata M., Sato K.K., Uehara S., Koh H., Oue K., Kambe H. et al. Serum gamma-glutamyltransferase, daily alcohol consumption and the risk of chronic kidney disease: the Kansai healthcare study. *J Epidemiol* 2020; 30(4): 163–169. DOI: 10.2188/jea.JE20180240
25. Ranawaka R., Dayasiri K., Gamage M. Combined liver and kidney transplantation in children and long-term outcome. *World J Transplant* 2020; 10(10): 283–290. DOI: 10.5500/wjt.v10.i10.283
26. Salehi A., Dehghani S.M., Vardenjani H.M., Darban B., Ghandour F. Comparison of lymphocyte-to-monocyte ratio with Child-Pugh and PELD/MELD scores to predict the outcome of children with cirrhosis. *Clin Exp Hepatol* 2021; 7(4): 351–357. DOI: 10.5114/ceh.2021.111419
27. Wu W.K., Ziogas I.A., Izzy M., Pai A.K., Hafberg E.T., Matsuo L.K., Alexopoulos S.P. Liver transplantation for congenital hepatic fibrosis. *Transpl Int* 2021; 34(7): 1281–1292. DOI: 10.1111/tri.13884

Поступила: 14.03.23

Received on: 2023.03.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Эпигенетические маркеры репарации подоцитов у детей с первичным нефротическим синдромом

С.Л. Морозов^{1,2}, В.В. Длин¹, В.Ю. Воинова¹, А.В. Смирнова¹, О.Р. Пирузиева¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Epigenetic markers of podocyte repair in children with primary nephrotic syndrome

S.L. Morozov^{1,2}, V.V. Dlin¹, V. Yu. Voinova¹, A.V. Smirnova¹, O.R. Piruzieva¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

С точки зрения модели исследования повреждения гломерул идиопатический нефротический синдром представляет наиболее яркий пример. Во всем мире нефротический синдром признан социально значимым заболеванием и считается одной из самых частых гломерулопатий детского возраста, приводящей к развитию хронической болезни почек, а в случае прогрессирования заболевания — к формированию терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В статье приводятся данные собственного исследования и обсуждаются эпигенетические маркеры репарации подоцитов у детей с первичным нефротическим синдромом. Нами отмечено, что у пациентов со стероидчувствительными вариантами нефротического синдрома экспрессия генов *WT1* (фактор транскрипции подоцитов) и *NPHS1* (ген, кодирующий нефрин — трансмембранный белок, который служит структурным компонентом щелевой диафрагмы подоцита) достоверно выше, чем в группе контроля и у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Полученные данные открывают перспективы для разработки персонализированного подхода к ведению детей с первичным нефротическим синдромом, определяя маркеры стадийности и/или тяжести патологического процесса, происходящего в гломерулах. В настоящее время геномные и постгеномные технологии все чаще стали применяться в клинической практике, что приведет к разработке персонализированных диагностических панелей на основе инновационных технологий.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, мРНК, экспрессия генов, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Для цитирования: Морозов С.Л., Длин В.В., Воинова В.Ю., Смирнова А.В., Пирузиева О.Р. Эпигенетические маркеры репарации подоцитов у детей с первичным нефротическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 68–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-68-76

In terms of a glomerular injury research model, idiopathic nephrotic syndrome is the most prominent example. Worldwide, nephrotic syndrome is a socially significant disease and is considered one of the most common glomerulopathies in childhood, leading to the development of chronic kidney disease, and in the case of progression of the disease, to the formation of terminal chronic renal failure. This article presents data from our own study and discusses epigenetic markers of podocyte repair in children with primary nephrotic syndrome. We noted that in patients with steroid-sensitive variants of nephrotic syndrome, the expression of the *WT1* (podocyte transcription factor) and *NPHS1* (the gene encoding nephrin — a transmembrane protein that is a structural component of the slit diaphragm of the podocyte) genes is significantly higher than in the control group and in children with steroid resistant nephrotic syndrome. The data obtained open up prospects for the development of a personalized approach to the management of children with primary nephrotic syndrome by determining the markers of the staging and/or severity of the pathological process occurring in the glomeruli. Currently, genomic and post-genomic technologies are increasingly being used in clinical practice, which will eventually lead to the development of personalized diagnostic panels based on innovative technologies.

Key words: children, nephrotic syndrome, mRNA, gene expression, focal segmental glomerulosclerosis.

For citation: Morozov S.L., Dlin V.V., Voinova V. Yu., Smirnova A.V., Piruzieva O.R. Epigenetic markers of podocyte repair in children with primary nephrotic syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(3): 68–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-68-76

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0942-0103 e-mail: msr@list.ru

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, зам. директора по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., зам. дир. по трансляционной медицине, гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

Смирнова Анна Викторовна — мл. науч. сотр. лаборатории молекулярной и биохимической диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

Пирузиева Оксана Рашидовна — врач-нефролог отделения нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7663-6070 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В эпоху современной медицины сформировались фундаментальные научные принципы диагностики заболеваний почек, которые основаны на традиционных диагностических инструментах. Однако в последние десятилетия общепринятые методы становятся недостаточными для верификации различных вариантов течения нефрологических заболеваний, особенно при нетипичных клинических проявлениях [1]. В настоящее время стала активно развиваться молекулярно-генетическая диагностика, которая не только дополняет традиционные методы исследования, но и дает понимание патогенеза заболеваний с точки зрения молекулярной биологии [1, 2]. Наибольший интерес в сфере молекулярной медицины сегодня представляет изучение динамических продуктов, к которым в первую очередь относится РНК, включая некодирующие микроРНК [2].

Классификация многих заболеваний почек в настоящее время строится на морфологическом, иммунологическом и клиническом принципах, что зачастую не объясняет патофизиологические механизмы. Несмотря на свои преимущества, морфологическая оценка ограничена в интерпретации поражений почек, что зачастую не позволяет установить точный диагноз и определить прогноз заболевания [2–5]. Одной из самых малоизученных и важных областей в нефрологии остается оценка состояния гломерулярного аппарата почек, особенно его изменений в ходе патологического процесса, включающих как этапы повреждения, так и стадию репарации. Оценка этих этапов позволит судить об изменениях в гломерулах и даст возможность оценить эффективность проводимой терапии и определить прогноз заболевания.

С точки зрения модели исследования повреждения гломерул идиопатический нефротический синдром — наиболее яркий пример. Во всем мире нефротический синдром признан социально значимым заболеванием и считается одной из самых частых гломерулопатий детского возраста, приводя-

щей к развитию хронической болезни почек, а в случае прогрессирования заболевания — к формированию терминальной стадии хронической почечной недостаточности [2, 6–8].

Большинство хронических гломерулярных заболеваний имеют однотипный патофизиологический механизм развития. Так, прогрессирование заболевания приводит к повреждению большого числа нефронов, нарушению гломерулярного барьера, что ведет к снижению клубочковой фильтрации [4, 8, 9]. Гломерулярный барьер обеспечивается высокодифференцированными клетками — подоцитами, повреждение которых приводит к развитию нефротического синдрома.

Одним из самых неблагоприятных морфологических вариантов нефротического синдрома является фокальный сегментарный гломерулосклероз. Чаще всего при фокальном сегментарном гломерулосклерозе отмечается первичное повреждение подоцитов, которое характеризуется распластыванием ножек подоцитов и расслоением базальной мембраны (рис. 1), что приводит к выраженной протеинурии [10].

Структура гломерулярной базальной мембраны представлена множеством компонентов, таких как Р-кадгерин, zonula occludens (комплекс контактов между клетками), члены семейства катенинов, специфических белков, экспрессируемых в ножках подоцитов — нефрин, синаптоподин и подоцин [8]. Отмечено, что при повреждении гломерул определяется снижение количества специфических белков ножек подоцитов (нефрин и подоцин), и это может свидетельствовать о важной роли регуляции транскрипции генов, кодирующих эти белки, в патогенезе повреждения гломерул [11]. Одним из ключевых генов, участвующим в построении архитектуры гломерулярного аппарата почки, признан ген *WT1*, который в ряде исследований определен как фактор транскрипции подоцитов, осуществляющий важную регуляторную роль [11–14]. *WT1* — один из самых известных генов, мутации в котором приводят к раз-

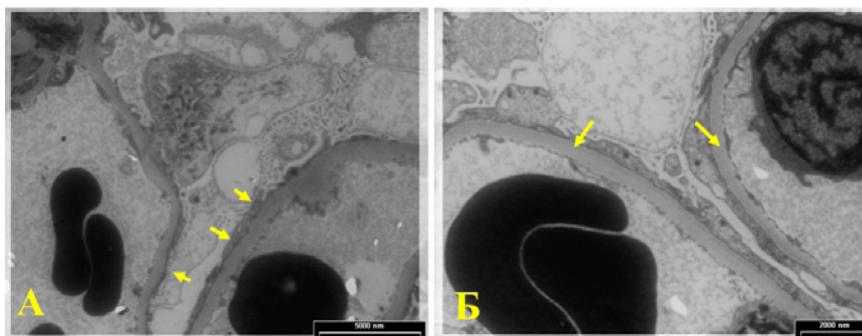


Рис. 1. Пример изменения гломерул. Первичный нефротический синдром; фокально сегментарный гломерулосклероз (собственное наблюдение).

Стрелками указаны: а — распластывание ножек подоцитов; б — расслоение базальной гломерулярной мембраны.

Fig. 1. Example of glomerular changes. Primary nephrotic syndrome. Focal segmental glomerulosclerosis. (own observation).

а — spreading of podocyte legs; б — stratification of the basal glomerular membrane.

витию инфантильного нефротического синдрома [15, 16]. Кроме того, показана его регуляторная роль в отношении генов *NPHS1*, *NPHS2* и *INF2*, участвующих в синтезе белков, которые входят в состав подоцитов почки [10–12].

В исследовании на биологических моделях с индукцией повреждения почек адриамицином продемонстрировано увеличение числа сайтов иммунопреципитации хроматина (ChIP-seq), связанных с *WT1*, а также увеличение экспрессии важнейших генов подоцитов на ранних стадиях повреждения, что может отражать репарацию подоцитов [11, 17]. Кроме того, в этой работе продемонстрирована роль *WT1* в поддержании активных меток хроматина в генах подоцитов. Авторами доказано, что повреждение подоцитов приводит к переходу от активных модификаций гистонов к репрессивным в генах *NPHS2* и *SYNPO*. Эти два гена-мишени *WT1* были изучены для выяснения транскрипционного ответа на повреждение. Ген *NPHS2* кодирует белок подоцин — компонент щелевой мембраны, он также определяет структуру межклеточных соединений между подоцитами, предотвращая попадание белка в просвет канальца из гломерулы. Ген *SYNPO* кодирует синаптоподин-актин-ассоциированный протеин, который участвует в поддержании структуры цитоскелета подоцитов. Чтобы напрямую продемонстрировать *WT1*-зависимую экспрессию генов, *WT1* был инактивирован в подоцитах взрослых мышей *Nphs2-CreERT2*, *WT1^{fl/fl}*, что приводило к массивной протеинурии. В результате исследования была определена модель, согласно которой повреждение гломерул приводит к активации фактора транскрипции подоцитов *WT1* [13]. При начальных стадиях повреждения почек отмечается увеличение экспрессии генов, имеющих решающее значение для поддержания функции подоцитов. Подобные данные обсуждаются в работе авторов Z. Limin и соавт. (2017) [цит. по 18], которыми при проведении нефропротективной терапии у крыс с повреждением почек, протеинурией и морфологическими изменениями в виде слияния ножек подоцитов, утолщения базальной гломерулярной мембраны отмечалось повышение экспрессии мРНК *NPHS1*, при этом наблюдалось купирование мочевого синдрома, свидетельствующее о восстановлении гломерулярного барьера. Другая ситуация наблюдалась при прогрессировании повреждения почек, когда при снижении экспрессии *WT1* отмечалось снижение связывания одноименного белка с генами-мишенями фактора транскрипции подоцитов, что приводило к морфологическим изменениям подоцитов, а именно распластыванию их ножек, расслоению гломерулярной базальной мембраны, появлению протеинурии и формированию фокального сегментарного гломерулосклероза [11, 19–21].

В настоящее время в отделе наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева ведутся исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов развития первичного нефротического синдрома у детей, цель которых — повышение эффективности лечения на основе разработки молекулярно-генетических критериев персонализированной терапии. В представленной работе на примере детей с идиопатическим нефротическим синдромом рассматривается экспрессия генов *WT1*, *NPHS2*, *NPHS1*, *INF2*, которые участвуют в синтезе белков, входящих в состав гломерулярного аппарата почки. Важно отметить, что оценка проводилась с учетом морфологической картины заболевания и чувствительности к стероидной терапии. В отличие от других исследователей изменения оценивали не на биологических моделях, а в клинической практике, что повышает ценность полученной информации и позволяет наметить дальнейший вектор развития молекулярной нефропатологии.

Цель исследования: оценка значения экспрессии генов *WT1*, *NPHS2*, *NPHS1*, *INF2* у детей с первичным нефротическим синдромом в зависимости от морфологического варианта заболевания для определения их роли как маркеров репарации подоцитов.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 48 детей, из них 15 (31%) девочек и 33 (69%) мальчика, средний возраст детей на момент исследования составлял $9,6 \pm 3,8$ года: мальчиков — $9,4 \pm 3,6$ года, девочек — $10,07 \pm 4,5$ года. Группу контроля составили 24 условно здоровых ребенка (в анамнезе отсутствовали заболевания почек, а также отсутствовали данные о приеме стероидной терапии), средний возраст которых составил $9,4 \pm 4,3$ года, из них 10 (42%) девочек и 14 (58%) мальчиков. Распределение по возрасту основной группы и группы контроля правильное: $K-S\ d=0,12, p>0,2$ и $K-S\ d=0,12, p>0,2$ соответственно.

На основании результатов клинко-лабораторного и инструментального исследования у всех пациентов основной группы был диагностирован идиопатический нефротический синдром. В зависимости от уровня чувствительности к стероидной терапии были выделены следующие варианты нефротического синдрома:

I. Стероидрезистентный нефротический синдром — характеризуется сохраняющейся протеинурией после курса преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) в течение 6–8 нед (и последующих 3 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг, но не более 1 г на введение).

II. Стероидзависимый нефротический синдром — характеризуется развитием рецидивов

заболевания при снижении дозы преднизолона или в течение 2 нед после его отмены (при условии применения адекватных доз и проведения курса стероидной терапии).

III. Стероидчувствительный нефротический синдром — характеризуется развитием полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания на фоне приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) в течение 6–8 нед и отсутствием рецидива заболевания в течение 2 нед после его отмены.

Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

Помимо распределения в зависимости от чувствительности к стероидной терапии, пациентов разделили на группы в зависимости от морфологического варианта. У детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом нефробиопсия проведена в 100% случаев, при этом морфологический вариант у всех детей определялся как фокальный сегментарный гломерулосклероз. У детей со стероидзависимым нефротическим синдромом нефробиопсия проведена в 73% случаев, при этом фокальный сегментарный гломерулосклероз определялся в 44% случаев, а минимальные изменения в 56% случаев. У детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом нефробиопсия проведена в 50% случаев, при этом минимальные изменения отмечались у 60% пациентов, у 40% выявлен мезангиопролиферативный вариант гломерулонефрита. Распределение пациентов по группам в зависимости от морфологи-

ческого варианта и чувствительности к стероидной терапии представлено в табл. 2.

В исследуемых группах проводился анализ экспрессии генов, отвечающих за развитие нефротического синдрома, на цифровом анализаторе нуклеиновых кислот nCounter («Nanosting Technologies», США; рис. 2). У всех пациентов выделяли РНК из периферической крови. Каждый образец представлял собой 100 нг мРНК в концентрации 20 нг/мкл. Полученные данные по экспрессии генов выражены в условных единицах (числе молекул мРНК на стандартный объем образца в запуске — 5 мкл).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Для оценки правильности распределения выборки использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Если распределение отличалось от нормального, применяли методы непараметрической статистики: оценка зависимых и независимых групп, определение корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень экспрессии генов *WT1*, *NPHS2*, *NPHS1*, *INF2* при первичном нефротическом синдроме у детей в зависимости от чувствительности к стероидной терапии представлен в табл. 3. При оценке исследуемых групп выявлено выраженные изменения уровней экспрессии только двух генов *WT1* и *NPHS1*.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от чувствительности к преднизолону
Table 1. Distribution of patients into groups depending on the level of sensitivity to prednisolone

Группа	Число пациентов	Возраст, годы	Пол, мальчики/девочки
I. Стероидрезистентный нефротический синдром	16	10,5±4,06	10/6
II. Стероидзависимый нефротический синдром	22	9,06±3,39	16/6
III. Стероидчувствительный нефротический синдром	10	8,4±4,06	6/4
IV. Группа контроля	24	9,4±4,3	14/10

Таблица 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от морфологического варианта патологии
Table 2. Distribution of patients into groups depending on the morphological variant of the pathology

Группа	Число пациентов	Число биопсий	Фокальный—сегментарный гломерулосклероз	Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	Минимальные изменения	Пациенты без биопсии*
I. Стероидрезистентный нефротический синдром	16	16 (100%)	16 (100%)	—	—	—
II. Стероидзависимый нефротический синдром	22	16 (73%)	7 (44%)	—	9 (56%)	6 (27%)
III. Стероидчувствительный нефротический синдром	10	5 (50%)	—	2 (40%)	3 (60%)	5 (50%)

Примечание. * — ввиду строгих показаний к нефробиопсии, морфологическое исследование проводилось не у всех пациентов.

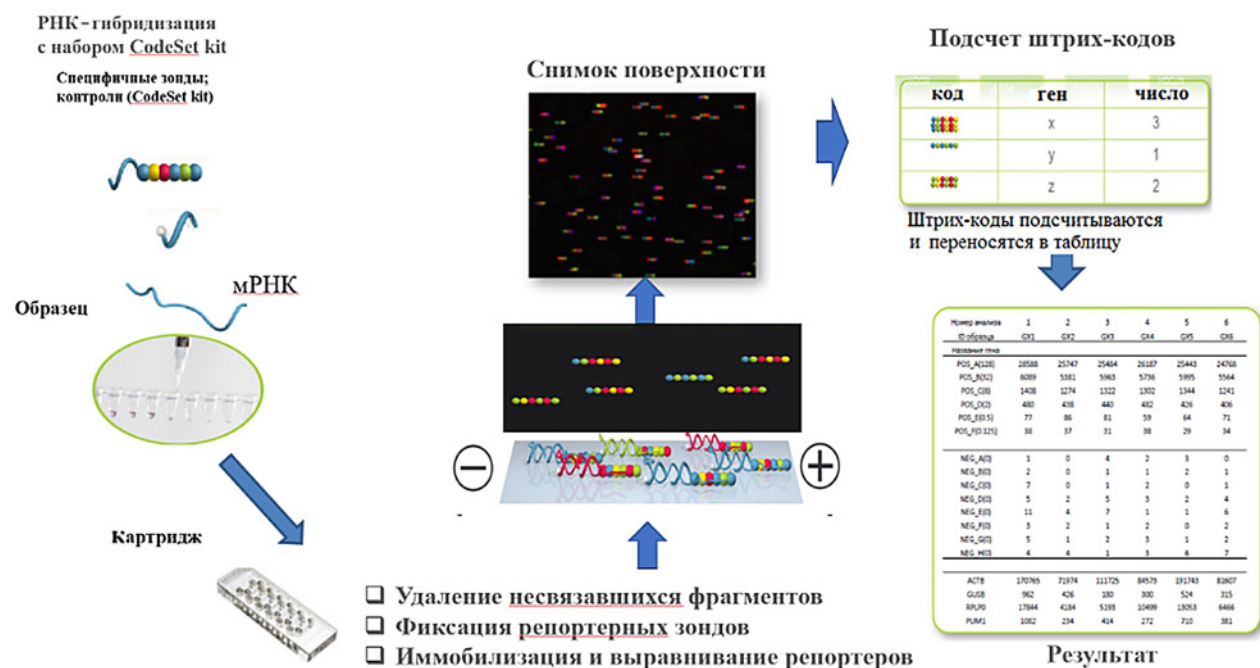


Рис. 2. Технология анализа нуклеиновых кислот nCounter (Nanostring Technologies, США), применяемая для оценки экспрессии исследуемых генов.

Fig. 2. nCounter nucleic acid analysis technology (Nanostring Technologies, USA) used to evaluate the expression of the studied genes.

Уровень экспрессии гена *WT1* статистически значительно различался в сравниваемых группах, статистически значимые различия не выявлены только между больными со стероидрезистентным нефротическим синдромом и группой контроля (рис. 3). На рис. 4 представлены уровни экспрессии изучаемых групп гена *NPHS1*, где продемонстрированы статистически значимые различия между сравниваемыми группами. Между группами стероидрезистентного нефротического синдрома и контрольной группой, а также между больными со стероидзависимым нефротическим синдромом и стероидчувствительным нефротическим синдромом статистически значимых различий по уровням экспрессии гена *NPHS1* не получено.

Был проведен анализ зависимости уровня экспрессии от морфологического варианта заболе-

вания у пациентов, имевших результаты нефробиопсии (табл. 4). Среди детей с первичным нефротическим синдромом уровень экспрессии гена *WT1* был достоверно выше у пациентов, имеющих морфологическую картину заболевания — минимальные изменения. Кроме того, проведенный корреляционный анализ выявил прямую средней силы связь между морфологическим вариантом нефротического синдрома и уровнем экспрессии гена *WT1* ($r=0,54$; $p<0,05$). Такая же направленность изменений получена при анализе экспрессии гена *NPHS1*. Установлено, что ее уровень у пациентов с минимальными изменениями был достоверно выше, чем у пациентов с фокальным сегментарным гломерулосклерозом, а проведенный корреляционный анализ выявил прямую средней силы связь между морфологическими

Таблица 3. Уровень экспрессии генов *WT1*, *NPHS2*, *NPHS1*, *INF2* при первичном нефротическом синдроме у детей в зависимости от чувствительности к стероидной терапии

Table 3. Expression level of *WT1* and *NPHS2*, *NPHS1*, *INF2* genes in primary nephrotic syndrome in children depending on sensitivity to steroid therapy

Группа	Число пациентов	<i>WT1</i> , усл. ед. ($M\pm m$)	<i>NPHS1</i> , усл. ед. ($M\pm m$)	<i>NPHS2</i> , усл. ед. ($M\pm m$)	<i>INF2</i> , усл. ед. ($M\pm m$)
I. СРНС	16	1,59±0,53	1,8±0,7	1,36±0,42	71,03±30,1
II. СЗНС	22	3,31±1,57	3,2±1,9	1,44±0,44	63,1±22,49
III. СЧНС	10	6,03±1,3	4,3±1,14	1,13±0,17	83,7±28,66
IV. Группа контроля	24	2,02±0,75	1,65±0,46	1,20±0,28	72,1±27,2

Примечание. СРНС — стероидрезистентный нефротический синдром; СЗНС — стероидзависимый нефротический синдром; СЧНС — стероидчувствительный нефротический синдром.

Таблица 4. Уровень экспрессии генов *WT1* и *NPHS1* в зависимости от морфологического варианта
Table 4. Expression level of the *WT1* and *NPHS1* genes depending on the morphological variant

Группа	Число пациентов	<i>WT1</i> , усл. ед. ($M \pm m$)	<i>NPHS1</i> , усл. ед. ($M \pm m$)
I. Фокально-сегментарный гломерулосклероз	26	1,62±0,53	1,89±0,72
II. Минимальные изменения	9	3,43±1,73	2,94±1,58
p_{I-II}^*		0,003	0,004

Примечание. * — при сравнении больных с нефротическим синдромом в зависимости от морфологического варианта.

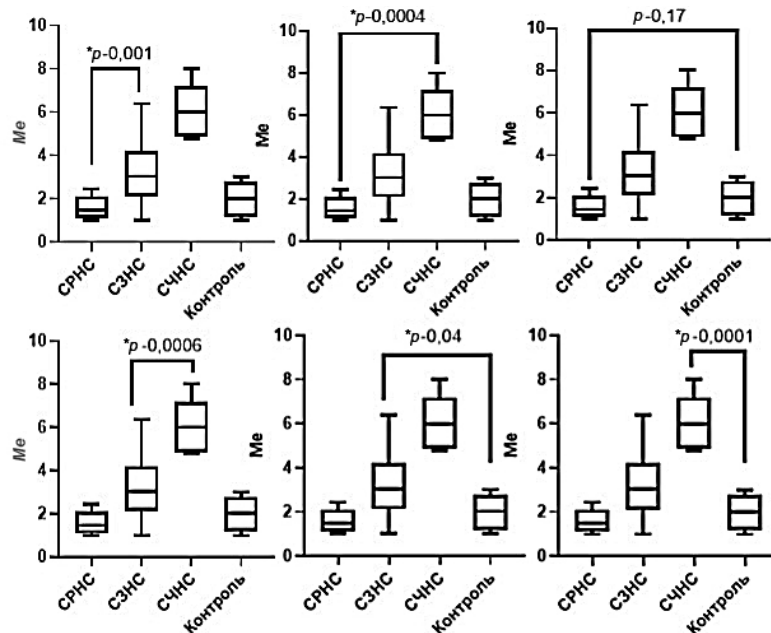
вариантами нефротического синдрома и уровнем экспрессии гена *NPHS1* ($r=0,41$; $p<0,05$).

Оценивая значение экспрессии представленных генов у детей с нефротическим синдромом, не прибегая к инвазивным методам обследования, таким как пункционная нефробиопсия, уже на раннем этапе можно предположить морфологическую картину заболевания и оценить не только степень повреждения, но и возможности и степень репаративных процессов, происходящих в органе. Приведенный анализ с построением ROC-кривых показал высокие чувствительность и специфичность уровня экспрессии исследуемых генов по отношению к типу морфологического варианта нефротического синдрома (рис. 5).

Представленный анализ на основании технологии nCounter также позволяет строить тепловые карты экспрессии всех исследуемых генов для предварительного визуального анализа полученных данных. Ниже приводим фрагмент такого анализа, при котором по визуальной оценке экспрессии

можно предположить направление патологического процесса (рис. 6).

Полученные данные и анализ литературы позволяют сделать вывод, что ген *WT1* можно рассматривать как фактор транскрипции подоцитов, играющий важную роль не только в индуцированном повреждении почек на биологических моделях, но и в организме больного ребенка. Полученные нами данные открывают перспективы для разработки персонализированного подхода к ведению детей с первичным нефротическим синдромом, определяя маркеры стадийности и/или тяжести патологического процесса проходящего в гломерулах. Нами отмечено, что у пациентов со стероидчувствительными вариантами нефротического синдрома экспрессия генов *WT1* и *NPHS1* достоверно выше, чем в группе контроля и у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Это, вероятно, свидетельствует об активных репаративных процессах в ножках подоцитов, и, наоборот, сниженная экспрессия тех же генов, по-видимому, отражает угнетение процессов

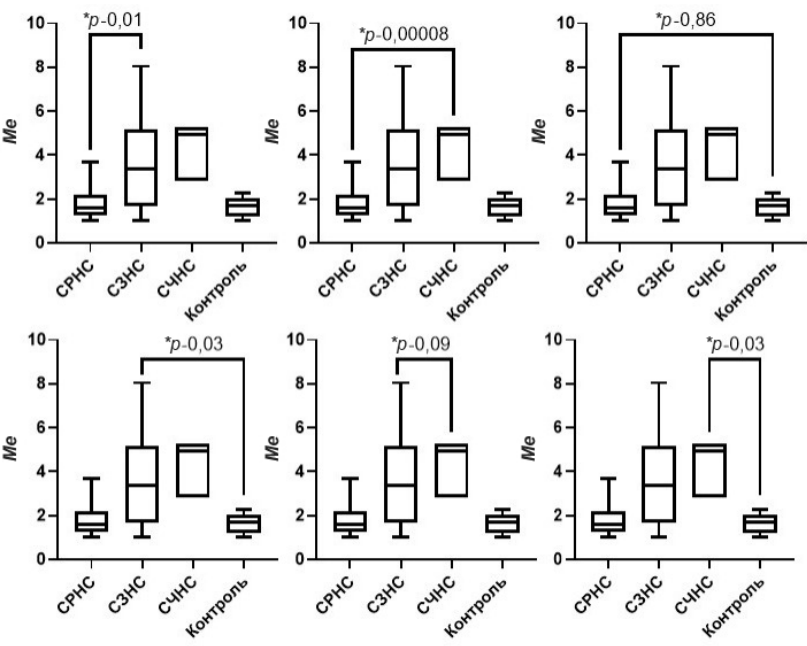


Примечание: * - достоверная разница в группах сравнения при $p<0,05$

Рис. 3. Уровень экспрессии гена *WT1* в изучаемых группах.
CRNS — стероидрезистентный нефротический синдром; S3NS — стероидзависимый нефротический синдром; S4NS — стероидчувствительный нефротический синдром.
Fig. 3. The level of expression of the *WT1* gene in the studied groups.

репарации, при этом характерна морфологическая картина в виде фокального сегментарного гломерулосклероза. Полученные нами данные также согласуются с результатами исследований других авторов, которые отметили изменения экспрессии *WT1* при искусственном моделировании фокального сегментарного гломерулосклероза на биологических моделях путем нокаута гена *CRB2*, кодирующего трансмембранный белок I типа, связанный с клеточной полярностью, экспрессируемый в апикальной мембране подоцитов. Авторы отмечают статистически значимое снижение экспрессии *WT1*, *NPHS2*, *NPHS1* в тканях почки [22, 23].

Такой эпигенетический ландшафт определяет степень повреждения гломерул: если в начале повреждения наблюдаются процессы активации экспрессии и репарации подоцитов, то при прогрессировании формируется фокального-сегментарный гломерулосклероз, что свидетельствует о необратимых процессах, приводящих к снижению экспрессии генов подоцитов [20, 24]. Эти эпигенетические признаки могут служить биомаркерами прогрессирования фокального сегментарного гломерулосклероза, а также способствовать диагностике и разработке терапевтических подходов, нацеленных на эпигеном.



Примечание: * - достоверная разница в группах сравнения при $p < 0,05$

Рис. 4. Уровень экспрессии гена *NPHS1* в изучаемых группах. CRNC — стероидрезистентный нефротический синдром; C3NC — стероидзависимый нефротический синдром; C4NC — стероидчувствительный нефротический синдром.
Fig. 4. The expression level of the *NPHS1* gene in the studied groups.

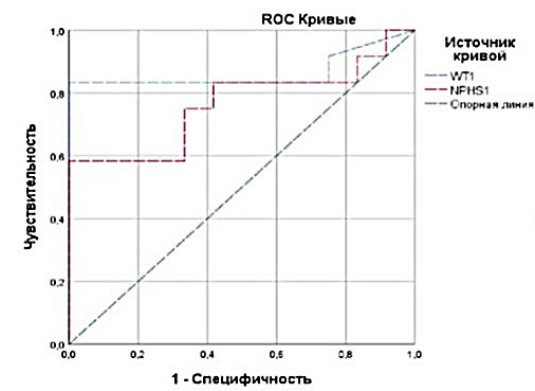


Рис. 5. Чувствительность и специфичность экспрессии *WT1* и *NPHS1* по отношению к морфологическому варианту нефротического синдрома.
Fig. 5. Sensitivity and specificity of *WT1* and *NPHS1* expression in relation to the NS morphological variant.

Площадь под кривой

Переменные результаты проверки	Область	Стандартная ошибка в соответствии с непараметрическими параметрами	Асимптотическая значимость. Нулевая гипотеза: действительная площадь = 0,5
<i>WT1</i>	0,865	0,09	0,002
<i>NPHS1</i>	0,764	0,1	0,028

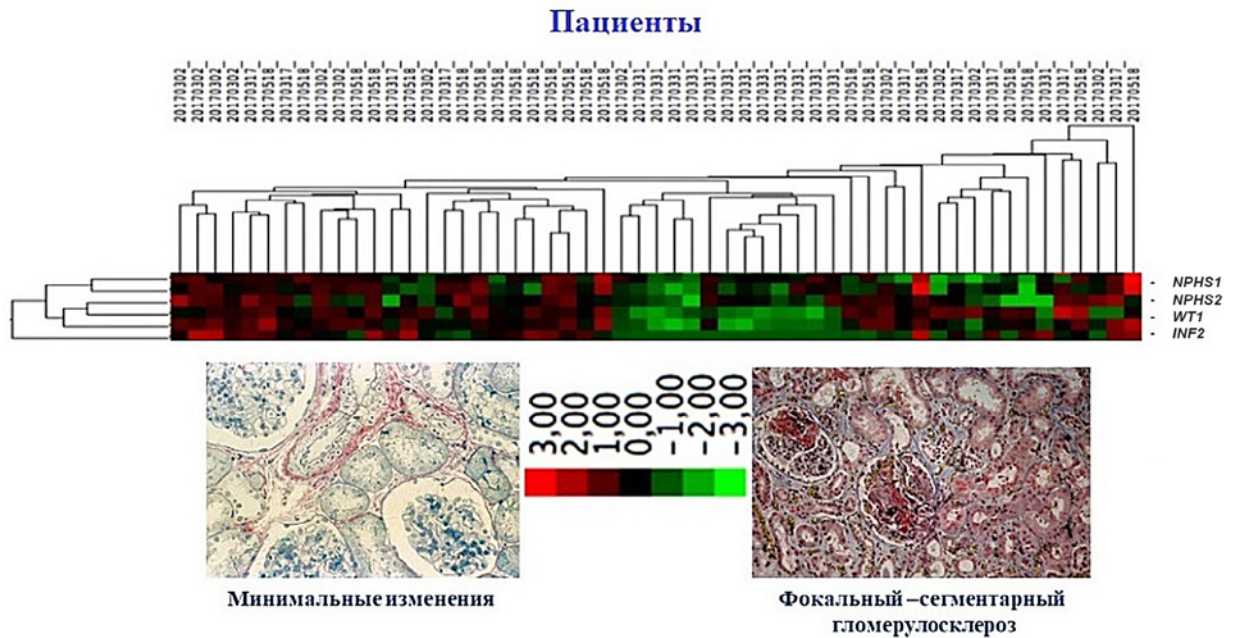


Рис. 6. Фрагмент тепловой карты экспрессии *WT1* и *NPHS2*, *NPHS1*, *INF2*. Программное обеспечение nSolver 4.0. (собственные данные).

Fig. 6. Fragment of the heat map of *WT1* and *NPHS2*, *NPHS1*, *INF2* expression. nSolver 4.0 software. (own data).

Закключение

Таким образом, в настоящее время геномные и постгеномные технологии все больше применяются в клинической практике, что приведет к разработке

персонализированных диагностических панелей на основе экономичных методов исследования, таких как ПЦР в реальном времени. Это позволит определять тактику ведения пациентов с нефротическим синдромом на начальных этапах заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Adam B., Mengel M. Molecular nephropathology: ready for prime time? *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309(3): F185–188. DOI: 10.1152/ajprenal.00153.2015
2. Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(3): 32–36. [Morozov S.L., Dlin V.V., Suhorukov V.S., Voronkova A.S. Molecular nephropathology: new possibilities for diagnosing kidney diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(3): 32–36. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–32–36
3. Broecker V., Mengel M. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. *Transpl Int* [Internet]. 2015; 28(2): 136–145. DOI: 10.1111/tri.12446
4. Drenth B.F., de Zeeuw R.A. High-performance liquid chromatography in the elucidation of the metabolic fate of butoprostine: screening for unknown metabolites in the rat. *J Chromatogr* 1980; 191: 109–114. DOI: 10.1016/S0021–9673(00)86369–4
5. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 6(62): 29–44. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 6(62): 29–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–29–44
6. Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В. Значение экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 25(1): 83–89. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V. Significance of *ABCB1* gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 25(1): 83–89. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2021–25–1–83–89
7. Eddy A.A., Symons J.M. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet* [Internet]. 2003; 362(9384): 629–639. DOI: 10.1016/S0140–6736(03)14184–0
8. Морозов С.Л., Длин В.В. Роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC в патогенезе идиопатического нефротического синдрома у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(6): 66–74. [Morozov S.L., Dlin V.V. The role of cation channels of the potential TRPC receptor in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66(6): 66–74. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–67–74
9. Gipson D.S., Selewski D.T., Massengill S.F., Wickman L., Messer K.L., Herreshoff E. et al. Gaining the PROMIS perspective from children with nephrotic syndrome: a Midwest pediatric nephrology consortium study. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11:30. DOI: 10.1186/1477–7525–11–30
10. Wiggins R-C. The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases. *Kidney International* [Internet]. 2007; 71(12): 1205–1214. DOI: 10.1038/sj.ki.5002222
11. Etou S., Jung Y.L., Miyoshi T., Jain D., Hiratsuka K., Schumacher V. et al. Epigenetic transcriptional reprogramming by *WT1* mediates a repair response during podocyte injury. *Sci Adv* 2020; 6(30): eabb5460. DOI: 10.1126/sciadv.abb5460

12. Dong L., Pietsch S., Englert C. Towards an understanding of kidney diseases associated with WT1 mutations. *Kidney Int* 2015; 88(4): 684–690. DOI: 10.1038/ki.2015.198
13. Kann M., Ettou S., Jung Y.L., Lenz M.O., Taglienti M.E., Park P.J. et al. Genome-Wide Analysis of Wilms' Tumor 1-Controlled Gene Expression in Podocytes Reveals Key Regulatory Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(9): 2097–2104. DOI: 10.1681/ASN.2014090940
14. Cook H.T., Tarzi R., D'Souza Z., Laurent G., Lin W.-C., Aitman T.J. et al. AP-1 transcription factor JunD confers protection from accelerated nephrotoxic nephritis and control podocyte-specific Vegfa expression. *Am J Pathol* 2011; 179(1): 134–140. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.006
15. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(2): 6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized Therapy in Pediatric Nephrology: Problems and Perspectives. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-6-12
16. Kreidberg J.A., Sariola H., Loring J.M., Maeda M., Pelletier J., Housman D. et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74(4): 679–691. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90515-r
17. Carpenter B., Hill K.J., Charalambous M., Wagner K.J., Lahiri D., James D.I. et al. BASP1 is a transcriptional cosuppressor for the Wilms' tumor suppressor protein WT1. *Mol Cell Biol* 2004; 24(2): 537–549. DOI: 10.1128/MCB.24.2.537-549.2004
18. Zhai L., Gu J., Yang D., Hu W., Wang W., Ye S. Metformin ameliorates podocyte damage by restoring renal tissue nephrin expression in type 2 diabetic rats. *J Diabetes* 2017; 9(5): 510–517. DOI: 10.1111/1753-0407.12437
19. Osterwalder M., Barozzi I., Tissières V., Fukuda-Yuzawa Y., Mannion B.J., Afzal S.Y. et al. Enhancer redundancy provides phenotypic robustness in mammalian development. *Nature* 2018; 554(7691): 239–243. DOI: 10.1038/nature25461
20. Torban E., Braun F., Wanner N., Takano T., Goodyer P.R., Lennon R. et al. From podocyte biology to novel cures for glomerular disease. *Kidney Int* 2019; 96(4): 850–861. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.015
21. Wang Y., Wang Y.P., Tay Y.C., Harris D.C. Progressive adriamycin nephropathy in mice: sequence of histologic and immunohistochemical events. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1797–1804. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00342.x
22. Tanoue A., Katayama K., Ito Y., Joh K., Toda M., Yasuma T. et al. Podocyte-specific Crb2 knockout mice develop focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 20556. DOI: 10.1038/s41598-021-00159-z
23. Guo J.-K., Menke A.L., Gubler M.-C., Clarke A.R., Harrison D., Hammes A. et al. WT1 is a key regulator of podocyte function: reduced expression levels cause crescentic glomerulonephritis and mesangial sclerosis. *Hum Mol Genet* 2002; 11(6): 651–659. DOI: 10.1093/hmg/11.6.651
24. Iijima K., Someya T., Ito S., Nozu K., Nakanishi K., Matsuo K. et al. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics* 2012; 129(6): e1621–1625. DOI: 10.1542/peds.2011-1323

Поступила: 18.04.23

Received on: 2023.04.18

Работа выполнена в рамках финансирования госзадания «Клинические и молекулярно-генетический критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей» № 200080056

The work was supported by State Assignment “Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy for primary nephrotic syndrome in children” No. 200080056

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.

Особенности динамики показателей двигательных функций на фоне физической реабилитации у детей раннего возраста с эпилепсией и двигательными нарушениями

Е.А. Букреева^{1,2}, П.Л. Соколов¹, А.И. Крапивкин^{1,2}, Е.Ю. Сергеев^{1,2}, О.А. Лайшева^{2,3}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Dynamics of indicators of motor functions on the background of physical rehabilitation in children of early age with epilepsy and motor disorders

Е.А. Bukreeva^{1,2}, P.L. Sokolov¹, A.I. Krapivkin^{1,2}, E.Yu. Sergeenko^{1,2}, O.A. Laysheva^{2,3}

¹Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children, Moscow, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга и одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний в мире. Эпилепсия проявляется внезапно возникающими припадками вследствие повышенной пароксизмальной активности нейронов. В литературе исследования, направленные на оценку двигательного развития детей раннего возраста, страдающих эпилепсией с нарушениями моторики, ограничены.

Цель исследования. Оценка динамики показателей моторной функции у пациентов, страдающих эпилепсией на фоне двигательных расстройств, в динамике в 3 курсах комплексного реабилитационного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 123 ребенка раннего возраста в возрасте от 9 до 24 мес с эпилепсией и нарушением моторики. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — пациенты, получавшие только общий массаж; 2-я группа — пациенты, получившие Войта-терапию; 3-я группа пациенты, получившие массаж и Войта-терапию. Длительность ремиссии по клиническим приступам во всех группах была не менее 3 мес, ремиссия по видеоэлектроэнцефалографическому мониторингу у всех пациентов — 23 мес. Проведено 3 курса медицинской реабилитации с интервалом от 2 до 5 мес, курс состоял из 10–15 сеансов по 25–30 мин ежедневно. Динамика моторного развития пациентов и эффективности медицинской реабилитации оценивали по шкале GMFCS, до и после каждого курса медицинской реабилитации.

Результаты. После 1-го курса реабилитации улучшение почти не наблюдалось и было недостоверным, тогда как после 2-го курса отмечалась достоверная положительная динамика, особенно выраженная в 3-й группе. При этом увеличение оценок по шкале GMFCS в периоде от окончания 1-го курса до окончания 3-го было практически линейным.

Заключение. Полученные данные указывают на наличие определенной ригидности двигательной системы таких пациентов, определяющей минимальную динамику после 1-го курса реабилитации. Лишь начиная со 2-го курса отмечалось линейное улучшение показателей двигательных функций. Предпочтительная длительность интервала между курсами, по нашему мнению, составляет не менее 2 и не более 3 мес.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, медицинская реабилитация, массаж.

Для цитирования: Букреева Е.А., Соколов П.Л., Крапивкин А.И., Сергеев Е.Ю., Лайшева О.А. Особенности динамики показателей двигательных функций на фоне физической реабилитации у детей раннего возраста с эпилепсией и двигательными нарушениями. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 77–82. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-77-82

Epilepsy is a chronic brain disease and one of the most common neurological diseases in the world, manifested by sudden seizures due to increased paroxysmal activity of neurons. There are no published studies aimed at assessing the dynamics of motor development in young children suffering from epilepsy with motor disorders.

Purpose. The paper aimed at studying the dynamics of motor function indicators in patients with epilepsy on the background of movement disorders during three courses of rehabilitation treatment.

Material and methods. We studied 123 young children with epilepsy and motor disorders. Age ranged from 9 months to 24 months. All patients were divided into 3 groups: group 1 patients who received only general massage, group 2: patients who received Vojta therapy, group 3: patients who received massage and Vojta therapy. The duration of remission for clinical seizures in all groups was at least 3 months, remission for video EEG monitoring in all patients was 23 months. Three courses of medical rehabilitation were carried out with an interval of 2 to 5 months for 1015 sessions of 2530 minutes daily. The dynamics of motor development of patients and the effectiveness of medical rehabilitation were assessed using the GMFCS scale, before and after each course of medical rehabilitation.

Results. After the first course of rehabilitation, almost no improvement was observed and was unreliable, while after the second course there was a significant positive trend, especially pronounced in group 3. At the same time, the growth of the scale indicators in the period from the end of the first course to the end of the third was almost linear.

Conclusion. The data obtained indicate the presence of a certain rigidity of the motor system of such patients, which determines the minimum dynamics after the first course of rehabilitation. Only starting from the second course, we begin to notice a linear improvement in the indicators of motor functions. The preferred duration of the interval between courses, in our opinion, is not less than two and not more than three months.

Key words: children, epilepsy, medical rehabilitation, massage.

For citation: Bukreeva E.A., Sokolov P.L., Krapivkin A.I., Sergeenko E.Yu., Laysheva O.A. Dynamics of indicators of motor functions on the background of physical rehabilitation in children of early age with epilepsy and motor disorders. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(3): 77–82 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-77-82

Один из актуальных вопросов детской реабилитации — определение сроков начала и перечня возможных манипуляций у пациентов с коморбидной патологией в сочетании с пароксизмальными состояниями различного генеза. Известно, что неврологические нарушения, связанные с поражением центральной нервной системы, служат одной из основных причин формирования детской инвалидности. Из них 35–40% инвалидов детства — дети, перенесшие перинатальное поражение центральной нервной системы [1–5]. К наиболее распространенным в мире хроническим заболеваниям головного мозга относится эпилепсия, проявляющаяся внезапно возникающими судорожными приступами вследствие повышенной пароксизмальной активности нейронов [6].

Л.О. Бадалян (1983), Л.В. Шалькевич и соавт. (2018), Н.А. Скуратова и соавт. (2020) в своих работах отмечали, что судороги на первом году жизни встречаются в 4 раза чаще, чем у взрослых, и это обусловлено особенностями головного мозга ребенка раннего возраста [7, 8]. Мозг ребенка по своим функциональным и структурным характеристикам принципиально отличается от мозга взрослого человека и характеризуется высокой чувствительностью к эпилептогенным воздействиям. Это связано с биохимическими и морфологическими особенностями на ранних этапах постнатального онтогенеза. Причиной, по-видимому, служит морфофункциональная незрелость центральной нервной системы,

проявляющаяся повышенной пароксизмальной готовностью при воздействии обширного спектра патологических воздействий на головной мозг, в первую очередь гипоксических, в перинатальном периоде, что часто становится причиной возникновения эпилептических приступов. Дебют эпилепсии в младенческом возрасте осложняет проведение реабилитационных мероприятий, что влияет на прогноз двигательных, интеллектуальных функций ребенка и при тяжелых случаях может представлять угрозу для его жизни.

Возраст дебюта эпилептических приступов влияет на прогноз течения эпилепсии, поскольку рост, дифференцировка и формирование коры больших полушарий происходит в разные возрастные периоды от рождения ребенка и тем самым способствует формированию у ребенка двигательных нарушений различной степени тяжести [9]. Наличие дисгенезий в головном мозге при структурных эпилепсиях определяет высокую частоту двигательных нарушений, резистентных к терапии; кроме того, дисгенезии сопровождаются сопутствующими когнитивными, двигательными и поведенческими нарушениями [10].

В 2017 г. Международная противоэпилептическая лига (ILAE) пересмотрела Международную классификацию эпилепсии и эпилептических синдромов. Основными целями при создании новой классификации были формирование единого словаря, основанного на особенностях клинической картины, патофизиологии и патоморфологии заболевания, облегчение диагностики, лечения и формирования прогноза. По мнению I.E. Scheffer и соавт. (2017) [11], данная классификация помогает точнее выделить основную причину развития заболевания, подобрать оптимальное лечение и сформировать прогноз.

Выраженность клинических проявлений и расстройств корковой ритмики отражают тяжесть эпилептической энцефалопатии, определяя возможность восстановления навыков и динамики развития при эффективности комплексного лечения [12]. Ранняя реабилитация, несомненно, позволяет более эффективно компенсировать нарушения когнитивных и моторных функций, минимизировать возникшие в результате структурных повреждений головного мозга двигательные нарушения. До настоящего времени вопросам ранней реабилитации пациентов с эпилепсией, особенно с ее младенческими формами, уделяется недостаточное внимание и комплексное многофункциональное лечение данного контингента больных представляет актуальную задачу современного здравоохранения.

По классическим канонам реабилитации эпилепсия до сих пор служит противопоказанием к применению практически всех известных в настоящее

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Букреева Елена Анатольевна — зав. отделением физиотерапии и лечебной физкультуры Научно-практического центра специализированной помощи детям, асс. кафедры реабилитации и физиотерапии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7660–4933
e-mail: bukreeva191965@gmail.com

Соколов Павел Леонидович — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной помощи детям, ORCID: 0000–0002–0625–1404

Сергеев Елена Юрьевна — д.м.н., проф., декан факультета дополнительного профессионального образования, зав. кафедрой реабилитации и физиотерапии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной помощи детям, ORCID: 0000–0001–7882–1317

119619 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной помощи детям, проф. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Тоболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–4653–9867

119619 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Лайшева Ольга Арленовна — д.м.н., проф. кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, рук. центра медицинской реабилитации Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–8084–1277

119571 Москва, Ленинский проспект, д. 117

время методик, их применение возможно не ранее чем через 6 мес — 1 год стойкой ремиссии. Эпилепсия и эпилептические синдромы отличаются высокой реактивностью на внешние воздействия, что и определяет осторожность в подходе к применению реабилитационных воздействий у пациентов с данной патологией [13, 14].

В то же время в результатах R.M. Arida и соавт. [15] и S. Tsuji и соавт. [16] представлена информация о противозепилептогенном и нейропротекторном эффектах физических упражнений в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией. В целом отмечен положительный эффект применения программ физических упражнений, что определяет возможность их использования у пациентов с данной патологией; эти упражнения оказывают благотворное действие на качество жизни и улучшают социальную интеграцию.

По результатам исследования группы S. Eom и соавт. [17], в которых принимали участие 10 детей в возрасте $9,7 \pm 1,42$ года, получавших курс из 10 занятий лечебной физкультурой в стационаре и упражнений в домашних условиях в течение 5 нед, не наблюдалось ухудшения клинических симптомов, что свидетельствовало о безопасности занятий лечебной физкультурой. У авторов данной группы есть также исследование по оценке целесообразности применения 35-недельной программы физических упражнений и ее эффективности в отношении нейрокогнитивных и психологических переменных у детей 8–12 лет с доброкачественной эпилепсией с центротемпоральными спайками.

Для достижения единообразия во взглядах на оценку двигательных возможностей детей с нарушениями мышечного тонуса разработаны различные шкалы. В настоящее время наибольшее международное признание получила функциональная классификация GMFCS (Gross Motor Function Classification System) [18]. Это описательная система, учитывающая степень развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни для 5 возрастных групп пациентов с детским церебральным параличом: до 2 лет, от 2 до 4, от 4 до 6, от 6 до 12, от 12 до 18 лет. Шкала GMFCS — общепринятый мировой стандарт оценки функциональных возможностей ребенка с клиническими проявлениями повышенного мышечного тонуса при детском церебральном параличе, его потребности во вспомогательном реабилитационном оборудовании и средствах для передвижения. Согласно шкале GMFCS выделяют 5 уровней развития больших моторных функций: уровень I — ходьба без ограничений; уровень II — ходьба с ограничениями; уровень III — ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения; уровень IV — самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения; уровень V — полная зависимость

ребенка от окружающих, перевозка в коляске/инвалидном кресле.

Положительный опыт использования качественной классификации глобальных моторных функций — GMFCS — послужил стимулом к разработке количественных шкал, интегрированных в существующую систему оценок. Такими шкалами стали шкалы измерения больших моторных функций GMFM с 66 (GMFM-66) и 88 (GMFM-88) пунктами оценки. Количественная оценка моторных функций позволяет проводить сравнительный анализ различных реабилитационных методик и технических средств реабилитации и широко используется в клинических исследованиях.

При оценке двигательных расстройств у пациентов особое внимание уделяется тестированию «спастичности», поскольку длительно существующее нарушение мышечного тонуса постепенно приводит к ограничению функциональных возможностей, формированию двигательного дефицита, нарушению овладения навыками передвижения, затруднению самообслуживания, появлению патологических установок, формированию контрактур, подвывихов и вывихов суставов [19].

Ряд авторов считают, что начало медицинской реабилитации у детей должно быть максимально ранним для стабилизации имеющихся нарушений на этапе дебюта эпилепсии. Потенцирование и формирование новых навыков развития на фоне эпилептического процесса имеет крайне важное значение для пациентов, страдающих эпилепсией, особенно в возрасте первого года жизни. В различных работах предлагаются возможные реабилитационные методики, приводятся предпочтительные, по мнению авторов, длительность и число курсов восстановительного лечения [20, 21]. Важно отметить, что в отечественной и зарубежной литературе результаты исследований, направленные на оценку двигательного развития детей раннего возраста, страдающих эпилепсией с различными нарушениями моторики в динамике, практически отсутствуют.

Цель исследования: оценка динамики показателей моторной функции у пациентов, страдающих эпилепсией на фоне двигательных расстройств, в динамике на фоне 3 курсов реабилитационного лечения.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 123 ребенка раннего возраста, больных эпилепсией с нарушением моторных функций, в возрасте от 9 до 24 мес (Me 12,00 [10,00;14,00] мес), из них 57 (46,3%) девочек и 66 (53,7%) мальчиков. Все пациенты, вошедшие в настоящее исследование, были разделены на 3 группы: 1-я группа — пациенты получившие реабилитацию методом медицинского общего массажа; 2-я группа — пациенты, получившие реабилитацию методом прикладной кинезотерапии по методике

Войта; 3-я группа — пациенты, получившие реабилитационные мероприятия, включавшие массаж и Войта-терапию. Группы были сопоставимы по числу пациентов, их возрастному гендерному составу (табл. 1).

В исследование включали пациентов, страдающих эпилепсией с двигательными нарушениями различной степени тяжести; нарушения были представлены спастическими тетрапарезами, гемипарезами, гипотонически-астатической формой нарушений. Пациентам исследуемых групп проводился видеоэлектроэнцефалографический мониторинг для оценки влияния применяемых методик на эпилептиформную активность до и после каждого курса медицинской реабилитации. Длительность ремиссии по клиническим приступам во всех группах была не менее 3 мес, ремиссия по данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга у всех пациентов — 23 мес. Было проведено 3 курса медицинской реабилитации с интервалом от 2 до 5 мес по 10–15 сеансов по 25–30 мин ежедневно. Группы не различались по длительности курсов ($p=0,294$), по интервалам между реабилитациями ($p=0,759$ и $p=0,335$) и длительности всего периода реабилитации ($p=0,586$) (табл. 2).

Динамику моторного развития пациентов и эффективности медицинской реабилитации оценивали по шкале GMFCS, до и после каждого курса медицинской реабилитации [6]. Исследование выполнено неинвазивным методом в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации

(2013), с условием информированного добровольного согласия родителей (законных представителей) пациентов; получено разрешение этического комитета НПЦ СПД им. Н.В. Войно-Ясенецкого.

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 для Windows. Статистический анализ качественных показателей выполняли на основе данных, сгруппированных в таблицы сопряженности, с применением критерия χ^2 Пирсона. Сравнение количественных данных проводилось по критерию Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели моторного развития по шкале GMFCS в группах до и после курса медицинской реабилитации представлены в табл. 3. Во всех трех группах после 1-го курса медицинской реабилитации показатели по шкале GMFCS практически не изменились по сравнению с данными, которые были отмечены до проведения реабилитационных курсов.

Таким образом, после 1-го курса реабилитации при оценке состояния моторики по шкале GMFCS улучшение двигательных функций почти не наблюдалось и было недостоверным, тогда как после 2-го курса отмечалась достоверная положительная динамика, особенно выраженная в 3-й группе. При этом увеличение оценок по шкале GMFCS

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу в исследованных группах и группе сравнения

Table 1. Distribution of patients by age and gender in the studied groups

Группа	Пол, абс. (%)	<i>p</i>	Возраст, мес <i>M±m</i> <i>Me [Q25; Q75]</i>	<i>p</i>
1-я (<i>n</i> =31)	Мальчики 18 (58,1)	0,478	12,94±0,82	0,110
	Девочки 13 (41,9)		12,00 [10,00; 12,00]	
2-я (<i>n</i> =32)	Мальчики 20 (62,5)		14,28±0,89	
	Девочки 12 (37,5)		12,50 [10,00; 17,00]	
3 (<i>n</i> =31)	Мальчики 14 (45,2)		13,29±0,92	
	Девочки 17 (54,8)		12,00 [10,00; 14,00]	
	Девочки 15 (51,7)			

Таблица 2. Длительность лечения и методики медицинской реабилитации по группам пациентов (*Me±m*)

Table 2. The duration of medical rehabilitation by patient groups, days, months

Группа	Длительность курса, дни	Интервалы между 1-м и 2-м курсами 2-м и 3-м курсами, мес	Период наблюдения, мес
1-я (<i>n</i> =31)	13,65±0,33	2,45±0,16 2,10±0,71	8,54±0,16
2-я (<i>n</i> =32)	13,28±0,36	2,44±0,13 2,31±0,14	8,75±0,18
3-я (<i>n</i> =31)	13,13±0,33	2,45±0,17 2,13±0,13	8,58±0,21

Таблица 3. Оценка по шкале GMFCS у пациентов исследуемых групп до начала реабилитации и после каждого курса медицинской реабилитации (МР)

Table 3. Assessment on the GMFCS scale in patients of the study groups before the start of rehabilitation and after each course of medical rehabilitation

Группа	Период	Оценка по шкале GMFCS, баллы		p_1	p_2	p_3
		$M \pm m$	Me [Q25; Q75]			
1-я (n=31)	До МР	27,72±2,48	29,11 [13,20; 35,68]	0,237	0,001	0,001
	После 1-го курса	28,11±2,50	31,14 [13,20; 36,44]			
	После 2-го курса	34,94±3,58	33,72 [13,23; 56,56]			
	После 3-го курса	39,70±4,08	35,95 [14,21; 64,72]			
2-я (n=32)	До МР	28,59±2,56	25,99 [14,06; 42,04]	0,241	0,010	0,001
	После 1-го курса	28,78±2,53	27,71 [14,06; 42,08]			
	После 2-го курса	38,26±3,11	43,89 [24,36; 49,58]			
	После 3-го курса	45,73±4,21	46,72 [25,27; 65,39]			
3-я (n=31)	До МР	30,54±2,17	26,14 [22,28; 43,03]	0,244	0,019	0,001
	После 1-го курса	35,26±2,57	36,22 [23,43; 46,08]			
	После 2-го курса	50,51±3,67	48,01 [37,55; 67,08]			
	После 3-го курса	61,57±4,01	68,96 [42,99; 86,87]			

в период от окончания 1-го курса до окончания 3-го было практически линейным. Полученные данные свидетельствуют о наличии определенной ригидности двигательной системы наших пациентов, что определяло минимальную динамику после 1-го курса реабилитации, который можно рассматривать как своего рода адаптационный, предварительный. Лишь начиная со 2-го курса мы отмечаем улучшение показателей двигательных функций. Предпочтительная длительность интервала между курсами, по нашему мнению, составляет не менее 2 и не более 3 мес.

Заключение

Комплексность в планировании и назначении курса реабилитации определяет наибольшую его эффективность в снижении дефицита двигательной активности. При увеличении индекса эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме без клинических проявлений отменять реабилитационные мероприятия не требуется, необходимо усилить контроль за пациентом. Для достижения стойкого положительного эффекта необходимо проведение не менее 3 курсов медицинской реабилитации с интервалом 2,5–3 мес.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Walas W., Wilińska M., Bekiesińska-Figatowska M., Hala-ba Z., Smigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Adv Clin Exp Med* 2020; 29(8): 1011–1016. DOI: 10.17219/acem/124437
2. Glass H.C. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24(1, Child Neurology): 57–71. DOI: 10.1212/CON.0000000000000557
3. Зарубин А.А., Михеева Н.И., Филиппов Е.С., Белогорова Т.А., Ваняркина А.С., Шишкина А.А. Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. *Acta Biomedica Scientifica* 2017; 2(2): 95–101. [Zarubin A.A., Mikheeva N.I., Filippov E.S., Belogorova T.A., Vanyarkina A.S., Shishkina A.A. Hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates born to severe birth asphyxia. *Acta Biomedica Scientifica* 2017; 2(2): 95–101. (in Russ.)]. DOI: org/10.12737/article_59a614fd4eb886.85071185
4. Стасевич С.М. Медицинские и социальные аспекты, обуславливающие развитие перинатальной патологии ЦНС. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2014; 4 (34): 119129. [Stasevich S.M. Medical and social aspects that determine the development of perinatal CNS pathology. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa* 2014; 4(34): 119129. (in Russ.)]
5. Овсянников Д.Ю. Перинатальная асфиксия, гипоксическо-ишемическая энцефалопатия и их последствия: учебное пособие. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Бойцова Е.В. Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2018; 138. [Ovsyannikov D.Yu. Perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and their consequences: textbook. Ovsyannikov D.Yu., Krsheminskaya I.V., Boytsova E.V. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia (PFUR), 2018; 138. (in Russ.)]
6. Шалькевич Л.В., Кудлач А.И., Ивашина Е.Н. Перинатальные факторы риска в развитии эпилепсии у детей. *Медицинские новости* 2018; 5: 3236. [Shalkevich L.V., Kudlatch A.I., Ivashina E.N. Perinatal risk factors in the development of epilepsy in children. *Meditsinskie novosti* 2018; 5: 3236. (in Russ.)]
7. Бадалян Л.О. Актуальные проблемы эволюционной неврологии и развитие мозга ребенка. *Методологические аспекты науки о мозге* 1983; 1: 210. [Badalyan L.O. As-

- tual problems of evolutionary neurology and the development of the child's brain. Metodologicheskie aspekty nauki o mozge 1983; 1: 210. (in Russ.)]
8. Скуратова Н.А., Победин Д.А., Сиз М.А. Использование видео-ЭЭГ-мониторинга у ребенка с пароксизмальным состоянием. Проблемы здоровья и экологии 2020; 63(1): 88–93. [Skuratova N.A., Pobedin D.A., Siz M.A. The use of video-EEG monitoring in a child with a paroxysmal condition. Problemy zdorov'ya i ekologii 2020; 63(1): 88–93. (in Russ.)]
 9. Шалькевич Л.В., Жевнеронюк И.В. Возрастные аспекты коморбидных нарушений и медицинской реабилитации у детей с эпилепсией. Журнал ГрГМУ 2019; 17(3): 283–288. [Shalkevich L.V., Zhevneronok I.V. Age aspects of comorbid disorders and medical rehabilitation in children with epilepsy. Zhurnal GrGMU 2019; 17(3): 283–288. (in Russ.)] DOI: 10.25298/2221–8785–2019–17–3–283–288
 10. Symonds J.D., Zuberi S.M., Stewart K., McLellan A., O'Regan M., MacLeod S. et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. Brain 2019; 142(8): 2303–2318. DOI: 10.1093/brain/awz195
 11. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017; 58(4): 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709
 12. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind «Epileptic encephalopathy» and «Developmental and epileptic encephalopathy». Eur J Paediatr Neurol 2020; 24: 11–14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.12.023
 13. Соколов П.Л. Детский церебральный паралич — дизонтогенез и медицинская реабилитация. М., 2012; 158. [Sokolov P.L. Infantile cerebral palsy — dysontogenesis and medical rehabilitation. M., 2012; 158. (in Russ.)]
 14. Кенжегулова Р.Б. Проблемы реабилитации детей с эпилепсией. Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation — 2020; 1(30): 17–24. [Kenzhegulova R.B. Rehabilitation problems for children with epilepsy Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2020; 1(30): 17–24. (in Russ.)]
 15. Arida R.M., de Almeida A.C., Cavalheiro E.A., Scorza F.A. Experimental and clinical findings from physical exercises complementary therapy for epilepsy. Epilepsy Behav 2013; 26(3): 273–278. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.07.025
 16. Tsuji S. Participation of People with Epilepsy in Sports. Brain Nerve 2017; 69(2): 151–158. (Japanese). DOI: 10.11477/mf.1416200655
 17. Eom S., Lee M.K., Park J.H., Jeon J.Y., Kang H.C., Lee J.S., Kim H.D. The impact of an exercise therapy on psychosocial health of children with benign epilepsy: a pilot study. Epilepsy Behav 2014; 37: 151–156. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.06.017
 18. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1997; 39(4): 214–223
 19. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Быкова О.В., Климов Ю.А., Ногова Е.В., Флерис Л.И. и др. Возможности физической реабилитации детей с двигательными нарушениями при сопутствующих эпилептических приступках. Детская и подростковая реабилитация 2016; 1: 12–16. [Batyshcheva T.T., Platonova A.N., Bykova O.V., Klimov Yu.A., Nogova E.V., Floris L.I. et al. The physical rehabilitation of children with movement disorders associated with epileptic seizures. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya 2016; 1(26): 12–16. (in Russ.)]
 20. Marks W.A., Hernandez A., Gabriel M. Epilepsy: habilitation and rehabilitation. Semin Pediatr Neurol 2003; 10(2): 151–158. DOI: 10.1016/s1071–9091(03)00023–8. PMID: 145721
 21. Букреева Е.А., Айвазян С.О., Лайшева О.А. Комплексная методика лечебной гимнастики у детей раннего возраста с эпилепсией, сопровождающейся нарушением функции движения. Детская больница 2012; 2: 46–51. [Bukreeva E.A., Aivazyan S.O., Laisheva O.A. Comprehensive approach to therapeutic exercises for young children suffering from epileptic seizures involving abnormal movements. Detskaya bol'nitsa 2012; 2: 46–51. (in Russ.)]

Поступила: 26.03.23

Received on: 2023.03.26

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported

Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при поздней форме болезни Помпе

И.В. Леонтьева, Ю.С. Исаева, И.М. Миклашевич, С.А. Термосесов

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Cardiovascular system damage in the late-onset Pompe disease

I.V. Leontieva, Yu.S. Isaeva, I.M. Miklashevich, S.A. Thermosesov

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

В статье представлен клинический случай метаболической гипертрофической кардиомиопатии у пациента с поздней формой болезни Помпе, иллюстрирующий сложности дифференциально-диагностического поиска причины заболевания. Освещены клинические, лабораторные и генетические аспекты диагностики болезни Помпе. Обсуждаются особенности лабораторной диагностики, сложный путь к правильному диагнозу и назначению ферментозамещающей терапии. Большое внимание уделено клинической симптоматике заболевания — наиболее значимо поражение сердечно-сосудистой системы, отсутствует поражение опорно-двигательного аппарата. Клиническая картина поздней формы болезни Помпе представлена особенностями нарушения ритма сердца и проводимости: синдром предвозбуждения желудочков (множественные дополнительные предсердно-желудочковые сообщения), неустойчивая желудочковая тахикардия, наджелудочковая тахикардия, синдром слабости синусового узла. Рассмотрены подходы к профилактике внезапной сердечной смерти: пациенту проведено хирургическое лечение: радиочастотная абляция, имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Начата патогенетическая терапия болезни Помпе.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, поздняя форма болезни помпе, аритмии.

Для цитирования: Леонтьева И.В., Исаева Ю.С., Миклашевич И.М., Термосесов С.А. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при поздней форме болезни Помпе. Росвестн перинатологии и педиатрии 2023; 68:(3): 83–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-83-91

The article presents a clinical case of metabolic hypertrophic cardiomyopathy against the background of a late-onset form of Pompe disease, illustrating the difficulties of differential diagnostic search for the cause of the disease. The clinical, laboratory and genetic aspects of the diagnosis of Pompe disease are highlighted. The features of laboratory diagnostics, the difficult path to the correct diagnosis and the appointment of enzyme replacement therapy are discussed. Much attention is paid to the clinical symptoms of the disease — the most significant damage to the cardiovascular system, there is no damage to the musculoskeletal sphere. Clinical picture of late Pompe disease is presented: cardiac rhythm and conduction disorders (ventricular preexcitation syndrome — multiple additional atrioventricular fenestrations), unstable ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia, sinus node weakness syndrome. Considered approaches to the prevention of sudden cardiac death the patient underwent surgical treatment: radiofrequency ablation, endocardial implantation of a cardioverter defibrillator. Pathogenetic therapy for Pompe disease has been started.

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, late-onset form of Pompe disease, arrhythmias.

For citation: Leontieva I.V., Isaeva Yu.S., Miklashevich I.M., Thermosesov S.A. Features of the cardiovascular system damage in the late-onset Pompe disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(3): 83–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-83-91

Гипертрофическая кардиомиопатия — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого желудочка и/или реже правого желудочка,

неблагоприятным течением и высоким риском внезапной сердечной смерти. В большинстве случаев диагностика кардиомиопатии основывается на клинических симптомах и результатах функционального обследования, в первую очередь эхокардиографии. При этом истинная этиология заболевания часто не устанавливается [1, 2]. Причины гипертрофической кардиомиопатии гетерогенны, она может возникать при генетической патологии кардиомиоцитов (60%), при врожденных нарушениях обмена веществ (10–25%), наследственных нервно-мышечных заболеваниях, синдромальных формах [1, 3, 4].

При метаболических формах гипертрофической кардиомиопатии в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов происходит отложение продуктов нарушенного метаболизма. Прогноз течения гипертрофической кардиомиопатии при метаболической природе болезни значительно хуже, чем при первичной форме [3–6]. Диагностика метаболических

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859

Исаева Юлия Сергеевна — врач детского кардиологического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6899-6284 e-mail: isaeva@pedklin.ru

Миклашевич Ирина Михайловна — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8635-6216

Термосесов Сергей Артурович — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2466-7865 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

форм гипертрофической кардиомиопатии вызывает наибольшие трудности, при этом раннее определение причины заболевания имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии. Назначение специфического лечения позволяет корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и предупредить развитие ряда клинически осложнений. Окончательный диагноз верифицируется на основании данных генетического обследования [3–6]. Согласно данным педиатрического регистра кардиомиопатий гликогенозы — наиболее частая метаболическая причина гипертрофической кардиомиопатии. К гликогенозам относятся ассоциированная с PRKAG2 кардиомиопатия (изолированный гликогеноз миокарда), болезнь Данона (псевдо-Помпе), гликогеноз II (болезнь Помпе), гликогеноз III (болезнь Кори), гликогеноз IX (болезнь Хага) [3, 4–9].

Болезнь Помпе (болезнь накопления гликогена II типа) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушениями обмена гликогена вследствие недостаточности лизосомального фермента кислой мальтазы или α -1,4-глюкозидазы, ответственного за расщепление гликогена [7–12]. Причиной заболевания служат мутации в гене *G4A*, кодирующем фермент кислую α -глюкозидазу. Ген локализован на длинном плече хромосомы 17 (17q25.2–q25.3) и состоит из 20 экзонов. Идентифицировано более 580 мутаций гена и их число постоянно растет. Мутации гена *G4A* приводят к разной степени дефицита кислой α -глюкозидазы. Пациенты являются компаунд-гетерозиготами по мутациям гена *G4A* [7–9]. Впервые заболевание было описано в 1932 г. голландским врачом-патолого-анатомом J.C. Pompe [13] у 7-месячного ребенка с выраженной общей мышечной слабостью, который умер от идиопатической гипертрофии сердца. Была отмечена связь симптомов заболевания с накоплением гликогена во всех тканях. В 1954 г. это заболевание было классифицировано как болезнь накопления гликогена II типа. Корреляция между накоплением гликогена в лизосомах и дефицитом ферментов была установлена в 1963 г., когда биохимик H.G. Hers [14] открыл фермент кислую мальтазу или кислую α -глюкозидазу. Этот фермент гидролизует гликоген в глюкозу при низком pH, при его недостаточности нарушается распад гликогена. Болезнь Помпе стала первым заболеванием, классифицированным как лизосомальная болезнь накопления в большой группе лизосомальных заболеваний [15]. В результате накопления гликогена в лизосомах и появления аутофагосом происходит нарушение сократительной способности мышечного волокна что приводит к гибели клетки. Данному процессу наиболее подвержены кардиомиоциты, скелетные мышцы и гладкая мускулатура [7–15].

Согласно современной классификации выделяют две формы болезни Помпе в зависимости от времени дебюта и клинической картины: младенческую и позднюю [7, 8, 12]. При младенческой форме активность кислой α -глюкозидазы значительно снижена или полностью отсутствует, при этом гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, миокарде, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформации, а также в клетках центральной и периферической нервной системы [7, 8, 10–12]. Первые признаки младенческой формы болезни Помпе появляются уже на 2–3-м месяце жизни, что обусловлено резким снижением активности фермента лизосомальной α -глюкозидазы. Это крайне тяжелая мультисистемная патология. В клинической картине доминируют нервно-мышечные нарушения. Характерен симптомокомплекс «вялого ребенка». Нередко первыми признаками служат усталость младенца при сосании, нарушения глотания, задержка физического развития, макроглоссия. Характерно поражение сердца по типу смешанной кардиомиопатии (сочетание гипертрофии и дилатации), нарушения ритма сердца. Развивается выраженное снижение систолической функции, что приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности. Часто развивается тяжелая дыхательная недостаточность (ателектазы в легких), желудочно-кишечные расстройства. Без заместительной терапии летальный исход возможен на первом году жизни [10–12]. Лабораторными маркерами служат повышенные уровни креатинфосфокиназы и трансаминаз в биохимическом анализе крови [7, 12].

При поздней форме дефицит активности кислой α -глюкозидазы менее выражен, что обусловлено «мягкими» мутациями гена *G4A*, течение заболевания более благоприятное [8, 11]. Больше всего страдает скелетная мускулатура, характерна скелетная миопатия, что обычно проявляется слабостью проксимальных мышц, нарушением дыхания, миалгии и/или легкой утомляемостью, в то время как поражение остальных органов и тканей встречается значительно реже [12, 16–19]. Возможны нарушения работы желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, абдоминальные боли), опорно-двигательного аппарата (сколиоз, изменения походки), дыхательные нарушения (апноэ/диспноэ во сне). На далеко зашедших стадиях поздней формы возможны снижение слуха, нарушение мочеиспускания и дефекации [8, 16, 17]. Поражения сердца минимальные, в редких случаях возможно поражение артерий в виде внутримозговых сосудистых мальформаций, аневризм, вертебробазилярной долихоэктазии или дилатационной артериопатии, как правило, выявляемые случайно. Описаны случаи разрыва сосудистых аневризм с развитием инсультов у пациентов с поздней формой болезни Помпе [16, 17]. О. Musumeci и соавт. [19]

на основании магнитно-резонансной томографии мозга продемонстрировали структурное и функциональное поражение мозга у пациентов с поздней формой болезни Помпе на фоне накопления гликогена в стенках сосудов. Это приводит к развитию дилатационной артериопатии, долихоэктазии, может быть причиной лакунарной энцефалопатии с последующей реорганизацией мозга [19]. Вторичные факторы могут влиять на клиническое течение болезни Помпе у пациентов с одинаковыми генетическими мутациями, что объясняет слабую корреляцию между генотипом и фенотипом. Несмотря на разнообразие клинической картины, болезнь Помпе характеризуется неуклонно прогрессирующим течением.

Ниже представлена клиническая картина поздней формы болезни Помпе, иллюстрирующая сложный дифференциально-диагностический поиск у пациента с гипертрофической кардиомиопатией и нарушениями ритма сердца.

Клинический случай. Пациент Е., 15 лет предъявляет жалобы на утомляемость при умеренной физической нагрузке, одышку при подъеме по лестнице, приступы сердцебиений. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, срочных, физиологических родов. Масса тела при рождении 3370 г, длина тела 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее физическое и нервно-психическое развитие в соответствии с возрастом.

Семейный анамнез. Родители здоровы. Дедушка пробанда по материнской линии умер в 45 лет от острого инфаркта миокарда. Бабушка по материнской линии умерла от злокачественного новообразования головного мозга.

Из анамнеза заболевания известно, что поражение сердца выявлено в возрасте 4 лет, когда при эхокардиографии, выполненной из-за наличия систолического шума, была выявлена необструктивная симметричная гипертрофическая кардиомиопатия: толщина межжелудочковой перегородки составила 11,3–12,5 мм (3 Z-score), толщина задней стенки левого желудочка — 9–11 мм (2,8 Z-score). По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) зафиксирован синусовый ритм, средняя суточная частота сердечных сокращений (ЧСС) соответствовала норме и составила 98 уд/мин, отмечены укорочение интервала P–Q, депрессия сегмента ST до 5,6 мм. Начата терапия бета-адреноблокаторами (пропранолол), однако в связи с плохой переносимостью (симптомная брадикардия) препарат отменен.

Впервые ребенок госпитализирован в детское кардиологическое отделение Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева в возрасте 9 лет в ноябре 2016 г. При эхокардиографии визуализировалась симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, максимальная толщина межжелудочковой перегородки в средней трети составила 15 мм

(3,8 Z-score), толщина задней стенки левого желудочка — 10 мм (2,9 Z-score), отмечались тенденция к дилатации полости и повышение трабекулярности левого желудочка. При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлены признаки проведения по дополнительным предсердно-желудочковым сообщениям, прогрессирование синусовой брадикардии (средняя ЧСС за сутки 68 уд/мин). Проведено инвазивное электрофизиологическое исследование, получены данные, подтверждающие наличие нодовентрикулярного тракта, тахисистолических нарушений ритма не индуцировано, от проведения радиочастотной аблации решено воздержаться. Проведена ферментативная диагностика врожденных нарушений обмена веществ/наследственных болезней накопления с помощью тандемной масс-спектрометрии (определены уровни галактоцереброзидазы, α -глюкозидазы, α -галактозидазы, β -глюкоцереброзидазы, сфингомиелиназы, α -идуронидазы), активность ферментов в пределах нормы. Проведено экзомное панельное секвенирование NGS (панель 17 генов: *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*), мутаций не выявлено.

В октябре 2020 г. в возрасте 13 лет отмечен дебют эпизодов аритмии, у ребенка развились два гемодинамически значимых приступа пароксизмальной тахикардии, сопровождавшихся головокружением, падением артериального давления, потерей сознания. На ЭКГ, зарегистрированной в момент приступа, документирована желудочковая тахикардия с широким комплексом QRS (рис. 1). Для определения дальнейшей тактики ведения ребенок госпитализирован в детское кардиологическое отделение Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

Объективно при поступлении в отделение состояние средней тяжести. Физическое развитие дисгармоничное, дефицит массы тела (38 кг — <3%), рост 154 см (10–25%), астеническое телосложение. Кожа и слизистые оболочки не изменены. Миопатического синдрома нет. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца отчетливые, ритмичные, выраженная брадикардия ЧСС лежа 40–54 уд/мин, систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Множественные микроаномалии: треугольная вытянутая форма лица, повышенная эластичность кожи ушных раковин, маленький лоб, миндалевидный разрез глаз, умеренно широкая переносица, гипоплазия зубной эмали, высокое небо, макроглоссия, умеренно выраженная асимметрия лица при улыбке, низкий рост волос на затылке, астеническая грудная клетка, гипермобильность локтевых суставов, сухая

тонкая кожа рук, мраморность кожи ладоней, вальгусная деформация стоп, сандалевидная щель.

По данным эхокардиографии, сохраняются признаки гипертрофической симметричной кардиомиопатии с максимальной толщиной в проекции переднеперегородочной области до 15 мм (3,61 Z-score) с переходом на переднюю стенку (рис. 2). Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка не нарушена, фракция выброса составила 75%. Предсердия не расширены. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм, ЧСС 50–65 уд/мин, признаки предвозбуждения желудочков: дельта-волна на восходящем колене комплекса QRS, укорочение PQ, депрессия сегмента ST (рис. 3). При холтеровском мониторировании регистрировался синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков, средняя суточная ЧСС составила 58 уд/мин, минимальная ЧСС — 38 уд/мин. Зарегистрировано 55 одиночных полиморфных желудочковых экстрасистол и 4 парные мономорфные желудочковые экстрасистолы. Корректированный интервал Q–T варьировал от 374 до 491 мс, в среднем 436 мс. Максимальная пауза ритма за счет синусовой аритмии составляет 2192 мс при норме не более 1500 мс.

По данным эргоспирометрии, толерантность к нагрузке снижена (1,3 Вт/кг); снижен показатель потребления кислорода на максимуме нагрузки (VO_2 пик) и на анаэробном пороге. Дыхательный резерв и насыщение (сатурация) крови кислородом в пределах нормы, снижение показателя на фоне

нагрузки не превышало 2%. По данным ультразвукового исследования брюшной полости, гепатоспленомегалии нет, выявлены реактивные изменения поджелудочной железы. При оценке функции внешнего дыхания отмечалось умеренное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (71%), жизненной емкости легких (макс 70%) и форсированной жизненной емкости легких (69%). Отмечаются умеренные смешанные нарушения вентиляционной функции легких.

В лабораторных тестах клинические анализы крови и мочи без изменений, прогностические кардиомаркеры в пределах референтных значений: натрийуретический пептид 91 пг/мл (норма 0–100 пг/мл), тропонин I 0,04 нг/мл (норма 0–0,04 нг/мл), фракция MB креатинфосфокиназы 2,2 нг/мл (норма 0,7–4,6 нг/мл), миоглобин 24,5 нг/мл (норма 17–106 нг/мл). Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ в норме: креатинкиназа 55 ед/л (норма 15–190 ед/л), лактатдегидрогеназа 410 ед/л (норма до 450 ед/л), аспартатаминотрансфераза 41 МЕ/л (норма 0–40 МЕ/л), аланинаминотрансфераза 23 МЕ/л (норма 0–45 МЕ/л).

С учетом клинически значимых, документированных эпизодов пароксизмальной тахикардии с широким комплексом QRS у больного с гипертрофической кардиомиопатией и с синдромом слабости синусового узла (выраженная синусовая брадикардия) повторно проведено электрофизиологическое исследование

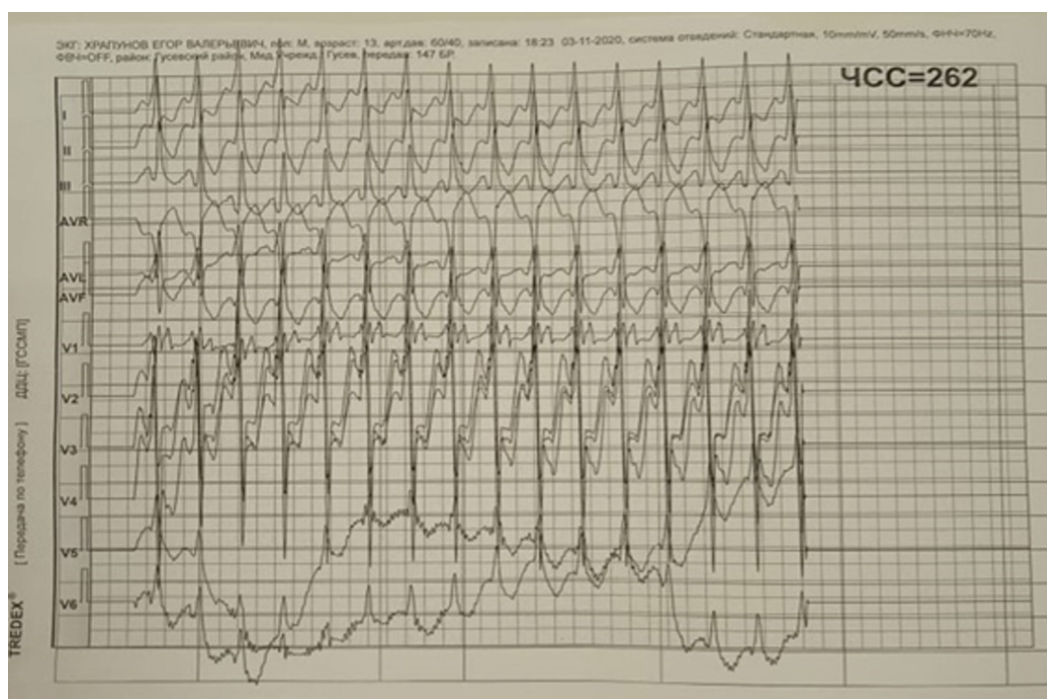


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ во время приступа учащенного сердцебиения: регистрируется тахикардии с широким комплексом QRS с ЧСС 262 уд/мин.

Fig. 1. Fragment of an ECG during an attack of rapid heartbeat. Wide QRS complex tachycardia with a heart rate of 262 per minute is registered.

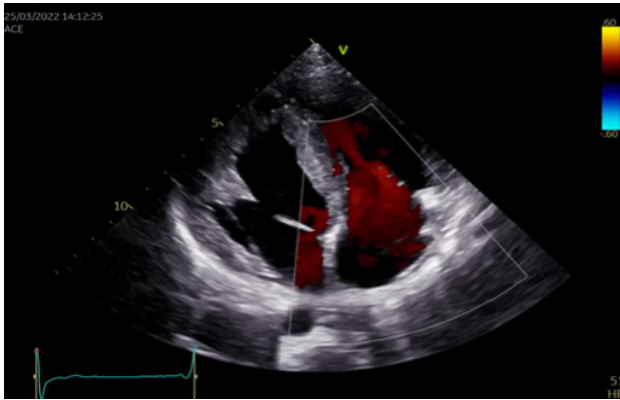


Рис. 2. Эхокардиографическая картина гипертрофии миокарда с максимальной толщиной в проекции переднеперегородочной области до 15 мм (3,61 Z-score).

Fig. 2. Echocardiographic picture of myocardial hypertrophy with a maximum thickness in the projection of the anterior septal region up to 15mm (3.61Z).

для дифференциальной диагностики между антидромной наджелудочковой тахикардией и желудочковой тахикардией. Однако в ходе исследования тахисистлических нарушений ритма не было индуцировано, что не позволило достоверно определить механизм тахикардии; выявлены признаки аномального проведения в правых отделах сердца, синдром слабости синусового узла. Выполнена радиочастотная абляция правого переднего дополнительного предсердно-желудочкового сообщения. При стратификации риска внезапной сердечной смерти выявлено два фактора (неустойчивая тахикардия с широким комплексом QRS с ЧСС 262 уд/мин, синкопальное состояние). С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти, ассоциированной с нарушением ритма сердца, одновременно с радиочастотной абляцией проведена имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора (II класс показаний). Кардиовертер-дефибриллятор запрограммирован в режиме DDD с базовой частотой 50 имп/мин. Послеоперационный период протекал гладко. Начата терапия бета-адреноблокатором метопрололом в дозе 1 мг/кг.

В межгоспитальный период проведено полное геномное секвенирование, обнаружен ранее описанный в литературе патогенный вариант rs368438393 в гетерозиготном состоянии в экзоне 14 гена *GAA*, приводящий к аминокислотной замене Asp645Asn. Патогенные биаллельные варианты в гене *GAA* приводят к болезни Помпе (OMIM: 232300). Вариант описан в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другими вариантами у пациентов с болезнью Помпе, в том числе с поздним началом и гипертрофической кардиомиопатией. В том же гене *GAA* обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 2, приводящий к формированию преждевременного стоп-кодона.

При повторной энзимодиагностике болезни Помпе выявлено снижение активности фер-

мента α -1,4-глюкозидазы до 1,0 мкмоль/л/ч (норма >2,32 мкмоль/л/ч). Проведено углубленное исследование нервно-мышечной системы с целью выявления миопатического синдрома. При магнитно-резонансной томографии мышц бедра и голени отсутствовали патологические изменения. Так как при поздней форме болезни Помпе может встречаться снижение слуха, проведена тональная пороговая аудиометрия, при которой выявлена правосторонняя сенсоневральная тугоухость 0–1-й степени.

По данным стимуляционной моторной электронейромиографии показатели турно-амплитудного анализа незначительно снижены. Ребенок консультирован неврологом, миопатический синдром не выявлен.

Пациенту был выставлен диагноз: I42.2 Симметричная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Тахикардия с широким комплексом QRS. Синдром предвозбуждения желудочков: множественные дополнительные предсердные сообщения (нодовентрикулярный тракт, правый передний предсердно-желудочковый тракт). E74.0 Болезнь Помпе поздняя форма. Начата заместительная ферментная терапия алглюкозидазой-альфа 20 мг/кг (900 мг/внутривенно капельно).

При катamnестическом обследовании в сентябре 2021 г. желудочковые нарушения ритма и эпизоды срабатываний кардиовертера-дефибриллятора не зарегистрированы. В июне 2022 г. во время катания на тарзанке закружилась голова, упал, ощутил срабатывание кардиовертера-дефибриллятора, в стационар не обращались. При контроле системы кардиовертера-дефибриллятора зарегистрирован 1 эпизод тахикардии (желудочковой? наджелудочковой?) с ЧСС 260 уд/мин, купированный разрядом 35 Дж (рис. 4). В связи со срабатыванием кардиовертера-дефибриллятора на фоне постоянной антиаритмической терапии проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование, ни одним из протоколов стимуляции тахисистлических нарушений ритма не индуцировано. Изменены параметры кардиовертера-дефибриллятора, относящиеся к детекции и купированию наджелудочковой тахикардии. Продолжена терапия бета-адреноблокатором метопрололом с повышением дозы до 1,5 мг/кг с целью профилактики фиброобразования назначен антагонист альдостерона спиронолактон в дозе 1 мг/кг.

Обсуждение

Характерный клинический симптомокомплекс в виде необструктивной симметричной формы гипертрофической кардиомиопатии, синдрома предвозбуждения левого желудочка характерен как для первичной формы гипертрофической кардиомиопатии, так и для метаболических форм при гликогенозах. Проводилась дифференциальная диагностика между первичной формой гипертрофической кардиомиопатии, гликоген-ассоциированной кардиомиопатией

на фоне мутации в гене *PRKAG2*, болезнью Данон и болезнью Помпе.

Гликоген-ассоциированная кардиомиопатия *PRKAG2*, или изолированный гликогеноз сердца, возникает при мутации гена *PRKAG2*, расположенного на длинном плече хромосомы 7 и кодирующего γ_2 -субъединицу аденозинмонофосфат-активирующей протеинкиназы (АМРК- γ_2). Субъединица АМРК- γ_2 наиболее обильно экспрессируется в сердце. При этом гликоген откладывается преимущественно в миокарде [3–5]. Гипертрофическая кардиомиопатия по фенотипическим проявлениям сходна с первичными формами заболевания, возникающими

в результате мутаций генов саркомерного комплекса. Особенность гипертрофической кардиомиопатии *PRKAG2* состоит в прогрессирующих нарушениях проводимости сердца с развитием атриовентрикулярной блокады, синдрома слабости синусового узла и синдрома предвозбуждения желудочков, при этом приступы наджелудочковой тахикардии характеризуются высокой ЧСС. Для этого заболевания характерна умеренная гипертрофия миокарда, выраженная внутриклеточная вакуолизация с аккумуляцией гликогена в кардиомиоцитах, возможен умеренный интерстициальный фиброз [3–5]. Данный фенотип имелся в нашем наблюдении, только

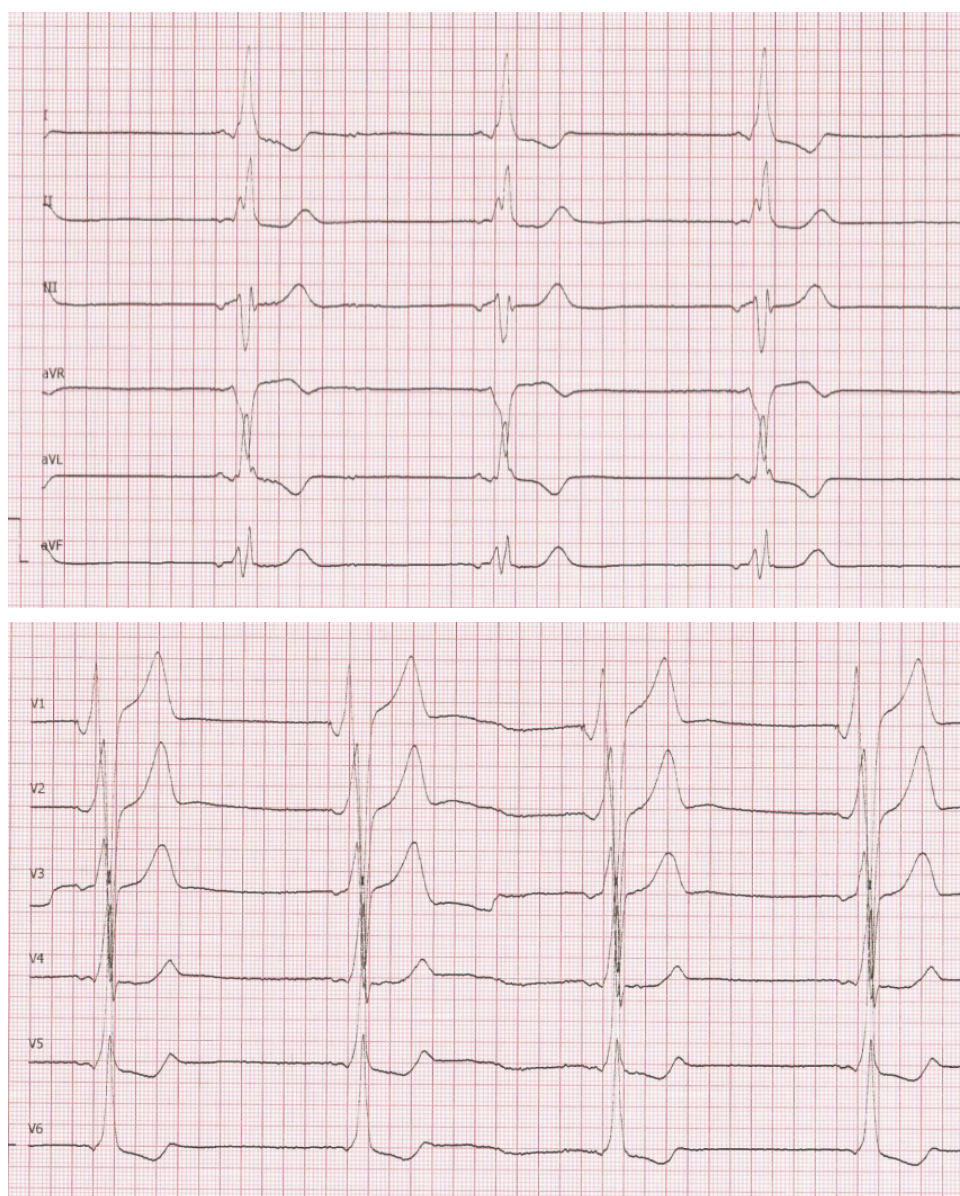


Рис. 3 Фрагмент ЭКГ ребенка: регистрируется синусовый ритм с ЧСС 50–65 уд/мин, признаки предвозбуждения желудочков (дельта-волна на восходящем колене комплекса QRS, укорочение PQ, депрессия сегмента ST в отведениях II, aVF, V2–V6). PQ=80мс, QRS=130 мс, QT=450 мс, QTc=464 мс.

Fig. 3. A fragment of the child's ECG: sinus rhythm is recorded with a heart rate of 50–65 beats/min, signs of ventricular pre-excitation (delta wave on the ascending knee of the QRS complex, PQ shortening, ST segment depression in leads II, aVF, V2–V6). PQ=80 ms, QRS=130 ms, QT=450 ms, QTc=464 ms.

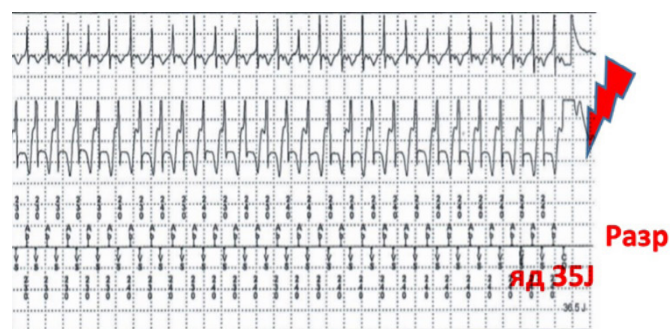


Рис. 4. Фрагмент регистрации ЭКГ с системы кардиовертера-дефибриллятора в момент тахикардии, прекратившейся после срабатывания кардиовертера-дефибриллятора (разряд 35J).

Fig. 4. Fragment of ECG registration from the cardioverter defibrillator system at the moment of tachycardia, which stopped after the activation of the cardioverter defibrillator (35J discharge).

проведение генетического тестирования позволило исключить эту патологию. Кроме того, выявлено снижение активности кислой α -глюкозидазы, что является патогномичным для болезни Помпе.

Болезнь Данона относится к гликогену IIb типа, возникает вследствие мутации гена *LAMP2*, кодирующего лизосомно-ассоциированный мембранный протеин. Заболевание наследуется доминантно, сцеплено с хромосомой X. Дефекты гена приводят к нарушению функции лизосомальной мембраны, следствием чего является нарушение структурной целостности лизосом, а также нарушение транспорта продуктов деградации лизосомального содержимого в цитоплазму. В кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры накапливаются вакуоли, содержащие продукты деградации содержимого лизосом, в том числе большое количество гликогена [3, 6]. Клинические проявления характеризуются типичной триадой: кардиомиопатия (основное клиническое проявление), скелетная миопатия и отставание в умственном развитии [3, 4, 6]. По клиническому проявлению кардиомиопатия при болезни Данона практически не отличается от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, возникающей на фоне мутации генов белков саркомерного комплекса. Характерна концентрическая экстремально выраженная гипертрофия левого желудочка (толщина стенок достигает 50 мм) в сочетании с выраженной систолической дисфункцией [3, 20]. По данным электрокардиографии, у большинства пациентов регистрируется феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта, который служит субстратом для возникновения нарушений ритма сердца в виде наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий. При болезни Данона редко встречается синдром слабости синусового узла, характерны выраженные повышения трансаминаз. Данные проявления отсутствовали в нашем наблюдении. Генетическая диагностика выявление саркомерных и несаркомерных мутаций таргетной панели экзомного секвенирования 17 генов мутации в гене *LAMP* не выявила.

Заболевание протекало стерто, отсутствовал миопатический синдром. Первичные данные фермент-

ной диагностики не выявили снижение уровня активности кислой α -глюкозидазы. Только результаты полногеномного секвенирования позволили выявить 2 мутации в гене *GAA* в гетерозиготном состоянии, что послужило основанием для диагностики поздней формы болезни Помпе. При повторном определении активности фермента отмечалось снижение уровня кислой α -глюкозидазы до 1,04 мкмоль/л/ч. Начата ферментозамещающая терапия — алглюкозидазой-альфа, которая представляет собой рекомбинантную форму кислой α -глюкозидазы человека.

Наблюдение иллюстрирует редкий фенотип поздней формы болезни Помпе с преимущественным поражением сердца и минимальными экстракардиальными проявлениями (отсутствие миопатического синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта, бронхолегочных нарушений), при этом дебют заболевания характеризовался именно поражением сердца. Особенности были выраженная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия в сочетании с угрожающими жизни нарушениями ритма и проведения, множественными дополнительными предсердно-желудочковыми сообщениями, желудочковой тахикардией. Высокий риск внезапной сердечной смерти определил необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора в качестве первичной профилактики.

Вовлечение миокарда в патологический процесс при болезни Помпе преобладает при младенческих формах заболевания, однако в настоящее время наличие кардиальной патологии, включающей такие проявления, как гипертрофия миокарда и нарушения ритма сердца (укорочение интервала P–R, нарушения реполяризации и aberrantные проявления желудочковой проводимости), установлено и у больных с поздней формой болезни Помпе, хотя у них она менее распространена и протекает в более легкой форме. Поражение сердца при поздней форме менее выраженное, чем при младенческой, вследствие более высокого уровня активности остаточной кислой α -глюкозидазы, а также из-за различий в строении и метаболизме миокарда у младенцев и лиц более

старшего возраста. У пациентов с поздней формой болезни Помпе в ряде случаев встречается патология магистральных артерий большого круга кровообращения в виде их уплотнения и поражения гладкомышечного слоя вследствие накопления гликогена в гладких мышцах сосудистых стенок, что приводит к развитию ригидности стенок аорты, расширению грудной аорты и возникновению аневризм [16].

У взрослых пациентов описана неглубокая дисфункция левого желудочка сердца на фоне его гипертрофии. Однако, несмотря на имеющиеся данные о минимальной вовлеченности сердца в патологический процесс при поздней форме, описаны редкие случаи кардиомиопатии у таких больных. В частности, описаны такие аритмии, как наджелудочковая тахикардия, феномен предвозбуждения желудочков, синдром слабости синусного узла, желудочковая экстрасистолия [21, 22]. Наличие множественных предсердно-желудочковых сообщений связывают с разрушением фиброзных колец желудочков сердца заполненными гликогеном кардиомиоцитами, что приводит к их преждевременной электрической активации кардиомиоцитов [21, 22].

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует редкий фенотип поздней формы болезни Помпе с преимущественным поражением сердца и мини-

мальными экстракардиальными проявлениями (отсутствие миопатического синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта, дыхательных нарушений). Показана трудность дифференциальной диагностики первичных и метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, при этом раннее определение причины заболевания имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии. Окончательный диагноз верифицируется по данным генетического обследования. Продemonстрирована недостаточная информативность панельного секвенирования (NGS) по сравнению с полногеномным секвенированием. Назначение специфической ферментозаместительной терапии позволяет корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и предупредить развитие ряда серьезных осложнений. Продemonстрированы комбинированные нарушения ритма сердца и проводимости у пациента с метаболической гипертрофической кардиомиопатией на фоне поздней формы болезни Помпе в виде сочетания брадиаритмий (синдром слабости синусного узла) и тахиаритмий (синдром преэкситации желудочков, наджелудочковая и желудочковая тахикардия). Показана эффективность профилактики внезапной сердечной смерти с помощью имплантации кардиовертера-дефибрилятора.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggreve M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Maron B., Rowin E., Casey S., Lesser J., Garberich R. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *Circulation* 2016; 133(1): 62–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017633
3. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson W.H. Jr., Saul J.P., Perez-Atayde A.R. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349
4. Леонтьева И.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(3): 20–31. [Leontyeva I.V. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2017; 62(3): 20–31. (in Russ.)]
5. Lopez-Sainz A., Dominguez F., Lopes L.R., Ochoa J.P., Barriales-Villa R., Climent V. et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(2): 186–197. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.029
6. Cenacchi G., Papa V., Pegoraro V., Marozzo R., Fanin M., Angelini C. Danon disease: Review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020; 46(4): 303–322. DOI: 10.1111/nan.12587
7. Llerena J.C., Nascimento O.J., Oliveira A.S., Dourado M.E., Marrone C.D., Siqueira H.H. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74(2): 166–176. DOI: 10.1590/0004–282X20150194
8. Taverna S., Cammarata G., Colomba P., Sciarino S., Zizzo C., Francofonte D. et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging* 2020; 15: 15856–15874. DOI: 10.18632/aging.103794
9. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med* 2018; 6: 476. DOI: 10.21037/ATM.2018.11.39
10. Schoser B. Pompe disease: what are we missing? *Ann Transl Med* 2019; 7(13): 292. DOI: 10.21037/atm.2019.05.29
11. Reuser A.J., van der Ploeg A.T., Chien Y.H., Llerena J. Jr., Abbott M.A., Clemens P.R. et al. GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Hum Mutat* 2019; 40: 2146–2164. DOI: 10.1002/humu.23878
12. Болезнь Помпе у детей. Клинические рекомендации, 2019 год. Куцев С.И., Никитин С.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Артемьева С.Б. [Kutsev S.I., Nikitin S.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vashakmadze N.D., Artemyeva S.B. Clinical recommendations Pompe disease in children. Clinical guidelines, 2019. (in Russ.)] <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Болезнь%20Помпе%20КР%202020.pdf> / Ссылка активная на 04.05.2023.

13. Dasouki M., Jawdat O., Almadhoun O., Pasnoor M., McVey A.L., Abuzinadah A. et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin* 2014; 32: 751–776. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04
14. Lim J.A., Li L., Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 177. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00177
15. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D., Berger K., Byrne B.J., Case L.E. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. DOI: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3
16. Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. Multisystem late onset pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med* 2019; 7(13): 284. DOI: 10.21037/atm.2019.07.24
17. Preisler N., Lukacs Z., Vinge L., Madsen K.L., Husu E., Hansen R.S. et al. Late-onset pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 287–289. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005
18. Семячкина А.Н., Сухоруков В.С., Букина Т.М., Яблонская М.И., Меркурьева Е.С., Харабадзе М.Н. и др. Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2014; 4: 49–55. [Semyachkina A.N., Sukhorukov V.S., Bukina T.M., Yablonskaya M.I., Merkurieva E.S., Kharabadze M.N. et al. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2014; 4: 49–55. (in Russ.)]
19. Musumeci O., Marino S., Granata F., Morabito R., Bonanno L., Brizzi T. et al. Central nervous system involvement in late-onset pompe disease: clues from neuroimaging and neuropsychological analysis. *Eur J Neurol* 2019; 26: 442–e35. DOI: 10.1111/ene.13835
20. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y., Kitner C., Haas T.S., Wright G.B. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1194–1196. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.035
21. Sankaranarayanan R., Fleming E., Garratt C. Mimics of Hypertrophic Cardiomyopathy — Diagnostic Clues to Aid Early Identification of Phenocopies. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2013; 2(1): 36–40. DOI: 10.15420/aer.2013.2.1.36
22. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S., Bembi B., Servidei S., Pegoraro E. et al. Italian GSDII Group Observational clinical study in juvenile/adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012; 259: 952

Поступила: 21.03.23

Received on: 2023.03.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями

А.Н. Путинцев, В.Ю. Воинова, М.А. Школьников, Е.А. Николаева, Д.А. Никольский,
А.Ю. Разживайкин, Д.Ю. Грицевская, Р.Г. Курамагомедова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Information and analytical platform “Digital Phenotype” to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases

A.N. Putintsev, V.Yu. Voinova, M.A. Shkolnikova, E.A. Nikolaeva, D.A. Nikolsky,
A.Yu. Razzhivaikin, D.Yu. Gritsevskaya, R.G. Kuramagomedova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлены возможности применения информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» для формализованного количественного описания клинических проявлений наследственных заболеваний у детей на основе глубокого фенотипирования с целью анализа и выявления генофенотипических корреляций, формирования регистров наследственных заболеваний и повышения надежности прогнозирования течения этих болезней. Платформа разработана на основе сочетанного применения экспертного глубокого фенотипирования ряда редких наследственных инвалидизирующих заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, и современных информационных технологий для построения веб-приложений, позволяющих осуществлять ввод и оценку степени выраженности фенотипических признаков, проверку корректности вводимых данных, формировать поисковые запросы, осуществлять вывод и экспорт выборочных цифровых данных. В основу технологии проектирования программного обеспечения положена архитектура реляционной модели данных с использованием кроссплатформенного решения на базе стека Laravel—AngularJS—mySQL. Представлены результаты применения статистических методов анализа генофенотипических корреляций на примере выявления связи дислокации хрусталика с наличием миссенс-мутации при синдроме Марфана. Показано, что у детей с мутациями на С-конце белка MECP2 уровень фосфатов в крови ниже, чем у больных с мутациями на N-конце белка.

Ключевые слова: дети, редкие болезни, наследственные заболевания, генотип, глубокое фенотипирование, цифровизация фенотипа.

Для цитирования: Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николаева Е.А., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю., Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 92–98. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–92–98

This paper presents the possibilities of using the Information and Analytical Platform “Digital Phenotype” for a formalized quantitative description of the clinical manifestations of hereditary diseases in children based on deep phenotyping in order to analyze and identify geno-phenotypic correlations, form registers of hereditary diseases and improve the reliability of predicting the course of these diseases. The platform was developed on the basis of the combined use of expert deep phenotyping of a number of rare hereditary disabling diseases manifesting in childhood and modern information technologies for building web applications that allow entering and assessing the severity of phenotypic features, checking the correctness of the input data, forming search queries, exporting chosen digital data. The software design technology is based on the architecture of a relational data model using a cross-platform solution based on the Laravel-AngularJS-mysql stack. The results of the application of statistical methods for the analysis of geno-phenotypic correlations are presented on the example of identifying the connection of lens dislocation with the presence of a missense mutation in Marfan syndrome. It was shown that in children with mutations at the C-terminus of the MECP2 protein, the level of blood phosphates is lower than in patients with mutations at the N-terminus of the protein.

Key words: children, rare diseases, hereditary diseases, genotype, deep phenotyping, phenotype digitalization.

For citation: Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Nikolaeva E.A., Nikolsky D.A., Razzhivaikin A.Yu., Gritsevskaya D.Yu., Kuramagomedova R.G. Information and analytical platform “Digital Phenotype” to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(3): 92–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–92–98

Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, нередко очень сложна. Это объясняется многообразием нозологических форм при возможном совпадении их фенотипических признаков, их низкой распространенностью, высокой вероятностью сочетанной патологии при недостаточном клиническом опыте большинства специалистов и медицин-

ских учреждений в отсутствие формализованного подхода к анализу клинко-генетических ассоциаций для большинства редких наследственных заболеваний. Несвоевременная диагностика и начало патогенетического лечения детей с редкими (орфанными) болезнями приводят к развитию осложнений, ранней инвалидизации и нередко преждевременной смерти. Около 30% детей с редкими

заболеваниями не доживают до 5-летнего возраста [1]. Причинами наследственных заболеваний служат генетические нарушения, для выявления которых эффективно используются современные методы молекулярной биологии, такие как высокопроизводительное секвенирование и биоинформатический анализ. Создание содержащих результаты генетических исследований баз данных нескольких сотен и тысяч пациентов детского возраста позволяет ставить и решать задачи выявления взаимосвязей генетических изменений с фенотипическими проявлениями наследственных заболеваний. Установление генофенотипических корреляций позволяет выявлять генетические варианты, ассоциирующиеся с тяжелым течением болезни, служит основой для прогнозирования ухудшения состояния пациента и назначения персонализированной терапии, в том числе пациентам с выявленными каузативными мутациями, у которых тяжелые последствия еще не наступили (или в доклинической стадии). Детальный анализ формализованных фенотипических данных оптимизирует и облегчает поиск наиболее вероятных генетических дефектов, позволяет обосновать целенаправленный поиск патогенных мутаций, избежав неоправданных временных и экономических потерь, а главное, потерь здоровья и качества жизни пациентов с наследственными заболеваниями.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6080-7445

e-mail: pa@pedklin.ru

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228,

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., гл. внештатный специалист — детский кардиолог Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7115-0186

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Никольский Дмитрий Анатольевич — вед. инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7352-7338

Разживайкин Алексей Юрьевич — вед. инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009-0005-0246-1315

Грицевская Дарья Юрьевна — асп., науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4628-5086

Курамагомедова Рабиат Газизагомедовна — врач-педиатр педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0198-2053

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Обзор публикаций по исследованиям генофенотипических корреляций

Результаты исследований по выявлению генофенотипических корреляций у пациентов с наследственными заболеваниями представляют область особого интереса [2–6]. Материалом для исследований нередко, помимо собственных данных специализированных центров по изучению редких заболеваний, служат также результаты анализа генофенотипических взаимосвязей, опубликованные в научных журналах. Так, Р.Н. Мустафин [7] анализировал источники, представленные в системах Scopus, Web of Science и PubMed, с описанием ряда генофенотипических корреляций атипичных форм нейрофиброматоза 1-го типа, с помощью которых была обоснована специфическая таргетная терапия. В работе М.А. Амелиной и соавт. [8] в рамках генетико-эпидемиологического исследования у 131 пациента с фенилкетонурией из Ростовской области представлены результаты анализа генофенотипических корреляций, изучена взаимосвязь генотипов и содержания фенилаланина до начала лечения и на фоне диетотерапии. Как правило, больные, включаемые в анализируемые базы данных, отбираются специально в рамках поисковых работ исследователя, а набор генофенотипических признаков пациента ограничивается диагностическими возможностями и экспертным опытом лечебного учреждения. Так, в Институте Вельтищева проведено исследование связи тяжести клинических признаков синдрома Ретта с типом и позицией мутации в гене *MECP2*. В ходе этого исследования установлено наиболее тяжелое течение заболевания при нонсенс-мутациях и мутациях со сдвигом рамки считывания, а также при рекуррентных мутациях следующей локализации: R255*, R270*, T158M [9]. Число пациентов, включенных в генетико-эпидемиологические исследования, ограничено также низкой частотой редких болезней и затруднениями в длительном мониторинге пациентов. Так, в исследование И.В. Зольниковой и соавт. [10] клинико-генетических корреляций при офтальмологических заболеваниях был включен лишь 21 пациент, что ограничило применение статистических методов анализа данных. Вместе с тем в последние годы активно развивается более эффективный инструмент оценки генофенотипических взаимосвязей — создание реестров и регистров наследственных заболеваний, включающих информацию по широкому спектру показателей. Одной из наиболее развитых разработок в нашей стране в данном направлении является Национальный регистр больных муковисцидозом, включающий данные о пациентах из 81 региона Российской Федерации [11]. В регистре отражены параметры, характеризующие диагностику заболевания, включая результаты генетического исследования, антропоме-

трические данные, показатели респираторной функции, а также параметры, характеризующие течение заболевания, развитие осложнений и объем лечения. Данный регистр позволил провести анализ между «мягкими/легкими» и «тяжелыми» генотипами в отношении важнейших параметров, характеризующих течение и лечение муковисцидоза.

Сотрудники медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова совместно с профессиональной НКО «Ассоциация медицинских генетиков» ведут разработку регистра больных с рядом редких заболеваний, включая фенилкетонурию и другие формы гиперфенилаланиемии. В работе Е.А. Шестопаловой и соавт. [12] представлена описательная характеристика эпидемиологических, социально-демографических, генетических и клинических данных о пациентах из 78 субъектов РФ. Первая попытка их анализа позволяет сделать вывод об эффективности неонатального скрининга и ДНК-диагностики, а в дальнейшем применение статистических методов позволит изучить течение болезни с учетом применения терапии, а также оценивать и прогнозировать потребность в объемах и методах диагностики и специализированной медицинской помощи больным в России.

Некоторые международные регистры редких заболеваний повлияли на формирование опыта анализа генофенотипических взаимосвязей авторов настоящего исследования [13]. Очевидно, что по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями работы, выполненные на базе больших регистров, максимально полно отражают все многообразие клинических проявлений редких заболеваний, течение болезни, эффекты терапии и результаты лечения. Это обусловлено возможностями включения большего числа пациентов, более длительным периодом наблюдения и широким спектром клинических характеристик. К сожалению, в настоящее время разрабатываемые регистры охватывают лишь небольшую часть редких болезней, в то время как многие наследственные заболевания, манифестирующие в детском возрасте, не включены.

Информационно-аналитическая платформа: используемые технологии

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева (в дальнейшем — Институт Вельтищева) по инициативе проф. М.А. Школьниковой и акад. К.Г. Скрябина в 2018 г. начаты работы по созданию информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» для формирования массивов данных со стандартизованным описанием клинических проявлений у каждого пациента с целью анализа временных рядов и выявления генофенотипических корреляций. Были разработаны уникальные экс-

пертные шкалы оценки фенотипических признаков для целого ряда наследственных заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, включая эпилептические энцефалопатии, первичные цилиарные дискинезии, первичные электрические заболевания сердца, синдромы Марфана, Ангельмана, Ретта и другие редкие болезни. Для описания фенотипов мы использовали так называемый принцип глубокого фенотипирования, включающий в зависимости от вида патологии анализ сотен формализованных признаков, по которым следует оценить пациента, причем описание степени выраженности фенотипических признаков пациентов формировалось с использованием номинальных, порядковых и количественных шкал.

Институт Вельтищева — ведущее лечебное учреждение федерального уровня, в которое направляются дети из разных регионов России с редкими заболеваниями, сложными с точки зрения постановки диагноза. Ежегодно в институте проходит стационарное лечение от 9 тыс. до 14 тыс. детей, информация о которых фиксируется в автоматизированной истории болезни и доступна врачам, участвующим в проекте «Цифровой фенотип». На рис. 1 представлена структурная схема информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип».

При работе с платформой врач-эксперт — участник проекта выбирает пациента для формирования базы данных регистра по определенной нозологии. Интеграция с автоматизированной историей болезни позволяет использовать ранее введенную структурированную информацию о пациенте, включая данные антропометрии, результаты обследований физическими методами, результаты инструментальных и лабораторных исследований, а также сформировать формализованное представление семейного анамнеза (рис. 2). Затем осуществляется ввод фенотипических признаков по ранее разработанной шкале цифрового фенотипа для каждого наследственного заболевания. Результаты молекулярно-генетических исследований при их наличии вводятся сразу или по мере их получения после биоинформатического анализа (рис. 3).

Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» разработана на основе использования современных информационных технологий для построения веб-приложений, позволяет осуществлять ввод и оценку степени выраженности фенотипических признаков, проверку корректности вводимых данных, формирование поискового запроса, вывод выборочных данных на экран и экспорт в программу Excel. В основу технологии проектирования программы «Цифровой фенотип» (Свидетельство Роспатента о регистрации программы для ЭВМ N-2021666837, 20.10.2021) положена архитектура реляционной модели данных с использованием кроссплатформенного решения на базе стека

Laravel—AngularJS—mySQL. Экранные формы структурированы для удобства визуализации, предусмотрены также динамические формы для ввода данных об имеющейся патологии у ближайших родственников ребенка (отец, мать, сибсы). В процессе введения данных пациента база пополняется визито-зависимыми данными, включая вычисленные отклонения от нормы параметров физического развития ребенка с использованием центильных таблиц. Это позволяет анализировать динамику состояния пациентов, разрабатывать и верифицировать математические модели прогнозирования тяжести течения изучаемых заболеваний. Информационно-аналитическая платформа размещена на веб-сервере Института. Универсальность веб-интерфейса обеспечивает корректную работу при использовании браузеров Google Chrome, Opera, Яндекс, Safari, Edge, Firefox.

Результаты анализа генофенотипических взаимосвязей

Как известно, развитие большинства наследственных форм патологии обусловлено генными мутациями. Нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, мутации сайтов сплайсинга, делеции нескольких экзонов и другие ведут к нарушению синтеза соответствующего белка и потере его функции — Loss of Function (LoF). Миссенс-мутации не нарушают процесс синтеза белка, но негативно влияют на молекулярные процессы в клетках, нередко вызывая фенотипические проявления болезни. Цель генофенотипического анализа заключалась в выявлении взаимосвязи фенотипических проявлений моногенных наследственных заболеваний и типа мутаций. Из базы данных информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» была выделена выборка пациентов с генетически подтвержденным синдромом Марфана. Она включала 51 пациента: у 31 ребенка генетический дефект связан с полной потерей функции белка

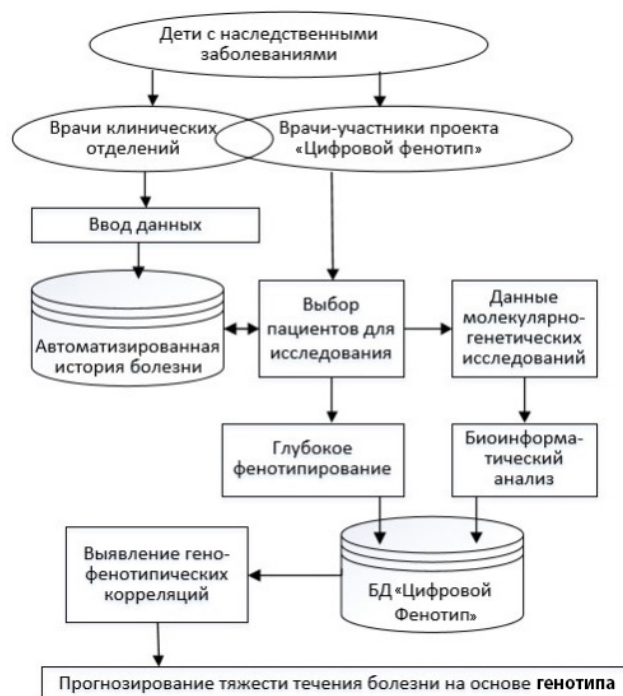


Рис. 1. Структурная схема информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип».

Fig. 1. Block diagram of the Information and Analytical Platform «Digital Phenotype».

(LoF=1), а у 20 детей изменения в нуклеотидной последовательности ДНК были вызваны миссенс-мутацией (LoF=0). Чтобы получить статистически значимые результаты взаимосвязи сроков манифестации и тяжести течения болезни от типа мутаций, для генофенотипического анализа был использован статистический пакет SPSS. В результате применения непараметрического критерия Манна—Уитни показано, что при LoF=1 у детей с синдромом Марфана патология органов зрения (миопия, дислокация хрусталика) манифестирует раньше (уровень значимости 0,016), чем у больных с миссенс-вари-

Общие сведения		Анамнез		Жалобы		Результаты обследования		ЭКГ критерии		Холтер-тест		Тредмил-тест		Функциональная диагностика	
Дата дебюта заболевания				37 месяцев				Возраст установления диагноза				84 месяцев			
годы		3		месяцы		1		годы		7		месяцы		0	
Возраст дебюта отдельных признаков болезни:															
☐ сердечно-сосудистые нарушения ☒ деформация грудной клетки 48 месяцев ☐ деформация позвоночника 84 месяцев ☐ боли в ногах ☒ нарушение зрения 1 месяцев															
☒ высокорослость 36 месяцев ☐ нарушение походки ☐ утомляемость															
Анамнез семейный ☐ нет данных ☒ подтвержден															
Член семьи								Патология							
двоюродный брат по м/л								носитель							
тетя по м/л								носитель							
								• высокорослость • деформация позвоночника • ВСС в семье до 40 лет							
								Удалить Удалить							

Рис. 2. Формализованное представление данных анамнеза при синдроме Марфана.

Fig. 2. Formalized presentation of medical history data in Marfan syndrome.

антами. В то же время вывих/подвывих хрусталика отмечается преимущественно у детей с миссенс-мутациями (уровень значимости 0,001), при этом лишь у 20% детей из этой группы указанный признак отсутствует (рис. 4). Полученные данные позволяют прогнозировать раннюю манифестацию дислокации хрусталика у больных с синдромом Марфана с миссенс-мутациями гена *FBN1* [15].

Проиллюстрируем также анализ корреляций клинических и генетических данных пациентов на примере другого моногенного наследственного заболевания — синдрома Ретта. Это заболевание встречается в основном у девочек и характеризуется регрессом психомоторного развития. Причина патологии — мутации гена *MECP2*. Применение корреляционного анализа позволило выявить взаимосвязь фенотипического признака — концентрации неорганического фосфора в крови с генетическим — позицией мутации в гене *MECP2*. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляция ($r=-0,35$, уровень значимости 0,01) концентрации фосфора и позиции мутации (рис. 5).

МСКТ

MPT

Лабораторные исследования

Терапия

Файлы

Моногенный анализ

CNV-анализ

Ген

FBN1

Транскрипт:

NM_000138.5

Родительское происхождение

от матери

Геномная позиция мутации:

15:g.48505136A>G

Аллели:

гетерозигота

Тип исследования

секвенирование экзом

Позиция по кДНК:

c.1849T>C

Тип мутации

Миссенс

LoF

миссенс

Экзон

16

Позиция по белку:

p.Cys617Arg

Класс патогенности

PAT

Набор обогащения

Нет информации

Подтверждено по Сенгеру:

не подтверждено

Рис. 3. Ввод результатов биоинформатического анализа.
Fig. 3. Entering bioinformatic analysis results.

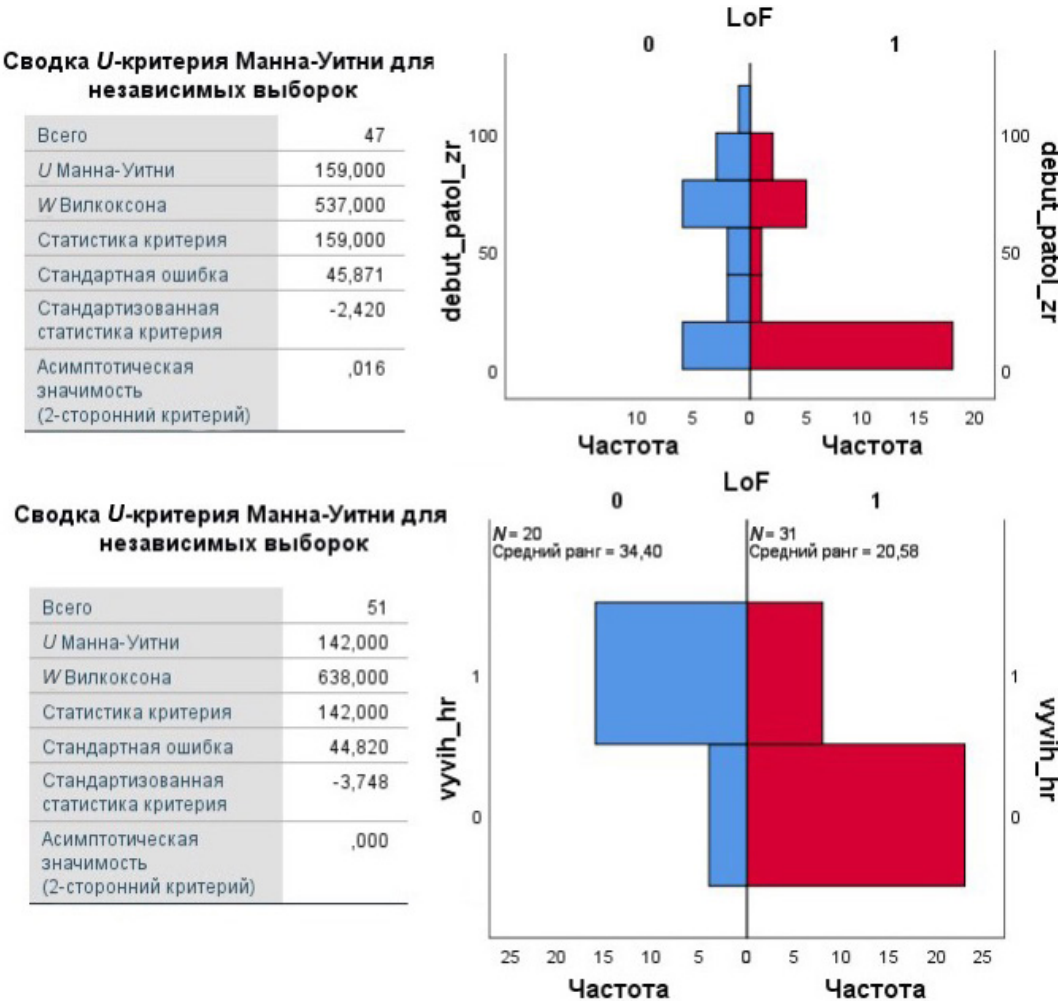
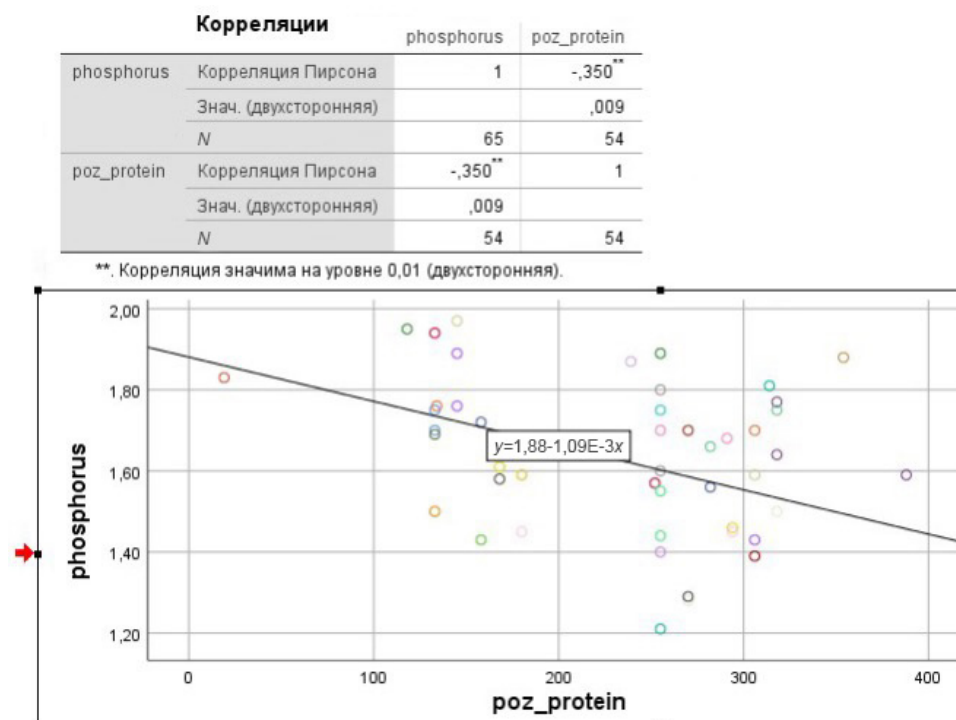


Рис. 4. Анализ корреляции дислокации хрусталика с типом мутации в гене *FBN1*.
Fig. 4. Analysis of the correlation of lens dislocation with the type of mutation in the *FBN1* gene.

Рис. 5. Корреляция концентрации фосфора в крови и позиции мутации в гене *MECP2*.Fig. 5. Correlation between the concentration of phosphorus in the blood and the position of the mutation in the *MECP2* gene.

Обсуждение

Разработанная информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» служит средством для создания регистров детей с наследственными заболеваниями с целью анализа генофенотипических взаимосвязей. Показано, что у детей с синдромом Марфана дислокация хрусталика преимущественно имеется при наличии миссенс-мутации. Эту информацию можно использовать в клинической практике для дифференциального диагноза синдрома Марфана с другими наследственными болезнями соединительной ткани. Если перед клиницистом стоит задача установить диагноз пациенту с патологией соединительной ткани и вовлечением сердечно-сосудистой системы, при этом у пациента есть эктопия хрусталика, то можно с большой вероятностью предположить диагноз синдрома Марфана с вероятным миссенс-вариантом в гене *FBN1*. В работе показано также, что у детей с мутациями на С-конце белка MECP2 уровень фосфатов в крови ниже, чем у больных с мутациями на N-конце белка. Данные об уровне неорганических фосфатов у детей с синдромом Ретта важны для понимания причин остеопороза и переломов костей скелета, наблюдаемых у отдельных больных. При этом отрицательная зависимость концентрации фосфатов от позиции мутации в гене *MECP2* ранее не была описана.

Анализ корреляций клинических и генетических данных пациентов на основе информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип»

позволит разрабатывать модели оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания с учетом генотипа больного, а также определять возможные молекулярные мишени для дифференцированной терапии.

Выводы

1. Разработанная информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» является уникальной, поскольку основана на опыте ведущих экспертов в области наследственных заболеваний и информационных технологий в медицине, позволяет формировать наиболее полные в отношении клинико-генетических характеристик регистры ряда редких (орфанных) заболеваний у детей, фиксируя данные осмотров и анализ динамики состояния пациента, в том числе с учетом проводимой терапии.

2. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» помогает реализовать принцип глубокого фенотипирования в виде формализованного описания нескольких сотен фенотипических признаков пациента, включая оценку степени их выраженности с использованием порядковых и количественных шкал.

3. Первые результаты анализа генофенотипических взаимосвязей с помощью Информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» показали эффективность применения статистических методов анализа глубокого фенотипирования для анализа генофенотипических корреляций с получением достоверных результатов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Найговзина Н.Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. Доктор.Ру 2018; 4(148): 6–13. [Voinova V.Yu., Shkol'nikova M.A., Najgovzina N.B. Resources for providing medical care to patients with orphan diseases in various countries. Doktor.Ru 2018; 4(148): 6–13. (in Russ.)]
2. Dingemans A.J.M., Truijten K.M.G., van de Ven S., Bernier R., Bongers E., Bouman A. et al. The phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in 106 patients with variants in major autism gene *CHD8*. Transl Psychiatry 2022; 12: 421. DOI: 10.1038/s41398-022-02189-1
3. Carson L., Merrick D. Genotype-phenotype correlations in alpha-sarcoglycano-pathy: a systematic review. Irish J Med Scie 2022; 191(6): 2743–2750. DOI: 10.1007/s11845-021-02855-1
4. Napolitano F., Dell'Aquila M., Terracciano C., Franzese G., Gentile M.T., Piluso G. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent *NFI* Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype. Genes 2022; 13(7): 1130. DOI: org/10.3390/genes13071130
5. Melland H., Bumbak F., Kolesnik-Taylor A., Ng-Cordell E., John A., Constantinou P. et al. Expanding the genotype and phenotype spectrum of SYT1-associated neurodevelopmental disorder. Genet Med 2022; 24(4): 880–893. DOI: 10.1016/j.jim.2021.12.002
6. Nisenbaum E., Thielhelm T.P., Nourbakhsh A., Yan D., Blanton S.H., Shu Y. et al. Review of Genotype-Phenotype Correlations in Usher Syndrome. Ear Hear 2022; 43(1): 1–8. DOI: 10.1097/AUD.0000000000001066
7. Мустафин Р.Н. Атипичные формы и генофенотипические корреляции нейрофиброматоза I-го типа. Сибирский онкологический журнал 2022; 21(4): 98–109. [Mustaфин R.N. Atypical forms and geno-phenotypic correlations of type I neurofibromatosis. Sibirskij onkologicheskij zhurnal 2022; 21(4): 98–109. (in Russ.)]
8. Амелина М.А., Зинченко Р.А., Степанова А.А., Гундорова П., Поляков А.В., Амелина С.С. Изучение взаимосвязи генотипов (РАН) и фенотипов у больных фенилкетонурией Ростовской области. Медицинская генетика 2016; 15(6): 3–10. [Amelina M.A., Zinchenko R.A., Stepanova A.A., Gundorova P., Polyakov A.V., Amelina S.S. Study of the relationship between genotypes (PAH) and phenotypes in patients with phenylketonuria in the Rostov region. Meditsinskaya genetika 2016; 15(6): 3–10. (in Russ.)]
9. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Будилов А.В., Жюнти Л., Демидова И.А. и др. Анализ корреляций генотипа и фенотипа при синдроме Ретта: использование оригинальной клинической шкалы. Медицинская генетика 2009; 8(1): 9–18. [Voinova V.Yu., Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Budilov A.V., Zh'yunti L., Demidova I.A. et al. Analysis of genotype and phenotype correlations in Rett syndrome: using the original clinical scale. Meditsinskaya genetika 2009; 8(1): 9–18. (in Russ.)]
10. Зольникова И.В., Кадышев В.В., Марахонов А.В., Черняк А.Б., Милаш С.В., Бобровская Ю.А. и др. Клинико-генетические корреляции при наследственных заболеваниях сетчатки с мутациями в гене ABCA4 у пациентов российской популяции. Офтальмология 2021; 18(4): 897–907. [Zol'nikova I.V., Kadyshchev V.V., Marakhonov A.V., Chernyak A.B., Milash S.V., Bobrovskaya Yu. A. et al. Clinical and genetic correlations in hereditary retinal diseases with mutations in the ABCA4 gene in Russian patients. Oftal'mologiya 2021; 18(4): 897–907. (in Russ.)]
11. Красовский С.А., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Адян Т.А., Амелина Е.Л. и др. Генофенотипические взаимосвязи при муковисцидозе на основе данных национального регистра 2017 года. Медицинский вестник Северного Кавказа 2020; 15(2): 153–157. [Krasovskij S.A., Kondrat'eva E.I., SChernyak A.V., Kashirskaya N.Yu., Adyan T.A., Amelina E.L. et al. Geno-phenotypic relationships in cystic fibrosis based on data from the 2017 national registry. Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2020; 15(2): 153–157. (in Russ.)]
12. Шестопалова Е.А., Аксянова Х.Ф., Алферова И.П., Амелина М.А., Андреева Л.П., Вафина З.И. и др. Регистр больных с фенилкетонурией и другими видами гиперфенилаланиемии в Российской Федерации: 2021 год. Медицинская генетика 2022; 21(3): 3–49. [Shestopalova E.A., Aksyanova Kh.F., Alferova I.P., Amelina M.A., Andreeva L.P., Vafina Z.I. et al. Register of patients with phenylketonuria and other types of hyperphenylalaninemia in the Russian Federation: 2021. Meditsinskaya genetika 2022; 21(3): 3–49. (in Russ.)]
13. Frullanti E., Papa F.T., Grillo E., Clarke A., Ben-Zeev B., Voinova V. et al. Analysis of the Phenotypes in the Rett Networked Database. Int J Genomics 2019; 2019: 6956934. DOI: 10.1155/2019/6956934.
14. Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Куфтина Л.А., Воинова В.Ю. Анализ вариативности клинических проявлений у детей с синдромом Марфана. Росс вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 27–31 [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Gritsevskaya D.Yu., Putintsev A.N., Nikolsky D.A., Kufina L.A., Voinova V.Yu. Analysis of variability of clinical manifestations in children with Marfan syndrome. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2023; 68(3): 27–31]

Поступила: 01.02.23

Received on: 2023.02.01

Благодарности

Авторы благодарят младшего научного сотрудника Лаборатории клинической геномики и биоинформатики Смирнову Анну Викторовну за помощь в интерпретации результатов биоинформатического анализа.

Авторы благодарят доктора биологических наук, члена-корреспондента РАН Егора Борисовича Прохарчука за оказанную в данной работе помощь.

Конфликт интересов:

Авторы подтверждают, что рукопись, направляемая в журнал, не содержит информации, способной привести к конфликту интересов в связи с возможными взаимоотношениями с промышленными и финансовыми организациями.

Conflict of interest:

The authors confirm that the manuscript submitted to the journal does not contain information that could lead to a conflict of interest in connection with possible relationships with industrial and financial organizations.

Ребенок с впервые выявленным заболеванием почек и его семья: определение факторов прогрессирования болезни и особенности нефропротекции

Г.А. Маковецкая¹, Г.Ю. Порецкова¹, Л.И. Мазур¹, О.А. Седашкина¹, В.Н. Баринов², С.Н. Решетова¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия

A child with newly diagnosed kidney disease and his family: determination of early factors of disease progression and features of nephroprotection

G.A. Makovetskaya¹, G.Yu. Poretskova¹, L.I. Mazur¹, O.A. Sedashkina¹, V.N. Barinov², S.N. Reshetova¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

Хроническая болезнь почек и замедление ее прогрессирования составляют глобальную проблему здравоохранения. Однако факторы риска, связанные с первичной нозологией заболеваний клубочков у детей, недостаточно изучены.

Цель исследования. На основе анализа клинко-анамнестических данных, особенностей проявления первично развившейся гломерулярной патологии и с учетом нозологических форм определить ранние факторы риска прогрессирования хронической болезни почек для более эффективной профилактики хронизации процесса.

Материалы и методы. Обобщен опыт собственных клинческих ретро- и проспективных наблюдений по формированию хронической болезни почек у детей с гломерулярной патологией. Исследование проводилось на базе детского уронефрологического центра Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина.

Результаты. Систематизированы универсальные факторы риска: перенесенные критические состояния в перинатальном периоде с развитием острого повреждения почек; пренатально установленный САКУТ-синдром; наличие генетической предрасположенности к заболеваниям почек, комплекса аллергических заболеваний в семье; носительство персистирующих инфекций, гемолитических штаммов стрептококка, социальная детерминанта, экологические условия и др. Определены специфические ранние факторы риска развития заболевания, особенности дебюта патологии почек и биомаркеры прогрессирования, определяющие раннее повреждение почек. Сформулированы особенности нефропротекции: междисциплинарность в общении с включением организационных, социальных компонентов; оперативная коммуникация с амбулаторным звеном; использование социальных сетей для образовательных процессов — семья пациента, обучение врачей первого контакта.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, гломерулярная патология, факторы риска прогрессирования, нефропротекция.

Для цитирования: Маковецкая Г.А., Порецкова Г.Ю., Мазур Л.И., Седашкина О.А., Баринов В.Н., Решетова С.Н. Ребенок с впервые выявленным заболеванием почек и его семья: определение факторов прогрессирования болезни и особенности нефропротекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 99–106. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-99-106

Chronic kidney disease and a decrease in its progression is a global health problem. However, the risk factors associated with the primary nosology of glomerular diseases of children have not been sufficiently studied.

Purpose. To determine early risk factors for the progression of chronic kidney disease for more effective prevention of chronization of the process, based on the analysis of clinical and anamnestic data, the features of the manifestation of the primary developed glomerular pathology, and taking into account nosological forms.

Material and methods. The experience of own clinical observations, retro- and prospective, related to the formation of chronic kidney disease of children with glomerular pathology is summarized. The study was conducted on the basis of the children's uronephrological center of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin.

Results. The universal risk factors are systematized: transferred critical conditions in the perinatal period with the development of acute kidney injury; prenatally established CAKUT syndrome; the presence of a genetic predisposition to kidney diseases, a complex of allergic diseases in the family; the carriage of persistent infections, hemolytic strains of streptococcus, social determinant, environmental conditions, etc. Specific early risk factors for disease progression, features of the onset of kidney pathology and biomarkers of progression that determine early kidney damage have been identified. The features of nephroprotection are formulated: interdisciplinarity with the inclusion of organizational, social components; operational communication with the outpatient link; the use of social networks for educational processes — the patient's family, training of first-contact doctors.

Key words: children, chronic kidney disease, glomerular pathology, risk factors for progression, nephroprotection.

For citation: Makovetskaya G.A., Poretskova G.Yu., Mazur L.I., Sedashkina O.A., Barinov V.N., Reshetova S.N. A child with newly diagnosed kidney disease and his family: determination of early factors of disease progression and features of nephroprotection. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(3): 99–106 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-99-106

Хроническая болезнь почек имеет значительную распространенность в странах мира, варьирующую от 15 до 74,7 случая на 1 млн детей [1]. На этот показатель влияют этнические особенности, социально-экономические условия, эпигенетические воздействия, возраст, пол [1–3]. Y.N. Hall [4] в 2018 г. высказал мнение о недостаточном внимании нефро-

логов к факторам, влияющим на профилактику, прогрессирование и лечение хронической болезни почек. К этим факторам были отнесены и социальные детерминанты. Аналитический обзор, посвященный изучению распространенности хронической болезни почек и существующим программам в Российской Федерации, показал недостаточную изучен-

ность многих факторов, способствующих хроническому процессу и связанных с первичной нозологией заболевания почек. Эти предпосылки послужили основанием для собственного анализа и написания настоящего обзора, цель которого на основе анализа клинико-анамнестических данных, особенностей манифестации первично развившейся гломерулярной патологии и с учетом нозологических форм определить ранние факторы риска прогрессирования хронической болезни почек для проведения более эффективной профилактики хронизации процесса.

Методология проведенной работы

Обобщен опыт многолетних клинических наблюдений, связанных с профилактикой развития и прогрессирования хронической болезни почек у детей. Ретроспективно и проспективно проанализированы истории болезни пациентов с гломерулопатиями на базе уронефрологического центра Самарской областной больницы им. В.Д. Середавина. В исследование включены пациенты с первичными гломерулопатиями, вторичными (волчаночным, пурпурным), рецидивирующим нефротическим синдромом, IgA-нефропатией. Исходные собственные данные дополнены блоком преимущественно зарубежной литературы о факторах риска прогрессирования хронической болезни почек (см. таблицу).

Универсальные факторы риска

Суммарно из анамнеза жизни ребенка и его семьи выделено 10 обобщенных комплексов универсальных факторов риска, внутри которых выявляются более конкретные. По данным анализа манифестации гломерулярной патологии выявлено еще некоторое количество специфических признаков. Множественные последствия для здоровья, долгосрочно влияющие на развитие ребенка на многие годы, описаны

после перенесенных критических состояний, называемых «педиатрический синдром после интенсивной терапии» [5]. Развитие острого повреждения почек в период новорожденности несет в себе риск формирования в последующие годы хронической болезни почек [6]. Есть данные, что дети, родившиеся преждевременно, имеют более высокий риск заболевания нефротическим синдромом [7]. Далее следует пренатальное обнаружение САКУТ-синдрома (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), который включает различные сочетанные аномалии развития почек и мочевых путей (в наших наблюдениях — киста почки, аплазия, удвоение почки) [8].

Существует тесная связь между инфекциями и возникновением заболевания почек или его рецидива. Особое значение придается носительству цитомегаловирусной инфекции, а также определенных серотипов *Streptococcus* [9]. По оценке S. Pekuz и соавт. (2019) [10], распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* у детей с хроническими заболеваниями, в том числе при хронической болезни почек составляет 10,3%, у здоровых лиц — 8,4%. Аллергические расстройства нередко имеют семейный характер, а латентная сенсибилизация к аллергенам выявлена у 50–75% детей с нефротическим синдромом [11]. Генетическая предрасположенность — серьезный риск развития хронической болезни почек и ее прогрессирования [12]. При изучении полиморфизма гена ACE, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент, было установлено, что хроническое заболевание почек имеет прогрессирующее течение при наличии аллели D, несмотря на проводимую нефропротекцию. Отмечена высокая положительная корреляция между аллелем D и снижением скорости клубочковой фильтрации ($r=0,8$). У пациентов с хронической болезнью почек III–V стадии выявлено сочетание аллеля D/D гена ACE с аллелями AGT Thr174Met (27,5±0,67%) и Met235Thr (42,5±0,96%), Thr235Thr (27,5±0,6%) и AGTR1 A1166C (37,5±0,51%) [13, 14]. Гипероксалурия у детей представлена преимущественно оксалатно-кальциевой кристаллурией. Гиперуриатрия отмечается при лейкозах, избыточном приеме пуриновой пищи, мочекишечной диатезе [15]. К особым обстоятельствам, предшествующим развитию нефротического синдрома, следует отнести вакцинацию: в наших наблюдениях после введения вакцины АКДС, в других случаях после вакцинации против гепатита В; вакцинации вакциной Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 [16, 17].

В настоящее время произошло значительное социальное расслоение семей [18]. Во всем мире обсуждается инициатива, основанная на смягчении неблагоприятных социальных факторов для обеспечения справедливости при лечении болезней почек у детей [19]. Во всех странах экологическое неблаго-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Маковецкая Галина Андреевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета; засл. деятель науки РФ, лауреат премии им. профессора М.С. Игнатовой, ORCID: 0000-0003-3934-8699

Порецкова Галина Юрьевна — д.м.н., доц., зав. кафедрой факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3131-1368
e-mail: vra4_pediatr@mail.ru

Мазур Лилия Ильинична — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4373-0703

Седашкина Ольга Александровна — к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2864-6885

Решетова Светлана Николаевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3459-5068

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Баринов Виктор Николаевич — к.м.н., зав. отделением детской нефрологии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID: 0009-0005-5032-2846

443095 Самара, ул. Ташкентская, д. 159

гополучие рассматривается как глобальный фактор риска развития хронической болезни почек [20].

Специфические факторы риска прогрессирования хронической болезни почек, модифицируемые и немодифицируемые

Острое повреждение почек при манифестации гломерулонефрита — модифицируемый фактор риска. Мониторинг состояния пациента до полного восстановления функций почек позволяет предупредить формирование хронической болезни почек [21]. Развитие в детском возрасте острого поражения почек, независимо от страны проживания, и в долгосрочном прогнозе служит триггером для развития хронической болезни почек во взрослом возрасте [22]. Дебют в виде изолированного

мочевого синдрома (гематурии, протеинурии) всегда должен настораживать, особенно в раннем возрасте. К типичным ошибкам в клинической практике относятся попытки применения кортикостероидной терапии при наследственном нефрите, позднее назначение глюкокортикоидной терапии при неполном нефротическом синдроме. Изолированным мочевым синдромом может проявить себя IgA-нефропатия, так же, как и «пурпурный» нефрит на определенном этапе своего развития [23].

К немодифицируемым факторам следует отнести манифестацию в раннем возрасте (в течение первых 3 лет жизни). Заболевание, которое дебютирует в этом возрасте, нередко генетически обусловлено [12]. Дебют «волчаночного» нефрита в раннем и подростковом возрасте — немодифицируемый

Таблица. Факторы риска прогрессирования хронической болезни почек

Table. Risk factors for the progression of chronic kidney disease

Группа факторов риска	Подгруппа факторов риска
1. Универсальные	1.1. Факторы риска из раннего анамнеза: — отягощенный перинатальный анамнез; — пренатальное выявление САКУТ-синдрома; — преждевременные роды и недоношенность; — критические состояния перинатального периода, приведшие к пребыванию в отделении реанимации; — развитие острого повреждения почек
	1.2. Наличие в анамнезе у ребенка: — рецидивов острой респираторной вирусной инфекции, фарингита, гриппа; — перенесенных детских инфекций — скарлатины, коронавирусной инфекции; — перенесенных цитомегаловирусной, микоплазменной, других персистирующих вирусных инфекций; их носительство
	1.3. Отягощенный аллергологический анамнез (ребенок, родители): — пищевая аллергия (особенно пищевые белки); — аллергодерматоз; — аллергия на цветущие травы, укусы насекомых; — аллергический ринит, конъюнктивит, персистирующий аллергический бронхит, оральный аллергический синдром
	1.4. Генетические факторы: — отягощенная по заболеваниям почек у родственников наследственность, хроническая почечная недостаточность или ее терминальная терминальная; — особенности генотипа; носители определенных полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы
	1.5. Указание в анамнезе о ранее существующей урологической патологии: — врожденной аномалии почек, врожденной обструктивной уropатии; — наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса
	1.6. Данные об имеющейся патологии обмена веществ: — у родственников ребенка наличие мочекаменной, желчнокаменной болезни, сахарного диабета, ожирения; — у ребенка наличие метаболических нарушений (оксалатурия, уратурия)
	1.7. Особые обстоятельства, предшествующие развитию заболевания: — вакцинация; — психологический стресс; — факторы утомления, охлаждения, длительного пребывания в зоне повышенной инсоляции, жарком климате
	1.8. Социальные факторы риска: — отсутствие доступности к жизненно важным медицинским вмешательствам
	1.9. Экологические факторы: — проживание семьи на экологически неблагоприятной территории

Окончание таблицы

2. Факторы риска раннего прогрессирования заболевания	2.1. Характер манифестации нозологических форм (острый нефритический синдром; быстро прогрессирующий нефритический синдром; рецидивирующая и устойчивая гематурия; хронический нефритический синдром; изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением; синдром Альпорта; гломерулярные поражения при заболеваниях соединительной ткани; при других болезнях; острый (постстрептококковый гломерулонефрит, острый постинфекционный гломерулонефрит, гломерулонефрит неуточненный, хронический; IgA-нефропатия).
	2.1.1. Индикаторы риска: — наличие признаков острого повреждения почек в дебюте; — дебют с изолированного мочевого синдрома; — наличие артериальной гипертензии; — признаки инфекции в дебюте и персистирование инфекций в дальнейшем
	2.2. Нефротический синдром
	2.2.1. Индикаторы риска: — развитие у ребенка первых 3 лет жизни, начиная с рождения; — ранний рецидив и частые рецидивы на 1–2-м году заболевания; — дебют в виде изолированной протеинурии; — наличие гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек в дебюте; — ранняя кортикостероидрезистентность; — персистирующая активность патологического процесса; — присоединение частых вирусных инфекций; цитомегаловирусной и других персистирующих инфекций, коронавирусная инфекция; — наличие тубулоинтерстициального компонента при биопсии почек
	2.3. Вторичные гломерулонефриты: «волчаночный», «пурпурный».
	2.3.1. Индикаторы риска: — дебют нефрита в раннем и подростковом возрасте; — наличие в дебюте клиники острого повреждения почек; — наличие в дебюте нефротического синдрома; — наличие в дебюте артериальной гипертензии; — высокие показатели иммунологической активности

фактор риска, который имеет менее благоприятный прогноз [24].

Неадекватное лечение первого эпизода нефротического синдрома — также модифицируемый фактор риска [25, 26]. Т. Yamaguchi и соавт. (2021) [27] ранее выяснили, что у детей с идиопатическим нефротическим синдромом количество бактерий, продуцирующих бутират в кишечнике, снижено, и это потенциальная причина аномалии регуляторных Т-клеток. Авторы предположили, что введение бактерий, продуцирующих бутират во время ремиссии, может снизить частоту рецидивов и, следовательно, замедлить прогрессирование заболевания. Данное предположение проверили на двух группах детей с идиопатическим нефротическим синдромом (20 пациентов, средний возраст 5,3 года), используя пероральное введение 3 г *Clostridium butyricum*, и подтвердили, что бактерии, продуцирующие бутират, дают ожидаемый эффект [27].

Имеют значение и организационные меры, способствующие продолжительной ремиссии. Собственный опыт показывает, что создание регионального регистра детей с нефротическим синдромом, гормона чувствительного с рецидивирующим течением, способствовало повышению качества диспансеризации детей в поликлиниках. Ежеквартальный контроль за применением бесплатного дорогостоящего лечения (циклопорин А, микофенолата мофетил)

пациентами позволял лучше оценивать активность процесса, появление или усиление протеинурии, осложнений. Это способствовало продлению ремиссии.

Гломерулярная патология и биомаркеры

Для диагностики начальной стадии повреждения почек, как правило, обратимых, предлагаются маркеры ключевых этапов развития острого повреждения почек, когда еще не повышено содержание креатинина в сыворотке крови и не выражена альбуминурия. В частности, цистатин С отражает повреждение гломерулярного аппарата почки [28]. Повышение уровня цистатина С у пациентов без клинических проявлений хронической болезни почек свидетельствует о наличии поражения почек. У 30 наблюдаемых нами пациентов с рецидивирующим нефротическим синдромом при определении цистатина С в сыворотке крови выход значений этого показателя за пределы максимальных референсных для возраста выявлен у 61,6%. Это служило основанием считать, что у детей имеется повреждение почек и необходимо проводить нефропротекцию [29]. Другие маркеры развития острого повреждения почек: молекула повреждения почек 1-го типа (KIM-1), фактор роста эндотелия, индуцируемый гипоксией фактор 1-го типа (HIF-1), фактор воспаления интерлейкин-18, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) [30]. Использо-

ние определения моноцитарного хемотаксического протеина-1, а также интерлейкина-18 в крови и моче для выявления хронической болезни почек у детей проведено нами ранее при врожденных обструктивных уropатиях [31]. Диагностическое значение экскреции с мочой биомаркеров морфологического повреждения почек при первичных гломерулопатиях выявлено Е.С. Сагановой и соавт. [32]. При нефротическом синдроме идут поиски биомаркеров для более раннего определения реакции пациента на кортикостероиды [33–35]. В обзоре, посвященном «волчаночному» нефриту, в качестве потенциальных биомаркеров мочи рассматривают хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, индуктор апоптоза, подобный фактору некроза опухоли, и молекулу-1 адгезии сосудистых клеток. В публикациях последних лет приводятся описания современных биомаркеров, применяемых в нефрологической практике [23, 36]. Давно известна зависимость прогрессирования гломерулярного заболевания от состояния тубулоинтерстициальной ткани почек [37]. Подобную зависимость подчеркнули Т. Oda и N. Yoshizawa (2021) [38] как возможную причину прогрессирующего постинфекционного гломерулонефрита. Авторы приводят данные об увеличении числа интерстициальных альфа-актигладких мышц (альфа-SMA)-положительных клеток, которые являются миофибробластами и хорошим маркером прогрессирования заболевания при различных типах гломерулонефрита, включая IgA-нефропатию, мембранозную и диабетическую нефропатии [38]. Наличие артериальной гипертензии, сохраняющаяся протеинурия — клинические маркеры повреждения почек [23].

Профилактика прогрессирования заболевания с учетом ранних факторов риска прогрессии

В публикациях, посвященных данной проблеме, используется несколько понятий и терминов: первичная, вторичная и третичная профилактика хронической болезни почек (последняя в данном сообщении не рассматривается). Обсуждаются нефропротекция, ренопротекция — эти понятия — синонимы.

Первичная профилактика направлена на возможное устранение модифицируемых факторов, в частности на антенатально выявленный врожденный гидронефроз. Так, только за период с 2016 и по 2020 г. в отделении детской урологии Самарской областной больницы им. В.Д. Середавина прооперированы 147 детей с врожденным гидронефрозом, из них 85% детей младше 6 мес. Полное выздоровление отмечено в 98–99% случаев. С.Н. Зоркин и соавт. (2022) [39], оперируя различные варианты пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей, учитывает различные прогностические факторы (степень рефлюкса, отношение размера мочеточника в дистальном отделе к расстоянию поясничных позвонков, пол, возраст, антенатальный гидронефроз и др.). Есть возможности

устранения тех вариантов пузырно-мочеточникового рефлюкса, которые способствуют развитию уропатического пиелонефрита и дополнительно осложняют лечение в случае сочетания с гломерулонефритом [39]. Необходимо провести санацию организма ребенка при обнаружении носительства пиогенных штаммов стрептококка [40]. Описано бремя болезней, вызванных этим возбудителем, от фарингита и кожных инфекций до постинфекционного гломерулонефрита и тяжелой ревматической болезни сердца [41].

Внимание всего мира привлечено к глобальной проблеме экологии — изменению климата. Глобальное потепление рассматривается как важный фактор риска, способный вызывать острое и хроническое повреждения почек (нарушение водно-электролитного обмена, особенно в жарких странах и преимущественно у бедного населения). Повышение температуры окружающей среды в сочетании с «болезнями» образа жизни оказывают прямое действие на процессы, которые способствуют прогрессированию болезни почек, включая нарушение функций и целостности митохондрий — центральное звено в патогенезе метаболических и почечных заболеваний [42]. В России существует Федеральная научно-техническая программа в области экологического развития Российской Федерации и климатических изменений на 2021–2030 гг. [43].

У взрослых пациентов основные факторы риска модифицируемы и могут быть предотвращены при реализации программы лечения «бремя болезни образа жизни» [42, 44]. В ней рекомендован контроль прежде всего в отношении ожирения, гиперлипидемии. Следует использовать эти возможности и в отношении детей с отягощенной семейной подверженностью обменной патологии, а именно, изменить характер поведенческих привычек в питании. Ожирение и хроническая болезнь почек рассматриваются в тесной взаимосвязи у взрослых пациентов и у детей [45].

Основная цель вторичной профилактики — обучение пациентов и их родителей и нефропротекция

Образовательная составляющая начинается с момента поступления ребенка в клинику и продолжается на амбулаторном этапе. В процесс включается система: пациент и его семья — нефролог — педиатр — общество. В последнее десятилетие информационное общение происходит в основном на платформах в социальных сетях. Особенности успешной нефропротекции — междисциплинарный подход. Помимо нефролога и педиатра, в выработке рекомендаций должны принимать участие генетик, аллерголог, иммунолог и иные специалисты. Для удовлетворения социальных потребностей пациента необходимо включение социального компонента [46].

Далее рекомендуются медикаментозные препараты с доказанной способностью снижать скорость падения функций почек: блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В качестве антипротеинурической терапии показаны курсы дипиридамола. Роль нефропротекции у детей с частыми респираторными инфекциями опосредованно выполняют противовирусная профилактика и лечение индукторами интерферона или интерферона-альфа-2b. При аллергических сопутствующих заболеваниях важно выполнять рекомендации аллерголога, при необходимости и иных специалистов, что опосредованно служит интересам нефропротекции. Далее рекомендуются препараты кальция, витамина D. Расширение спектра препаратов, опосредованно препятствующих рецидивам и прогрессированию болезни, пересекается с симптоматической терапией.

Для обеспечения преемственности в осуществлении нефропротекции необходима двусторонняя связь с поликлиникой. Из-за дефицита нефрологов большая нагрузка падает на педиатров, которые нуждаются в обучении основам нефрологии и стратегии нефропротекции. По наблюдениям С. Robinson и соавт. [47], дети, перенесшие острое повреждение почек, после выписки из лечебного учреждения только в 1/5 случаев наблюдаются нефрологами. В России не только в федеральных центрах, но и в регионах, например в Самарской области, дети, перенесшие острое повреждение почек, гемолитико-уремический синдром, включаются в группу риска формирования хронической болезни почек и наблюдаются у нефролога детского Областного уронефрологического центра столько, сколько необходимо.

Достижения в информационных коммуникациях оказывают влияние и на медицинскую образовательную практику [48, 49]. В высшем медицинском образовании обозначились точки роста: образовательные проекты для сертифицированных нефрологов, междисциплинарность в обучении, знакомство со смежными областями нефрологии [50].

Заключение

К универсальным факторам риска развития хронической болезни почек относятся генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, социальные факторы. Другие факторы риска: критические состояния с развитием острого повреждения почек в перинатальном периоде, врожденные аномалии почек; персистирующие инфекции, носительство пиогенных форм стрептококка; аллергические состояния у ребенка и членов его семьи; отягощенность семейного анамнеза по обменной патологии, наличие ожирения, системных заболеваний (системная красная волчанка, болезнь Шенлейна–Геноха) у ребенка; дебют с острого повреждения почек и изолированного мочевого синдрома; ранний возраст ребенка. Часть модифицируемых факторов риска ранней прогрессии связана с первичной нозологией заболевания. Для успешного продвижения в будущее необходимо улучшать практику предупреждения прогрессирования хронической болезни почек. На фоне внедрения современных молекулярных методов диагностики и прогноза следует учитывать как универсальные факторы риска, так и специфические, связанные с определенной нозологией. Это дает шанс на применение пациенториентированной тактики по замедлению прогрессии развившегося заболевания почек.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Amanullah F., Malik A.A., Zaidi Z. Chronic kidney disease causes and outcomes in children: Perspective from a LMIC setting. *PLoS One* 2022; 17(6): 1–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0269632
2. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017; 389(10075): 1238–1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
3. Agarwal A. Nephrology-Taking the Lead. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16(7): 1113–1116. DOI: 10.2215/CJN.20061220
4. Hall Y.N. Social Determinants of Health: Addressing Unmet Needs in Nephrology. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(4): 582–591. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.016
5. Long D.A., Fink E.L. Transitions from short to long-term outcomes in pediatric critical care: considerations for clinical practice. *Transl Pediatr* 2021; 10(10): 2858–2874. DOI: 10.21037/tp-21-61
6. Coleman C., Tambay Perez A., Selewski D.T., Steflak H.J. Neonatal Acute Kidney Injury. *Front Pediatr* 2022; 10: 842544. DOI: 10.3389/fped.2022.842544
7. Chen C.C., Yu T., Chou H.H., Chiou Y.Y., Kuo P.L. Premature birth carries a higher risk of nephrotic syndrome: a cohort study. *Sci Rep* 2021; 11(1): 20639. DOI: 10.1038/s41598-021-00164-2
8. Rodriguez M.M. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol* 2014; 33(5–6): 293–320. DOI: 10.3109/15513815.2014.959678
9. Ye M., Wang C., Li L., Zhao Q., Peng Y., Liu H. The influences of α -hemolytic Streptococcus on class switching and complement activation of human tonsillar cells in IgA nephropathy. *Immunol Res* 2022; 70(1): 86–96. DOI: 10.1007/s12026-021-09223-2
10. Pekuz S., Soysal A., Akkoc G., Atıcı S., Yakut N., Gelmez G.A. et al. Prevalence of Nasopharyngeal Carriage, Serotype Distribution, and Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae among Children with Chronic Diseases. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72(1): 7–13. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.410
11. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: Левша, 2008; 600 [Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical Pediatric Nephrology. Sankt-Peterburg: Levsha, 2008; 600. (in Russ.)]
12. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(6): 29–44. [Ignatova M.S.,

- Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(6): 29–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–29–44
13. Седашкина О.А., Куликова Н.И., Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В. Молекулярно-генетические аспекты прогрессирования хронической болезни почек у детей (обзор литературы). *Успехи современного естествознания* 2015; 9(1): 81–83. [Sedashkina O.A., Kulikova N.I., Makovetskaja G.A., Pechkurov D.V. Molecular genetic aspects of progression of chronic renal disease at children (Review). *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya* 2015; 9(1): 81–83. (in Russ.)]
14. Седашкина О.А., Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2015; 7(92): 72–77. [Sedashkina O.A., Makovetskaja G.A., Pechkurov D.V. Role of some genetic factors in chronic kidney disease progressing in children. *Prakticheskaya mediysina* 2015; 7(92): 72–77. (in Russ.)]
15. Юрueva Э.А., Длин В.В. Руководство по клинико-лабораторной диагностике заболеваний почек у детей. Москва: Оверлей, 2020; 244. [Jur'eva Je.A., Dlin V.V. Guidelines for clinical and laboratory diagnostics of kidney diseases in children. Moscow: Overlej, 2020; 244. (in Russ.)]
16. Yilmaz B., Ozkaya O., Islek I. Nephrotic syndrome following hepatitis B vaccination: A 17-year follow-up. *North Clin Istanbul* 2021; 8(2): 196–198. DOI: 10.14744/nci.2019.13281
17. Nakazawa T., Uchimura Y., Hirai H., Togashi Y., Oyama A., Inaba A. et al. New-onset pediatric nephrotic syndrome following Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 vaccination: a case report and literature review. *CEN Case Rep* 2022; 11(2): 242–246. DOI: 10.1007/s13730–021–00656–0
18. Леонидова Г.В., Басова Е.А. Неравенство возможностей: фактор «родительской базы» (на материалах социологического опроса населения СЗФО) Проблемы развития территории 2020; 1(105): 7–21. [Leonidova G.V., Basova E.A. Inequality of opportunities: the factor of "parents' base" (case study of a sociological survey of the population of the Northwestern Federal District). *Problemy razvitiya territorii* 2020; 1(105): 7–21. (in Russ.)] DOI: 10.15838/ptd.2020.1.105.1
19. Krissberg J.R., Sutherland S.M., Chamberlain L.J., Wise P.H. Policy in pediatric nephrology: successes, failures, and the impact on disparities. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(8): 2177–2188. DOI: 10.1007/s00467–020–04755–5
20. Orantes-Navarro C.M., Almaguer-López M.M., Alonso-Galbán P., Díaz-Amaya M., Hernández S., Herrera-Valdés R. et al. The Chronic Kidney Disease Epidemic in El Salvador: A Cross-Sectional Study. *MEDICC Rev* 2019; 21(2–3): 29–37. DOI: 10.37757/MR2019.V21.N2–3.7
21. James M.T., Bhatt M., Pannu N., Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(4): 193–205. DOI: 10.1038/s41581–019–0247–z
22. Calderon-Margalit R., Golan E., Twig G., Leiba A., Tzur D., Afek A. et al. History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 428–438. DOI: 10.1056/NEJMoa1700993
23. Şafak S., Çahşkan Y. Primary Glomerular Diseases and Novel Biomarkers. *Turk J Nephrol* 2022; 31(2): 93–102. DOI: 10.5152/turkjnephrol.2022.21253
24. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Борисова О.В., Бариннов В.Н., Седашкина О.А., Баранникова Е.А. Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(6): 108–115. [Makovetskaja G.A., Mazur L.I., Borisova O.V., Barinov V.N., Sedashkina O.A., Barannikova E.A. Lupus Nephritis in Pediatric Practice: 20-Year Experience in Care. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 65(6): 108–115. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–108–115
25. Mishra K., Kanval C.K., Cadjan C.V., Bxaskar B., Pat B. Predictors of poor outcome in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Nephrologia* 2018; 38(4): 420–424. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.11.022
26. Goley M., Douillard A., Nagot N., Fila M., Ichay L., Dalla Valey F. et al. Syndrome nephrotique idiopathique corticodépendant de l'enfant: facteurs predictifs de recours a un traitement immunosuppresseur [Childhood steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: Predictive factors for the need of immunosuppressive treatment]. *Arch Pediatr* 2017; 24(11): 1096–1102. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.08.013
27. Yamaguchi T., Tsuji S., Akagawa S., Akagawa Y., Kino J., Yamanoouchi S. et al. Clinical Significance of Probiotics for Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Nutrients* 2021; 13(2): 365. DOI: 10.3390/nu13020365
28. Levey A.S., Tigan S.M., Powe N.R., Coresh J., Inker L.A. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(8): 1203–1212. DOI: 10.2215/CJN.12791019
29. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Куликова Н.И., Бариннов В.Н., Терехин С.С. Опыт работы Самарского областного детского уронефрологического центра. *Педиатрия* 2016; 95(5): 76–81. [Makovetskaja G.A., Mazur L.I., Balashova E.A., Kulikova N.I., Barinov V.N., Terehin S.S. Samara Regional Pediatric Uronephrology Center Working Experience. *Pediatriya* 2016; 95(5): 76–81. (in Russ.)]
30. Морозова О.Л., Ростовская В.В., Мальцева Л.Д., Морозова Н.С., Бадаева А.В., Макарова В.Д. и др. Диагностика острого повреждения почек с позиций молекулярной медицины. *Педиатрия* 2019; 98 (5):128–135. [Morozova O.L., Rostovskaja V.V., Mal'tseva L.D., Morozova N.S., Badaeva A.V., Makarova V.D. et al. Diagnosis of Acute Kidney Damage From the Perspective of Molecular Medicine. *Pediatriya* 2019; 98 (5):128–135. (in Russ.)]
31. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Терехин С.С. Врожденные обструктивные уропатии у детей: нефропротективная стратегия. *Педиатрия. Журналим. Г.Н. Сперанского* 2017; 96(5): 38–43. [Makovetskaja G.A., Mazur L.I., Balashova E.A., Terehin S.S. Congenital Obstructive Uropathy in Children: Nephroprotective Strategy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2017; 96(5): 38–43. (in Russ.)]
32. Саганова Е.С., Зубина И.М., Богданова Е.О., Галкина О.В., Сиповский В.Г., Смирнов А.В. Диагностическое значение экскреции биомаркеров в оценке морфологических повреждений при первичных гломерулопатиях. *Терапевтический архив* 2021; 93 (6): 699–705. [Saganova E.S., Zubina I.M., Bogdanova E.O., Galkina O.V., Sipovskij V.G., Smirnov A.V. Diagnostic value of urinary biomarkers excretion in estimation of morphological lesions in patients with primary glomerulopathies. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93 (6): 699–705. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200850
33. Ahmed H.M., Morgan D.S., Doudar N.A., Naguib M.S. High Serum Endothelin-1 Level is Associated with Poor Response to Steroid Therapy in Childhood-Onset Nephrotic Syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019; 30(4): 769–774. DOI: 10.4103/1319–2442.265451
34. Chashmniyam S., Kalantari S., Nafar M., Boroumandnia N. The metabolomics signature associated with responsiveness to steroid therapy in focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Rev Invest Clin* 2019; 71(2): 106–115. DOI: 10.24875/RIC.18002668
35. Suresh C.P., Saha A., Kaur M., Kumar R., Dubey N.K., Basak T. et al. Differentially expressed urinary biomarkers in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(2): 273–283. DOI: 10.1007/s10157–015–1162–7
36. Печкуров Д.В., Полканова В.А., Воронина Е.Н., Поречкова Г.Ю. Ранняя диагностика хронической болезни

- почек у детей и нефропротекция. Практическая медицина 2022; 20(1): 12–20. [Pechkurov D.V., Polkanova V.A., Voronina E.N., Poreckova G.Yu. Early diagnosis of chronic kidney disease in children: problems and solutions. *Prakticheskaya meditsina* 2022; 20(1): 12–20. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2022–1–14–20
37. Шулуто Б.И., Зус Б.А. Гломерулонефрит сегодня. *Арх Патол* 1987; 49(1): 79–82. [Shulutko B.I., Zus B.A. Glomerulonephritis today. *Arkhiv patologii* 1987; 49(1): 79–82. (in Russ.)]
 38. Oda T., Yoshizawa N. Factors Affecting the Progression of Infection-Related Glomerulonephritis to Chronic Kidney Disease. 2021; 22(2): 905. DOI: 10.3390/ijms22020905
 39. Зоркин С.Н., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Борисова С.А., Карпачев С.А., Шахновский Д.С. и др. Предикторы эффективности лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101(2): 92–95. [Zorkin S.N., Gurskaja A.S., Bajazitov R.R., Borisova S.A., Karpachev S.A., Shahnovskij D.S. et al. Predictors for successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children. *Pediatrîna im. G.N. Speranskogo* 2022; 101(2): 92–95. (in Russ.)]
 40. Sims Sanyahumbi A., Colquhoun S., Wyber R., Carapetis J.R. Global Disease Burden of Group A Streptococcus. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333415/> / Ссылка активна на 4.01.2023.
 41. Kanwal S., Vaitla P. Streptococcus Pyogenes [Updated 2022 Aug 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554528/> / Ссылка активна на 14.04.2023.
 42. Stenvinkel P., Shiels P.G., Painer J., Miranda J.J., Natterson-Horowitz B., Johnson R.J. A planetary health perspective for kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98(2): 261–265. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.024
 43. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.02.2022 № 133 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы в области экологическо-
 - го развития Российской Федерации и климатических изменений на 2021–2030 годы». [Governmental decree of the Russian Federation of 08.02.2022 No. 133 «On the assessment of the Federal Scientific-Technological Program in the sphere of environmental development of the Russian Federation and climate changes on 2021–2030» (in Russ.)] <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202202140015/> / Ссылка активна на 23.01.2023
 44. Kibria G.M.A., Crispin R. Prevalence and trends of chronic kidney disease and its risk factors among US adults: An analysis of NHANES 2003–18. *Prev Med Rep* 2020; 1(20): 101193. DOI: 10.1016/j.pmedr.2020.101193
 45. Rodig N.M., Roem J., Schneider M.F., Seo-Mayer P.W., Reidy K.J., Kaskel F.J. et al. Longitudinal outcomes of body mass index in overweight and obese children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(7): 1851–1860. DOI: 10.1007/s00467–020–04907–7
 46. Hall Y.N. Social Determinants of Health: Addressing Unmet Needs in Nephrology. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(4): 582–591. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.016
 47. Robinson C., Hessey E., Nunes S., Dorais M., Chanchlani R., Lacroix J. et al. Acute kidney injury in the pediatric intensive care unit: outpatient follow-up. *Pediatr Res* 2022; 91(1): 209–217. DOI: 10.1038/s41390–021–01414–9
 48. Montinaro V., Gallieni M., Montinaro A., Rella F., Coppari E., Miliani R. et al. [Social media for continuing education in nephrology. Myth or reality?]. *G Ital Nefrol* 2021; 38(4): 2021–vol4.
 49. Pandya A., Elrggal M.E., Jhaveri K.D. Use of Semiprivate Smartphone Communication Applications in Nephrology Education. *Semin Nephrol* 2020; 40(3): 303–308. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.04.010
 50. Raff A.C. Great nephrologists begin with great teachers: update on the nephrology curriculum. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(2): 215–222. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000676

Поступила: 02.02.23

Received on: 2023.02.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Гемофилия у детей — современные парадигмы лечения и профилактики

К.И. Григорьев, Л.А. Харитоновна, Т.Г. Плахута

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

Hemophilia in children — modern paradigms for treatment and prevention

K.I. Grigoriev, L.A. Kharitonova, T.G. Plakhuta

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

17 апреля отмечается Всемирный день гемофилии. Дата приурочена ко дню рождения Фрэнка Шнайбеля — основателя Всемирной федерации гемофилии. И в этот день и в другие дни медицинская общественность призвана привлекать внимание к проблемам людей, страдающих нарушениями свертываемости крови — одной из центральных в гематологии. Гемофилия, хотя и относится к наиболее распространенным генетически детерминированным нарушениям свертывания крови, считается редким (орфанным) заболеванием. Болезнь манифестирует в раннем детском возрасте, имеет клинически два наиболее распространенных варианта заболевания: гемофилия А и гемофилия В. Диагностика требует обязательного генетического подтверждения либо лабораторного подтверждения снижения концентрации фактора VIII для гемофилии А и фактора IX для гемофилии В. Внедрение в последние годы в практику отечественных рекомбинантных факторов свертывания позволило в значительной степени оптимизировать заместительную терапию у больных гемофилией детей, а в условиях нарастающих западных санкций обеспечить детей России необходимыми средствами urgentной помощи и профилактики, не уступающими лучшим зарубежным аналогам. Новые принципы терапии, радикально меняющие тактику ведения, включают нефакторные препараты и варианты генной терапии как для гемофилии А, так и для гемофилии В.

Ключевые слова: дети, гемофилия, ингибитор, заместительная терапия, нефакторные препараты.

Для цитирования: Григорьев К.И., Харитоновна Л.А., Плахута Т.Г. Гемофилия у детей — современные парадигмы лечения и профилактики. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 107–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-107-116

April 17 marks World Hemophilia Day. The date is dedicated to the birthday of Frank Schnabel, the founder of the World Federation of Hemophilia. And on this day and on other days, the medical community is called upon to draw attention to the problems of people suffering from blood clotting disorders — one of the central ones in hematology. Hemophilia, although one of the most common genetically determined blood coagulation disorders, is considered a RARE (orphan) disease. The disease manifests itself in early childhood, clinically has two of the most common variants of the disease: hemophilia A and hemophilia B. Diagnosis requires mandatory laboratory confirmation of the genetic absence or decrease in the concentration of FVIII for hemophilia A and FIX for hemophilia B. In recent years, the introduction of domestic recombinant coagulation factors into practice has made it possible to significantly optimize replacement therapy in children with hemophilia, and in the context of increasing Western sanctions, to ensure children of Russia with the necessary means of urgent care and prevention, which are not inferior to the best foreign analogues. New therapy principles that are actually changing the principles of treatment include non-factor drugs and gene therapy options for both hemophilia A and hemophilia B.

Key words: children, hemophilia, inhibitor, replacement therapy, non-factor drugs.

For citation: Grigoriev K.I., Kharitonova L.A., Plakhuta T.G. Hemophilia in children — modern paradigms for treatment and prevention. Ros Vestn Perinatol i Piatr 2023; 68:(3): 107–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-107-116

Открытие в 1939 г. антигемофильного глобулина, названного впоследствии фактором свертывания VIII (FVIII), привело к осознанию необходимости заместительной терапии при гемофилии. За этим открытием последовала эволюция методов

терапии дефицита FVIII: от введения цельной крови или плазмы до использования современных рекомбинантных препаратов FVIII пролонгированного действия. Наличие новых препаратов для лечения гемофилии А и ее ингибиторной формы требуют четкой клинической оценки состояния пациента, применения индивидуализированного подхода к выбору терапии и ее коррекции, мониторингирования эффективности и безопасности терапии. Тем не менее потребности пациентов растут, более 90% взрослых пациентов по-прежнему хотели бы улучшить качество жизни. Улучшение качества жизни достигается уменьшением частоты введения препаратов на фоне более качественной лабораторной оценки состояния гемостаза.

Все это обуславливает активное участие добровольцев в испытаниях принципиально новых препаратов. Появление методов нефакторной терапии и развитие генной инженерии ставят перед медиками закономерный вопрос: каковы перспективы класси-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4546-1092

e-mail: k-i-grigoriev@yandex.ru

Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427

Плахута Тамара Григорьевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1

ческого лечения гемофилии с применением концентратов факторов? Особенно это касается пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, для которых улучшение результатов лечения возможно только при полной эрадикации ингибиторов [1].

Эпидемиология

Распространенность гемофилии составляет 6–15 на 100 тыс. детского населения. Более 80% всех случаев гемофилии — это вид заболевания типа А, который признается «классической гемофилией». На гемофилию типа В приходится почти 20% всех случаев заболевания. Ранее выделяли также гемофилию типа С (болезнь Розенталя), обусловленную дефицитом XI фактора свертывания. Так как этот вариант существенно отличается от типов А и В по клиническим проявлениям и патофизиологии, он выделен в отдельную нозологию и в настоящее время не считается вариантом гемофилии.

Генетика

Гены, кодирующие факторы свертывания VIII и IX, локализованы в дистальной части q-плеча X-хромосомы. Гены расположены очень близко. Для FVIII это область, условно называемая Xq28, а для FIX — это участок Xq27.1–27.2. Сочетанная гемофилия или первичное снижение активности FVIII и FIX встречается исключительно редко. Ген FVIII был открыт в 1984 г., что позволило создать концентрат на основе молекулярных технологий. Концентрат рекомбинантного FVIII стал доступен с 1992 г., концентрат FIX — с 1998 г. Показано, что при мутациях в легкой цепи риск развития ингибиторной формы в 2 раза выше, чем при мутациях в тяжелой цепи FVIII [2].

Гемофилией болеют мальчики, хотя есть данные и о гемофилии у девочек, родившихся в семьях, где мама — носитель гена гемофилии, а папа болен гемофилией. Гемофилия А и В наследуется по рецессивному типу. Носителями патологического гена/кондукторами служат дочери больного гемофилией, вероятность рождения у них больного ребенка (сына) составляет 25%. Т.С. Бескоровая и соавт. [3] в 2018 г. представили результаты молекулярно-генетического обследования девочки с клиническими признаками гемофилии А средней тяжести — это первое в России описание молекулярных причин гемофилии у пациентки женского пола. Спорадически встречаются врожденные формы заболевания, при которых у больных детей отягощенная наследственность отсутствует.

Приобретенная гемофилия — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением ингибитора фактора свертывания VIII, выявляется с частотой от 1 до 1,5 случая на 1 млн населения в год среди больных, включенных в регистр EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry): опухолевые забо-

левания (солидные опухоли, болезни системы крови), моноклональная гаммапатия неясного генеза, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром и др.). Ингибиторная гемофилия может быть ассоциирована с беременностью, приемом лекарственных препаратов, с инфекциями, кожными заболеваниями [4].

Патофизиология гемофилии

Факторы свертывания VIII и IX формируют комплекс с фосфолипидами и кальцием, активирующим фактор X (FX). *In vitro* FX активируется комплексом FVIII и FIX или тканевым фактором и фактором VII (FVII). *In vivo* комплекс тканевого фактора и FVII активируют FIX, запуская процесс свертывания [5]. Снижение в крови концентрации FVIII и FIX нарушает I фазу свертывания крови. Кровотечения у больных гемофилией носят отсроченный характер и развиваются обычно через 1–4 ч после травмы. Это обусловлено сохранностью функций адгезии и агрегации тромбоцитов, обеспечивающих временный гемостаз за счет образования тромбоцитарной пробки.

Молекулярная структура факторов свертывания VIII и IX расшифрована. Так, FVIII состоит из легкой цепи, включающей домены A3-C1-C2, и тяжелой цепи, включающей домены A1-A2-B. Мутации в генах, кодирующих FVIII и FIX, приводят либо к дефициту этих факторов, либо к нарушению их функций, формируется соответственно либо гемофилия А, либо гемофилия В.

При тяжелой форме гемофилии у 5–10% больных в результате заместительной терапии развивается так называемая ингибиторная форма. Ингибиторы — это высокоспецифичные антитела, относящиеся к IgG4.

Клиническая картина

Основными признаками гемофилии А и В, которые мало чем отличаются, служат кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травм. У новорожденных детей проявлениями гемофилии служат длительное кровотечение из пупочной ранки, подкожные гематомы, кефалогематомы. У детей первого года жизни кровотечения могут быть связаны с прорезыванием зубов, операциями. Острые края молочных зубов могут стать причиной прикусывания языка, губ, щек и кровотечений из слизистых оболочек полости рта. Однако в грудном возрасте гемофилия манифестирует редко в связи с тем, что в материнском молоке содержится достаточное количество тромбокиназы — активного фермента, способного улучшать структуру кровяного сгустка.

Риск посттравматических кровотечений возрастает во второй половине первого или начале второго года жизни, когда ребенок с врожденным дефицитом свертывающих факторов крови начинает вставать

и ходить. Родителей начинают волновать множественные «синяки» после травм/без видимых травм, длительные кровотечения после взятия крови на анализ, из уздечки языка при плаче, при экстракции зубов, гематомы на месте внутримышечных и внутривенных инъекций.

Для детей старше года характерны массивные кровоизлияния в кожу (экхимозы); подкожную клетчатку (гематомы) и суставы (гемартрозы), преимущественно крупные — коленные, локтевые, голеностопные, плечевые; носовые кровотечения. Кровотечения возникают при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек. При гемартрозе на фоне резких болей отмечается нарушение подвижности в суставе. Пострадавший сустав увеличен в объеме, кожа над ним становится теплой на ощупь. Однократное кровоизлияние в сустав располагает к повторным кровоизлияниям в этот же сустав из-за воспалительного процесса. Создаются условия развития гемофилической артропатии (хронический синовит), характеризующейся, помимо болевого синдрома, потерей диапазона движений и мышечной атрофией, значительным снижением качества жизни. Обширные гематомы, в том числе внутрибрюшные, могут приводить к компрессии окружающих тканей, нарушая функции внутренних органов и костей (костная псевдоопухоль).

Все дети с гемофилией входят в группу риска развития парентеральных инфекций: вирусные гепатиты В, С и D, ВИЧ-инфекция и др.

Диагностика

В диагностике гемофилии имеют значение данные анамнеза, в том числе наследственного, тщательно собранные признаки геморрагического синдрома, но центральное место принадлежит определению в крови концентрации факторов VIII и IX. Диагностические критерии гемофилии следующие.

- Гематомный тип кровоточивости отсроченного характера.
- Отягощенная наследственность (исключение — формы, обусловленные спорадическими мутациями).
- Андротропизм — болеют только мальчики.
- Удлинение времени свертывания крови по Ли-Уайту и Сухареву при нормальной продолжительности кровотечения по Айви.
- Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) >55–60 с.
- Снижение активности FVIII и FIX <50% нормы.
- Положительные результаты ДНК-диагностики/наличие мутаций генов, кодирующих факторы свертывания VIII и IX.

Для диагностики ингибиторной формы гемофилии определяют активность специфического ингибитора сниженного фактора, обычно по методу Бетезда в модификации Ниймеген. Осложнение классифицируют в зависимости от наличия и активности

ингибитора: неосложненная гемофилия (ингибитор менее 0,6 единиц Бетезда), ингибиторная гемофилия — низко реагирующий ингибитор (до 5 единиц Бетезда) и высоко реагирующий ингибитор (выше 5 единиц Бетезда). По показаниям проводят следующие исследования: ультразвуковое исследование пострадавшего сустава, органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства; магнитно-резонансная томография сустава, мягких тканей, головного мозга; рентгенография сустава; компьютерная томография органов грудной клетки, головного мозга и др.

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами геморрагических диатезов: болезнью фон Виллебранда, тромбастенией Глянцманна, тромбоцитопенической пурпурой. При недостаточной активности фактора фон Виллебранда наблюдаются самые длительные кровотечения, у больных страдают все три звена гемостаза. В этом случае нарушается адгезия тромбоцитов на коллагене IV и снижается содержание в плазме FVIII, так как фактор фон Виллебранда препятствует его протеолизу.

Аntenatalная диагностика. С помощью методов непрямого и прямого анализов генов в настоящее время в большинстве случаев возможно провести антенатальную диагностику в I триместре беременности. Для анализа ДНК материал забирают с помощью биопсии хориона на 10–12-й неделе беременности или путем амниоцентеза после 15-й недели беременности. Ценность метода — ранний диагноз.

Доимплантационная диагностика. При экстракорпоральном оплодотворении возможно безопасное для дальнейшего развития плода изъятие одной клетки из каждого восьмиклеточного эмбриона для диагностики пола плода и наличия патологических генов, в том числе генов гемофилии. В матку затем помещают неповрежденный эмбрион.

Лечение

Основу лечения неосложненных ингибитором форм гемофилии составляет заместительная терапия концентратами отсутствующего фактора для достижения адекватного гемостаза. Разработка и внедрение концентратов позволили добиться существенного прогресса в улучшении качества жизни больных гемофилией, замедлить прогресс артропатий и снизить количество фатальных кровотечений [6].

Выбор концентратов для купирования кровотечений при гемофилии достаточно большой: плазменные, рекомбинантные, концентраты фактора VIII, включая с длительным периодом полувыведения. Их вводят внутривенно. Существенно повышает эффективность заместительной/гемостатической терапии использование систем постоянного венозного доступа типа «порт» для обеспечения адекватного сосудистого доступа, в том числе у детей младшего возраста с тяжелым течением гемофилии. После имплантации

системы постоянного венозного доступа и перевода на оптимальный режим терапии отмечено статистически значимое снижение количества кровотечений, потребовавших дополнительного лечения, за год ($p < 0,001$) [7].

На практике используют очищенные, вирусиноктивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (концентрат FVIII, концентрат FIX, концентрат FVIII + фактор фон Виллебранда, антиингибиторный коагулянтный комплекс) или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (Октоког альфа, Мороктоког альфа, Нонаког альфа, Эптаког альфа [активированный], Симоктоког альфа, Туроктоког альфа). Серьезных оснований для предпочтения одного или другого препарата нет, в частности содержащих или не содержащих фактор фон Виллебранда или рекомбинантные факторы свертывания. Предпочтение отдают препарату, который лучше переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические показатели, удобен в использовании, исходя из конкретных условий. Любая смена препаратов FVIII и FIX от разных торговых фирм увеличивает риск появления ингибитора, в связи с чем предпочтительны условия для постоянного длительного (в течение многих лет) применения конкретного препарата по индивидуальному принципу.

В последние годы разработаны, апробированы и внедрены в практику отечественные рекомбинантные факторы свертывания — мороктоког альфа (BDDrFVIII), нонаког альфа (rFIX) и эптаког альфа (активированный) (rFVIIa), что позволило в значительной степени оптимизировать заместительную терапию у больных гемофилией детей, ликвидировать перманентно существовавший дефицит жизненно необходимых лекарств. В условиях нарастающих западных санкций дети в РФ, больные гемофилией, получили необходимые средства ургентной помощи, а также профилактики, не уступающие лучшим зарубежным аналогам.

Синтез фармсубстанций для лечения гемофилии А и В, а также ингибиторной гемофилии соответствует самым высоким требованиям, а разработка препаратов для лечения гемофилии включала последовательно доклиническую и клиническую оценку разрабатываемых молекул. Клинические исследования препаратов факторов свертывания VIII и IX включали поэтапный подход, при котором сначала проводятся наблюдения у взрослых, а затем с учетом полученных результатов — у подростков и детей более младшего возраста. Решались и сложные вопросы медицинской этики [8].

Мороктоког альфа, или рекомбинантный фактор свертывания VIII без В домена, — отечественный препарат, который применяют в терапии гемофилии А. Препарат первым официально прошел все необходимые испытания, была установлена быстрая

нормализация активности FVIII и АЧТВ, причем активность FVIII сохранялась более 6 ч, а снижение активности FVIII менее 5% отмечалось лишь спустя 48 ч. При проведении контролируемого рандомизированного, многоцентрового клинического исследования III фазы установлена эффективность дозы российского мороктокога альфа в пределах 25–35 МЕ/кг при лечении развившихся кровотечений по «требованию» при полном отсутствии нежелательных реакций [9].

Вначале состоялись многоцентровые исследования по оценке эффективности и безопасности мороктокога альфа у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой формой гемофилии А в рамках IV фазы клинических испытаний, давшие положительный результат. Дополнительно были проведены клинические исследования мороктокога альфа применительно к детям сначала возраста 6–12 лет и затем 2–6 лет, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность препаратов для детской популяции. Оценивали нежелательные явления и частоту образования ингибитора FVIII. Спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата отсутствовали на фоне профилактического лечения у 81% пациентов, у остальных отмечались редко, не более 1–3 раз. Медиана разовой дозы препарата мороктокога альфа при профилактическом лечении составила 2000 МЕ, или 31,7 МЕ/кг, а при лечении по требованию — 2000 МЕ, или 34,1 МЕ/кг на эпизод введения. Показано, что для купирования возникших кровотечений достаточно одного введения препарата. Отсутствие положительной динамики при лечении острых гемартрозов мороктокогом альфа не наблюдалось. В ходе исследования у 50% детей были зарегистрированы нежелательные явления, не связанные с исследуемым препаратом [10].

Для лечения гемофилии В были разработаны технология и производство российского препарата нонакога альфа В (rFIX). Введение нонакога альфа в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводит к нормализации активности FIX и АЧТВ уже через 15 мин после введения; нормальная активность FIX сохраняется в течение 6 ч, снижение активности FIX менее 5% отмечается не ранее чем через 72 ч. Период полувыведения составил $24,1 \pm 7,67$ ч, повышение активности FIX — $1,05 \pm 0,21$ МЕ/дл. Последующие (II–III фазы) многоцентровых клинических исследований позволили доказать эффективность и безопасность препарата нонакога альфа В, его применение не сопровождалось развитием нежелательных явлений.

После обязательной регистрации препарата успешно завершилась IV фаза клинического исследования препарата нонакога альфа среди 15 пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В и активностью фактора свертывания крови IX $\leq 2\%$. Были подтверждены безусловные эффективность и безопасность. После этого

последовала оценка применения нонакога альфа у детей с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В более младшего возраста. Таким образом, была получена возможность применения отечественного препарата как для профилактического лечения, так и для купирования возникших острых кровотечений у пациентов начиная с 2 лет. Для купирования эпизода кровотечений требуется в среднем $2,2 \pm 2,1$ введения [11]. Нежелательных явлений, связанных с нонакогом альфа, не зарегистрировано.

Дополнительное достижение отечественной фарминдустрии — создание эптакога альфа для лечения пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора факторов свертывания крови VIII или IX. Препарат не уступает по качеству и эффективности зарубежным аналогам. Эптаког альфа (активированный) напрямую без участия тканевого фактора переводит фактор свертывания крови X в активную форму X_a на поверхности активированных тромбоцитов в зоне повреждения, что приводит к образованию существенного количества тромбина из протромбина. Терапевтический эффект рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора свертывания крови X_a с последующим ускорением синтеза в каскаде ферментативных реакций свертывающей системы крови в системе тромбина и фибрина. В настоящее время завершены все необходимые исследования в рамках многоцентровых наблюдательных исследований и препарат используется у больных с ингибиторной формой гемофилии А. Можно считать, что лечение препаратом вошло в ритм повседневной клинической практики. Подчеркнем низкую иммуногенность и высокую клиническую эффективность препарата.

Из других отечественных гемостатических препаратов для лечения гемофилии, позволяющих оказывать квалифицированную помощь детям с этим видом коагулопатий, выделим, в частности, эфморектоког альфа. Эфморектоког альфа — генно-инженерная молекула, состоящая из фактора VIII, связанного с доменом Fc иммуноглобулина IgG1 человека. Введенный внутривенно, он связывается с эндогенным фактором Виллебранда и выступает в качестве кофактора, активирующего фактор свертывания IX. Этот процесс приводит к активации фактора X, превращению фибриногена в фибрин под действием тромбина и формированию кровяного сгустка. Благодаря связыванию иммуноглобулинового компонента эфморектокога альфа с рецептором Fc снижается скорость деградации фактора VIII и увеличивается его период полувыведения. Это позволяет обеспечить коррекцию геморрагического синдрома, предупреждая и контролируя кровотечения. Эфморектоког альфа позволяет сократить количество внутривенных введений для поддержания стабильной активности фактора VIII выше 1%.

Клинические данные убедительно свидетельствуют в пользу такого утверждения и безопасности применения препаратов этого класса у детей [12].

Существует большое количество препаратов факторов VIII и IX с длительным периодом полувыведения от 16–20 и до 100–120 ч соответственно. Для придания пролонгированных свойств антигемофильным средствам применяют два основных метода: 1) слияние фактора свертывания крови с белками, такими как Fc-часть IgG1 или альбумина; 2) конъюгация с химическими веществами, такими как полиэтиленгликоль (PEG). Механизм, посредством которого слияние альбумина и Fc продлевает период полувыведения факторов свертывания в плазме, осуществляется через неонатальный рецептор Fc (белок, расположенный на поверхности клеток иммунной системы нескольких видов — естественных киллеров, макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток), который рециркулирует их в плазме и тем самым продлевает их эффективную циркуляцию [13]. Пролонгированные препараты факторов крови позволяют больным гемофилией А проводить профилактику концентратами 2 раза в неделю, а пациентам с гемофилией В — один раз в неделю или даже раз в 2 недели, что улучшает приверженность терапии, сопровождается значительным сокращением частоты развития геморрагических осложнений и психологических эксцессов.

Индукция иммунной толерантности

В настоящее время единственным эффективным и безопасным методом эрадикации ингибитора при ингибиторной гемофилии А остается терапия индукции иммунной толерантности, включающая повторное введение концентратов FVIII. Напомним схему лечения ингибиторной формы гемофилии в недавнем прошлом. Применялись препараты шунтирующего действия, курсы плазмафереза, внутривенный иммуноглобулин, что, несомненно, позволяло сокращать эпизоды кровоточивости [14]. Нефакторные методы лечения обеспечивают гемостаз за счет шунтирующих путей, т.е. минуя факторы VIII/IX. Ведущими при этом долгое время считались антиингибиторный коагуляционный комплекс, или рекомбинантный активированный FVII — эптаког альфа. Очень важно соблюдать допустимые дозы, поскольку превышение доз может вызвать тромбозы.

Существуют протоколы, направленные на индукцию иммунной толерантности. Основная цель — удержание уровня FVIII выше 40%. Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований, особого интереса заслуживает проведение терапии индукции иммунной толерантности с использованием концентратов FVIII с высоким содержанием фактора Виллебранда, позволяющим достигнуть успеха не только при первой, но и при последующих попытках индукции иммунной

толерантности. Разработано несколько принципиальных подходов к индукции иммунной толерантности, которые сопоставимы по своей эффективности (см. таблицу).

В настоящее время возможности лечения ингибиторной формы гемофилии возросли благодаря использованию эмицизумаба. Являясь гуманизированным асимметричным биспецифическим рекомбинантным IgG4-моноклональным антителом, имитирующим функцию активированного FVIII при гемофилии А, эмицизумаб соединяет активированные факторы IX и X, стимулируя FIXa-опосредованную активацию FX. К преимуществам эмицизумаба относятся подкожный путь введения и его способность осуществлять гемостатический эффект независимо от наличия ингибиторов к FVIII, что позволяет назначать препарат лицам с ингибиторной и неингибиторной формами гемофилии А. Подчеркнем, что, хотя клинические исследования показали впечатляющие результаты эффективности препарата, они не завершены [16]. Эмицизумаб применяется у детей любого возраста. Препарат предназначен только для подкожного введения в наружную поверхность бедра и область живота диаметром более 5 см вокруг пупка, при этом необходимо каждый раз менять место введения.

В настоящее время продолжается исследование по оценке эффективности следующих препаратов:

— концизумаб — высокоаффинное гуманизованное моноклональное антитело к ингибитору пути тканевого фактора [17];

— фитузиран — интерферирующий агент РНК (ALN-V 3), который воздействует на матричную РНК в гепатоцитах, выключая печеночную экспрессию матричной РНК антитромбина путем ее связывания и деградации, таким образом снижая синтез антитромбина приблизительно до 30% и позволяя добиться генерации тромбина, сопоставимой с нормальным гемостазом [18].

Профилактика кровотечений — современный стандарт лечения гемофилии

Уже более 50 лет на практике используется профилактический принцип заместительной терапии, но до момента появления высокоочищенных препаратов факторов свертывания крови и снятия лимитов по количеству препарата, выделяемого на стационар, профилактическое использование гемостатических средств носило ограниченный характер. Первичная профилактика подразумевает регулярное введение заместительных препаратов, начинается в отсутствие признаков повреждения суставов, до трехлетнего возраста и хотя бы до второго эпизода гемартроза. Вторичная профилактика — регулярное проведение заместительной терапии, начиная с 2 гемартрозов и более, но до появления признаков повреждения суставов. Третичная профилактика — регулярное проведение заместительной терапии при подтверждении гемофилической артропатии, может быть начата в любом возрасте [19]. Периодическая профилактика — введение концентратов факторов с целью предотвращения кровотечений не более 45 нед в год.

Профилактика кровотечений у больного гемофилией подразумевает соблюдение «спокойного» образа жизни и определенных правил поведения. Так, запрещены внутримышечные и подкожные инъекции (все препараты назначают перорально или внутривенно). Боль любой локализации, а тем более кровотечение, служит показанием к немедленному введению антигемофильных препаратов. Оперативные вмешательства, в том числе стоматологические, возможны только на фоне заместительной терапии. Необходим постоянный контроль гематолога. При простудных заболеваниях нельзя назначать ацетилсалициловую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты; допустим прием парацетамола или трамадола. Не применяют барбитураты, антагонисты вита-

Таблица. Основные протоколы индукции иммунной толерантности при гемофилии А [15]

Table. Basic protocols for the induction of immune tolerance in hemophilia A

Протокол	Характеристика
Низкодозовый (Ван Кревельда)	25–50 МЕ/кг каждый 2-й день в течение 1–12 мес (в основном у низкореагирующих пациентов)
Промежуточный (среднедозовый)	100 МЕ/кг ежедневно, иногда в сочетании со стероидными гормонами. Продолжительность 1–12 мес
Высокодозный	200 МЕ/кг ежедневно, длительность от нескольких месяцев до 3 лет
Высокодозный (Боннский протокол)	200–300 МЕ/кг ежедневно в 2 введения с сопроводительным введением ПШД. Длительность от нескольких месяцев до 3 лет
Протокол Мальме (высокодозный + иммуносупрессия + высокодозный ВВИГ)	Внутривенный иммуноглобулин, циклофосфамид, гемосорбция (при титре ингибитора >10 БЕ), FVIII до 40–100% в плазме на протяжении 2–3 нед
Протоколы с применением иммунодепрессантов	Ритуксимаб, микофенолата мофетил, дексаметазон, ВВИГ

Примечание. ПШД — препараты шунтирующего действия; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

мина К. Мать или родственников ребенка с гемофилией (в подростковом возрасте самого больного) обучают технике внутривенных инъекций и правилам профилактики травматизма.

Проблема затрудненного венозного доступа. Известные варианты сосудистого доступа: собственно инъекции в периферические вены, артерио-венозная фистула, периферически имплантируемый центральный венозный катетер, туннелируемый катетер, полностью имплантируемая порт-система. Все они имеют ряд ограничений и нередко приводят к серьезным осложнениям. Возможным решением проблемы затрудненного венозного доступа должно стать внедрение в клиническую практику современных препаратов для профилактики кровотечений при гемофилии с подкожным способом введения [20]. Наиболее частые из них — инфекционные и механические осложнения кровотечений, возникшие у детей при установке центрального венозного катетера, а также тромботические осложнения в когорте детей с тяжелой гемофилией, которым был установлен центральный венозный катетер.

Домашнее лечение гемофилии подразумевает введение препаратов заместительной терапии на дому самим больным или его родственниками, предварительно обученными технике внутривенного введения лекарственных средств. Основная идея домашнего лечения заключается в предотвращении как геморрагических эпизодов, так и их последствий, так как обычно после травмы до возникновения кровотечения имеется временная лаг, которым лучше воспользоваться. Для этого больные гемофилией обеспечиваются соответствующими препаратами. Домашнее лечение может быть как по требованию, так и профилактическим.

Противопоказания к проведению домашнего лечения:

- кровоизлияния в центральную нервную систему;
- гемартрозы с выраженным болевым синдромом;
- тяжелые травмы;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- почечные кровотечения;
- массивные гематомы мягких тканей;
- забрюшинные гематомы;
- кровоизлияния в органы грудной клетки;
- кровотечения в брюшную полость;
- гематомы органов брюшной полости;
- кровоизлияния в другие жизненно важные органы [1].

Средства генной терапии

Потенциал генной терапии для пациентов с гемофилией считается вполне реальным. Речь об использовании системно вводимых векторов рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (rAAV) для добавления FVIII или FIX. Существует осторожный оптимизм в связи с тем что первые векторы

аденоассоциированных вирусов получают одобрение регулирующих органов в ближайшие 1–2 года [21]. После 20 лет испытаний были продемонстрированы определенный успех и подтверждение правильности выбора концепции генной терапии гемофилии А и В. Цель состоит в том, чтобы наделить клетки печени способностью продуцировать фактор свертывания крови VIII или IX, генетически обусловленный дефект синтеза которых характеризует гемофилию А и В соответственно, и индуцировать достаточную эндогенную выработку этих факторов свертывания в долгосрочной перспективе, тем самым гарантируя отсутствие кровотечений, особенно в суставах.

В технологии используются AAV-векторы с гепатотропным действием. После однократного внутривенного введения и интернализации гепатоцитами эти гены, которые не интегрируются в геном, транскрибируются в молекулы FVIII и FIX и высвобождаются в кровоток.

Остаются нерешенными две проблемы. Во-первых, у многих кандидатов на генную терапию существуют нейтрализующие антитела, направленные против капсида вирусных векторов, возникающих в результате предшествующего контакта с этими весьма распространенными в природе вирусами. Во-вторых, возникновение иммунной реакции, направленной против трансфицированных гепатоцитов (т.е. с измененным путем введения в клетку чужеродной нуклеиновой кислоты фенотипом), что может привести к гибели последних.

Испытания на добровольцах показывают, что после генной терапии люди с гемофилией могут достичь нормальных уровней FVIII или FIX, у них больше не развиваются геморрагические осложнения и им не требуется заместительная терапия. Однако за этими захватывающими результатами стоят другие реалии генной терапии. Продукция FVIII или FIX у людей, получавших лечение, сильно варьирует и непредсказуема, эффект может отсутствовать, а иногда выходить за пределы нормы. Большинству пациентов требуется иммуносупрессивная терапия, которая является худшей частью опыта, связанного с генной терапией. Производство фактора, по-видимому, со временем снижается, по крайней мере, для FVIII, поэтому трудно прогнозировать, как долго продлится эффект лечения [22].

Одно из достижений генной терапии в области лечения гемофилии А — препарат Valoctocogene hexa-arginine. Применение данного препарата позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания на протяжении 5 лет, сопровождающейся минимальными проявлениями геморрагического синдрома и выраженным снижением потребности в заместительной терапии.

Хирургическое лечение больных гемофилией

Детям с гемофилией при плановых оперативных вмешательствах (экстракция зубов и пр.) заме-

стительную терапию проводят за 12 ч до операции и в течение 6 ч после нее. Требуется лабораторный контроль за эффективностью гемостаза. Повышенный риск развития ингибитора сохраняется в течение 10 нед после операции. Несмотря на профилактическое введение концентратов факторов свертывания, в клинической практике необходимо динамическое развернутое исследование системы гемостаза (D-димер, РФМК, фибриноген) и генетических полиморфизмов системы гемостаза (*MTHFR* A1298C, *FXIII* A226G, *ITGA2* T807C) у пациентов с гематомным типом кровоточивости при гемофилии, особенно при подготовке к хирургическим вмешательствам, для идентификации тромботических маркеров [23]. Любое подозрение на черепно-мозговую травму требует исключения кровоизлияния в центральную нервную систему. Ребенка госпитализируют, проводятся интенсивная заместительная терапия и срочная диагностика (компьютерная и магнитно-резонансная томографии).

Плановая хирургическая помощь больным гемофилией (все виды операций на суставах, эндопротезирование и др.) оказывается в федеральных центрах. Наличие эффективных и безопасных концентратов факторов свертывания крови минимизировали риск гипокоагуляционных кровотечений при проведении оперативных вмешательств у больных с врожденными коагулопатиями. Так, эндопротезирование крупных суставов стали в настоящее время повседневыми операциями у пациентов, страдающих гемофилией и хронической гемофилической артропатией [24].

Местная терапия при кровотечениях включает наложение тампонов с гемостатической губкой, тромбином. При выраженном гемартрозе (окружность сустава увеличена более чем на 3 см по сравнению с таковой неизмененного сустава, нервно-мышечные нарушения, болевой синдром более суток) показана пункция с аспирацией содержимого и внутрисуставным введением триамцинолона или бетаметазона в дозе 10–20 мг. После пункции сустав иммобилизуют на 3–4 ч. При тяжелых формах гемофильной артропатии и утрате подвижности в суставе (анкилоз) показано оперативное лечение — синовэктомия, редрессация сустава. С целью восстановления функции сустава и лечения хронического синовита показано применение лечебной физкультуры и физиотерапии с использованием отечественных наработок [25].

Специализированная помощь больным гемофилией

Помощь больным наследственными коагулопатиями, в том числе гемофилией, оказывается в федеральных гематологических центрах, созданных при НИИ гематологического профиля, региональных центрах и филиалах, в областных и краевых больницах для детей и взрослых. Реализовать реаль-

ную систему наблюдения удастся не везде, особенно на территориях с низкой плотностью населения или в удаленных регионах. В этих случаях функции динамического наблюдения за больными гемофилией возлагаются на гематологов регионов и качество помощи больным во многом зависит от их квалификации и знаний.

Дважды в год состояние больных оценивают различные специалисты центра гемофилии. Состояние суставов и мышц проверяет ортопед, по показаниям назначают рентгенологические снимки. Контролируют лабораторные показатели: гемограмму, активность ферментов печени, наличие антител к гепатитам В, С, ВИЧ, количество лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺. Проводят тесты на наличие антител к FVIII/IX. Больной получает его обычную инфузию концентрата FVIII/IX, после чего определяют активность FVIII/IX до и после инфузии. Так подбирают правильную дозу препарата и интервалы между инфузиями.

В последние годы ведется учет больных гемофилией в рамках Всероссийского реестра детей с наследственными коагулопатиями. Очевидно, что в России нет полной информации о всех больных гемофилией, но появление регистров — значительный шаг в решении проблемы оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией в России, прежде всего с ингибиторной формой.

Прогноз

Больные гемофилией подлежат оформлению на инвалидность при снижении FVIII/IX менее 25%. Пациенты с нарушениями опорно-двигательного аппарата должны проходить курсы лечебной физкультуры по специальным программам, разработанным совместно с гематологами.

В реабилитации больных выделяют три направления:

- 1) профилактика осложнений путем раннего введения антигемофильных факторов;
- 2) разработка бескровных методов лечения и профилактика хронических артропатий и псевдоопухолей;
- 3) реконструктивно-восстановительная хирургия органов опоры и движения (артропластика, артроскопическая синовэктомия) [26].

Активный образ жизни и некоторые ограничения. Подразумевается щадящий режим, предупреждение травмирования, пенопластовая защита суставов, восстановительные центры для детей, больных гемофилией. Окружающие должны знать о болезни ребенка. У каждого больного гемофилией должна быть «книжка гемофилика», где указаны группа крови, страховой полис и характер необходимой экстренной помощи. Спортивные соревнования, занятия на снарядах, горные виды спорта, футбол, хоккей противопоказаны. Осторожно надо относиться к катанию

на велосипеде, лыжам, играм с мячом. Можно заниматься любительским плаванием, стрельбой из лука, настольным теннисом, парусным спортом, гольфом, бадминтоном. Важны профессиональная ориентация, а также применение заместительной терапии в первые 2 ч после травмы («домашнее лечение»).

Заключение

«Золотым стандартом» терапии гемофилии по-прежнему остается применение концентратов факторов, тем не менее в последние годы отмечается бурное развитие новых опций лечения. В России проведены многочисленные клинические исследования отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови (мороктокога альфа, нонакога альфа, эптакога альфа), продемонстрировавшие их безусловную эффективность и безопасность, что во многом решило организационные вопросы обеспечения жизненно важными препаратами больных с наследственными коагулопатиями. Появилась возможность широкого использования профилак-

тических схем лечения. Достаточная обеспеченность препаратами факторов свертывания крови влияет на повышение качества жизни пациентов с гемофилией.

Применение эмицизумаба позволило изменить качество лечения больных с ингибиторной формой гемофилии А, потенциально расширило границы возможностей применения индукции иммунной толерантности, единственного проверенного временем метода эрадикации ингибиторов, оставляя опцию возобновления патогенетически обоснованной заместительной терапии, в том числе препаратами с более длительным периодом полувыведения.

Развитие перспективных методов лечения, прежде всего методов генной терапии, позволяет надеяться на снятие ограничений, связанных с лечением. Последнее состоит из регулярных обременительных внутривенных инъекций концентратов FVIII или FIX или подкожного введения препаратов, которые имитируют действие FVIII или изменяют баланс свертывания крови.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 140 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in the practice of doctors of various specialties. M.: GEOTAR-Media, 2012: 140 p. (in Russ.)]
2. Kizilocak H., Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. Clin Advanc Hematol Oncol 2019; 17(6). <https://www.hematologyandoncology.net/archives/june-2019/diagnosis-and-treatment-of-hemophilia/> / Ссылка активна на 20.04.2023
3. Бескороваяная Т.С., Аbruкова А.В., Миронович О. Л., Близнет Е. А., Миловидова Т.Б. Щагина О.А. и др. Гемофилия А средней тяжести у девочки с несбалансированной лайонизацией хромосомы X. Гематология и трансфузиология 2018; 63(1): 184–190. [Beskorovainaya T.S., Abruкова A.V., Mironovich O.L., Bliznets E.A., Milovidova T. B., Shchagina O.A. et al. Skewed X-chromosome inactivation in heterozygous female with moderate hemophilia A. Gematologiya i transfuziologiya 2018; 63(1): 184–190. (in Russ.)] DOI: 10.25837/HAT.2018.79.2.009
4. Галстян Г.М., Налбандян С.А., Сабиров К.Р., Соболева О.А., Коваленко А.В., Горгидзе Л.А., Зоренко В.Ю. Тактика лечения больной приобретенной гемофилией: непрерывная инфузия рекомбинантного активированного фактора свертывания VII и эрадикация ингибитора. Гематология и трансфузиология 2022; 67(2): 282–294. [Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Sabirov K.R., Soboleva O.A., Kovalenko A.V., Gorgidze L.A., Zorenko V.Yu. Tactics of treatment of a patient with acquired hemophilia: continuous infusion of recombinant activated coagulation factor VII and eradication of the inhibitor. Gematologiya i transfuziologiya 2022; 67(2): 282–294. (in Russ.)] DOI: 10.35754/0234–5730–2022–67–2–282–294
5. Делягин В.М. Генетически определенный дефицит факторов свертывания и возможности современной заместительной терапии. Врач 2021; 32(7): 11–16. [Delyagin V. Genetically determined deficiency of clotting factors and opportunities of modern substitutional therapy. Vrach 2021; 32 (7): 11–16. (in Russ.)] DOI: 10.29296/25877305–2021–07–02
6. Зозуля Н.И. Терапия гемофилии А — от прошлого до настоящих дней. Лечение и профилактика 2019; 9(4): 72–78. [Zozulya N.I. Treatment of hemophilia A — from the past to the present day. Lecheniye i profilaktika 2019; 9(4): 72–78. (in Russ.)]
7. Маркова И.В., Швецов А.Н., Быкова Т.А., Богомольный М.П., Осипова А.А., Бакин Е.А., Зубаровская Л.С. Применение систем постоянного венозного доступа у детей с гемофилией: опыт одного центра. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(3): 41–46. [Markova I.V., Shvetsov A.N., Bykova T.A., Bogomolny M.P., Osipova A.A., Bakin E.A., Zubarovskaya L.S. Implementation of permanent venous access systems in children with hemophilia: experience of one center. Pediatriya im. G.N. Speranskogo 2021; 100(3): 41–46. (in Russ.)]
8. Кудлай Д.А., Вдовин В.В., Шиллер Е.Э., Хохлов А.Л., Давыдкин И.Л., Борозинет А.Ю. Этические аспекты клинических исследований факторов свертывания крови у детей с гемофилией. Медицинская этика 2021; 9: 19–25. [Kudlai D.A., Vdovin V.V., Schiller E.E., Khokhlov A.L., Davydkin I.L., Borozinets A.Yu. Ethical aspects of clinical trials of blood clotting factors in children with hemophilia. Meditsinskaya etika 2021; 9: 19–25. (in Russ.)]
9. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октафактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5(3): 6–73. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I. et al. Efficacy and safety of Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe hemophilia A. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii 2018; 5(3): 6–73. (in Russ.)]
10. Вдовин В.В., Косинова М.В., Калинина Е.В., Тимофеева М.А., Мустафина Г.Н., Розов А.В. и др. Специфика молекулы мороктокога альфа: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования

- ния эффективности и безопасности у подростков с гемофилией А. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(5): 159–169. [Vdovin V.V., Kosinova M.V., Kalinina E.V., Timofeeva M.A., Mustafina G.N., Rogov A.V. et al. Specificity of the moroctog alpha molecule: results of a prospective, multicenter, open-label, observational study of efficacy and safety in children aged 12 to 18 years with hemophilia A. *Pediatr ija im. G.N. Speranskogo*. 2021; 100(5): 159–169. (in Russ.)]
11. Андреева Т.А., Лебедев В.В., Вдовин В.В., Тимофеева М.А., Давыдкин И.Л., Лавриченко И.А. и др. Результаты открытого проспективного многоцентрового несравнительного исследования нонакога альфа у детей от 2 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2022; 101(1): 193–201. [Andreeva T.A., Lebedev V.V., Vdovin V.V., Timofeeva M.A., Davydkin I.L., Lavrichenko I.A. et al. Results of open, prospective, multicenter, non-comparative study of nonacog alpha pharmacokinetics, efficacy and safety in children aged 2–12 years with severe and moderate hemophilia B. *Pediatr ija im. G.N. Speranskogo* 2022; 101(1): 193–201. (in Russ.)]
 12. Жарков П.А. Современные возможности заместительной терапии и профилактики гемофилии А у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(2): 182–187. [Zharkov P.A. Modern possibilities of substitution therapy and hemophilia A prevention in children. *Pediatr ija im. G.N. Speranskogo* 2021; 100(2): 182–187. (in Russ.)]
 13. Mannucci P.M. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica* 2020; 105(3): 545–553. DOI: 10.3324/haematol.2019.232132
 14. Ледяев М.Я., Степанова О.В., Шахова Н.В., Мерзлякова Н.А., Скопенко Е.Б. Клинические особенности гемофилии на современном этапе. Медицинский вестник Юга России 2010; 2: 54–56. [Ledyaev M.Ya., Stepanova O.V., Shakhova N.V., Merzlyakova N.A., Skopenko E.B. Clinical features of hemophilia at the present stage. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii* 2010; 2: 54–56. (in Russ.)]
 15. Brackmann H.H., White G.C., Berntorp E., Andersen T., Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia* 2018; 24 Suppl 3: 3–14. DOI: 10.1111/hae.13445
 16. Андреева Т.А., Лавриченко И.А. Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом. Росс журнал детской гематологии и онкологии 2021; 8(3): 123–126. [Andreeva T.A., Lavrichenko I.A. Clinical case of an infant with severe hemophilia A on emicizumab. *Ross. zhurnal detskoi gematologii i onkologii* 2021; 8(3): 123–126. (in Russ.)]
 17. Shapiro A.D., Angchaisuksiri P., Astermark J., Benson G., Castaman G., Chowdary P. et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* 2019; 134(22): 1973–1982. DOI: 10.1182/blood.2019001542
 18. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors Sanofi (Genzyme, a Sanofi Company). Last Update Posted: March 28, 2022/ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245> / Ссылка активна на 20.04.2023.
 19. Зозуля Н.И., Димитриева О.С. Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А. Терапевтический архив 2022; 94(1): 77–82. [Zozulya N.I., Dimitrieva O.S. Unsolved issues of treatment of adult patients with hemophilia A. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 94(1): 77–82. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201321
 20. Петров В.Ю., Вдовин В.В., Свиринов П.В., Лаврентьева И.Н. Проблема затрудненного венозного доступа у детей с гемофилией А и способы ее решения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2019; 98(4): 105–108. [Petrov V.Yu., Vdovin V.V., Svirin P.V., Lavrentieva I.N. The problem of difficult venous access in children with hemophilia A and ways to solve it. *Pediatr ija im. G.N. Speranskogo* 2019; 98(4): 105–108. (in Russ.)]
 21. George L.A. Hemophilia gene therapy: ushering in a new treatment paradigm? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021; 1: 226–233. DOI: 10.1182/hematology.2021000254
 22. Fletcher S., Jenner K., Pembroke L., Holland M., Khair K. The experiences of people with haemophilia and their families of gene therapy in a clinical trial setting: regaining control, the Exigency study. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 155. DOI: [10.1186/s13023-022-02256-2](https://doi.org/10.1186/s13023-022-02256-2)
 23. Борисова Л.В., Дидиченко С.Н., Безлюдная Н.В. Осторожно тромбоз. Что важно знать участковому терапевту в отношении пациентов после ортопедических операций. Уральский медицинский журнал 2017; 3: 125–129. [Borisova L.V., Didichenko S.N., Bezlyudnaya N.V. Caution thrombosis. What is important for a local therapist to know about patients after orthopedic surgery. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2017; 3: 125–129. (in Russ.)]
 24. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В. и др. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии. Гематология и трансфузиология 2017; 62(2): 7–74. [Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., Sadykova N.V., Vasiliev D.V., Mishin G.V. et al. Experience in arthroplasty in the treatment of hemophilic arthropathy. *Gematologiya i transfuziologiya* 2017; 62(2): 7–74. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-70-74
 25. Григорьев К.И., Сосков Г.И., Григорьева А.А., Петров Ю.П., Лобанова Н.М. Гемофилия у детей: эффективность физиотерапевтических факторов в комплексном лечении. Медицинская помощь 2008; 6: 34–38. [Grigoryev K.I., Soskov G.I., Grigoryeva A.A., Petrov Yu.P., Lobanova N.M. Hemophilia in children: the effectiveness of physiotherapeutic factors in complex treatment. *Meditinskaya pomoshch*. 2008; 6:34–38. (in Russ.)]
 26. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В. Нефакторная терапия при ингибиторной гемофилии у детей. Лекарственный вестник 2022; 23(2): 44–47. [Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V. Non-factorial therapy for inhibitory hemophilia in children. *Lekarstvennyy vestnik* 2022; 23(2): 44–47. (in Russ.)]

Поступила: 06.02.23

Received on: 2023.02.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Пищевая аллергия и анафилаксия на грецкий орех

А.А. Иванов¹, Н.В. Есакова², С.Б. Зимин¹, В.В. Горев¹, А.Н. Пампура^{1,2}

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Food allergy and anaphylaxis to walnut

A.A. Ivanov¹, N.V. Esakova², S.B. Zimin¹, V.V. Gorev¹, A.N. Pampura^{1,2}

¹Morozov Children's City Hospital, Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Среди большого разнообразия орехов грецкий орех представляется аллергеном, заслуживающим особого внимания в контексте острых аллергических реакций, ввиду их тяжести/системности, низкой индуцирующей пороговой дозы триггера и минимальной вероятности развития толерантности. Вместе с тем общее потребление грецкого ореха неуклонно растет, при этом данные об удельной доле рассматриваемого аллергена как триггера анафилаксии незаслуженно занижены ввиду его часто «скрытого» присутствия в продуктах питания и сложностей верификации триггера. В настоящей статье представлены эпидемиологические аспекты пищевой аллергии к грецкому ореху, приведены современные данные о молекулярной характеристике и свойствах различных белков аллергена, их клинической значимости для развития анафилаксии. Статья дополнена разбором двух клинических случаев пищевой анафилаксии к грецкому ореху из собственной клинической практики.

Ключевые слова: дети, анафилаксия, грецкий орех, пищевая аллергия, триггер.

Для цитирования: Иванов А.А., Есакова Н.В. Зимин С.Б., Горев В.В., Пампура А.Н. Пищевая аллергия и анафилаксия на грецкий орех. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 117–123. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–117–123

Among the wide variety of tree nuts, walnut is an allergen that deserves special attention in the context of acute allergic reactions, due to their severity, low inducing trigger dose, and minimal likelihood of developing tolerance. The overall consumption of walnut has been steadily increasing, while the importance of this allergen as a trigger for anaphylaxis is underestimated due to its often “hidden” presence in foods and the difficulty of trigger verification. This article presents the epidemiological aspects of walnut food allergy, provides current data on the molecular characteristics and properties of various allergen proteins, and their clinical significance for the development of anaphylaxis. The article is supplemented with two clinical cases of food anaphylaxis to walnuts from own clinical practice.

Key words: children, anaphylaxis, walnut, food allergy, trigger.

For citation: Ivanov A.A., Esakova N.V., Zimin S.B., Gorev V.V., Pampura A.N. Food allergy and anaphylaxis to walnut. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(3): 117–123 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–117–123

Орехи (грецкий орех, кешью, фундук и др.) — одни из самых распространенных и актуальных триггеров пищевой аллергии. В настоящее время,

по данным большинства исследований, пищевой аллергии к орехам имеется тенденция повсеместного увеличения ее распространенности, которая в детской популяции оценивается в 0,05–4,9% [1]. Коварной особенностью данного аллергена является высокая частота индуцируемых тяжелых угрожающих жизни аллергических реакций [2]. Так, по нашим данным, среди детей, экстренно госпитализируемых в стационар в связи с анафилаксией, орехи служат триггером в 1/3 случаев, а среди детей, наблюдаемых амбулаторно с пищевой анафилаксией, доля пациентов с реакциями на орехи составляет 22,5% [3, 4]. У значительной доли детей с анафилаксией не удается по данным анамнеза уточнить, какой конкретно орех послужил причиной острой аллергической реакции, что вносит трудности в ведение данной группы пациентов и элиминацию триггера.

Среди большого разнообразия орехов грецкий орех представляется аллергеном, заслуживающим особого внимания в контексте острых аллергических реакций, ввиду их тяжести/системности, низкой индуцирующей пороговой дозы триггера (например, ED₅ 3,1 мг) и минимальной вероятности развития толерантно-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Иванов Артем Александрович — врач-педиатр педиатрического соматического отделения Морозовской детской городской клинической больницы, аллерголог-иммунолог,

ORCID: 0000–0002–6137–6138

e-mail: IvanovAA32@zdrav.mos.ru

Зимин Сергей Борисович — врач-педиатр, зав. педиатрическим соматическим отделением Морозовской детской городской клинической больницы, аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000–0002–4514–8469

Горев Валерий Викторович — к.м.н., гл. врач Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–8272–3648
119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9

Есакова Наталья Владиславовна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8792–2670

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; врач-аллерголог-иммунолог педиатрического соматического отделения Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–5039–8473

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

сти [1, 5, 6]. Учитывая высокую степень перекрестной реактивности между различными видами орехов, данные об удельной доле грецкого ореха как триггера анафилаксии могут быть незаслуженно заниженными. Вместе с тем общее потребление грецкого ореха неуклонно растет и за последние 20 лет его производство выросло на 270%, что связано с популяризацией здорового образа жизни, активным включением данного продукта в различные диеты, рационы, производство химической промышленности [7]. В ряде пищевых продуктов (конфеты, торты, кремы и пр.) присутствует «скрытое» содержание грецкого ореха, что может, с одной стороны, приводить к формированию сенсibilизации, а с другой, представляет особый риск для сенсibilизированных пациентов с точки зрения развития повторных эпизодов анафилаксии.

Выделить больных с анафилаксией к грецкому ореху в клинической практике сложно, так как необходимо наличие у больного объективных клинических манифестаций анафилаксии, индуцированной непосредственно употреблением грецких орехов или продуктов, их содержащих, наличие у пациента лабораторно подтвержденной сенсibilизации к данному аллергену и его компонентам, исключение других возможных причин острой аллергической реакции. Очевидно, что анафилаксия к грецкому ореху достаточно распространена в РФ, в связи с чем представляется актуальным более тщательное рассмотрение подходов диагностики и ведения данной группы пациентов. С 2022 г. на базе Морозовской детской клинической больницы в рамках научно-практического проекта «Эпидемиология и триггеры тяжелых острых аллергических реакций в разработке биомаркеров развития угрожающих жизни состояний и системы снижения рисков их развития», реализуемого при поддержке гранта Правительства Москвы, разработан и функционирует «Московский регистр детей, страдающих анафилаксией», который позволил интегрировать в практику цифровой опросник, систематизирующий данные в отношении перенесенных эпизодов системных аллергических реакций, оптимизировать диспансерное наблюдение данной группы пациентов и провести анализ практически значимых клиничко-иммунологических аспектов анафилаксии к самым различным триггерам, в том числе грецкому ореху. В статье приведены обобщенная информация о значении грецкого ореха как важного триггера пищевой анафилаксии, а также опыт ведения пациентов Московского регистра с системными реакциями к грецкому ореху на примере двух наглядных клинических случаев.

Распространенность пищевой аллергии на грецкий орех

Грецкий орех — это съедобное семя различных деревьев рода *Juglans*, относящихся к семейству *Juglandaceae* и имеющих обширный ареал распро-

странения. К основным разновидностям ореха относятся *Juglans regia* (обыкновенный грецкий орех), *Juglans nigra* (восточноамериканский черный грецкий орех), *Juglans cinerea* (белый грецкий орех); последние два вида в пищу употребляются значительно реже [8].

В клиническом исследовании EuroPrevall, включавшем анализ причин пищевой аллергии у амбулаторных пациентов в Европе, выявлено, что грецкий орех находится на четвертом месте по частоте развития аллергических реакций среди пищевых продуктов [9, 10]. По современным оценкам, почти до 3% всех жителей европейского региона сенсibilизированы к грецкому ореху, при этом самый высокий уровень сенсibilизации прослеживается в Швейцарии и Испании, достигая 8% [9, 11]. Наибольшее распространение пищевой аллергии на грецкие орехи отмечается в странах Южной и Северной Америки [1]. В США до половины всех случаев аллергии на орехи приходится на грецкий орех, а в Чили грецкие орехи служат наиболее частой причиной пищевой аллергии у детей [1, 12].

По данным S. Lyons и соавт. [9], у взрослых пациентов наиболее частым проявлением пищевой аллергии к грецкому ореху служит оральная аллергическая реакция (до 80%). В свою очередь, в Южной Корее среди 991 случая пищевой анафилаксии у детей грецкий орех как триггер тяжелых, угрожающих жизни реакций, был третьим по распространенности — 8% (после коровьего молока и куриного яйца) [13]. По данным Британского регистра анафилаксии (период с июля 2007 г. по март 2015 г.), до 16% случаев пищевой анафилаксии у детей, потребовавших госпитализации в стационар, приходится на грецкий орех [14]. Основная доля случаев развития анафилаксии на грецкий орех у детей, как и при анафилаксии на другие виды орехов, приходится на школьный и подростковый возрасты [9, 14].

Данные о распространенности сенсibilизации пищевой аллергии и частоте анафилаксии к грецкому ореху на территории России отсутствуют. Вместе с тем грецкий орех присутствует в рационе россиян, произрастает во многих регионах, поэтому случаи возникновения острых аллергических реакций, в том числе анафилаксии, нередки среди наших пациентов.

Молекулярная характеристика аллергенов грецкого ореха

К настоящему времени идентифицированы аллергены для двух видов грецкого ореха: *Juglans regia* и *Juglans nigra*, однако в клинической практике врачам доступно лабораторное определение (ImmunoCAP, Immuno Solid-phase Allergy Chip (ISAC)) уровня специфических иммуноглобулинов класса E (sIgE) только к трем основным аллергенам одного вида грецкого ореха *Jug regia*: Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3 [15, 16].

Белок Jug r 1 (2S albumin) относится к классу 2S альбуминов (суперсемейство белков проламинов) и представляет собой первичную последователь-

ность из 139 аминокислот молекулярной массой 16,4 кДа [16, 17]. Jug r 1 — мажорный аллерген грецкого ореха, термостабильный и устойчивый к ферментативному воздействию в желудочно-кишечном тракте [15, 18]. Данный аллерген имеет крайне важное клиническое значение, так как ассоциируется с развитием ангионевротического отека и анафилаксии [9, 15, 19]. Так, по данным J. Lee и соавт. [20] при обследовании 41 ребенка первых лет жизни с аллергией на грецкий орех до 76% были сенсibilизированы к Jug r 1. Кроме того, было установлено, что у детей с анафилаксией средняя концентрация sIgE к Jug r 1 (12,9 ISU/L) достоверно выше, чем у пациентов с ангиоотеками и крапивницей (5,8 ISU/L и 6,4 ISU/L соответственно). Это свидетельствует о возможности использования высокой степени сенсibilизации к Jug r 1 как предиктора системных реакции на грецкий орех [20]. Jug r 1 обладает высокой степенью перекрестной реактивности с аллергенами кешью (Ana o 3), ореха пекан (Car i 1) [15].

Белок Jug r 2 (Vicilin) относится к семейству белков вицилинов (суперсемейство Cupin), классу глобулинов 7S и представляет собой первичную последовательность из 593 аминокислот молекулярной массой 66 кДа [16, 17]. Jug r 2 также является мажорным аллергеном грецкого ореха, термостабильным белком, который может выступать причиной анафилаксии [15, 21]. Показано, что при сенсibilизации к данному аллергену у пациентов возможно развитие тяжелой анафилаксии даже при употреблении минимального количества продукта (например, «скрытые» источники) [22]. Кроме того, Jug r 2 имеет схожую более чем на 50% структуру с гомологичными белками других орехов (например, пекан), что ведет к частым перекрестным реакциям при их употреблении [15].

Белок Jug r 3 (Non-specific lipid transfer protein type 1) относится к семейству неспецифических липид-транспортных протеинов (NsLTP) и представляет собой первичную последовательность из 119 аминокислот с молекулярной массой 6 кДа [16, 17]. Jug r 3 — термостабильный белок и выдерживает термическую обработку [15]. Высокая идентичность последовательности аминокислот отмечается с лесным орехом (Cor a 8—60%), арахисом (Ara h 9 — 57%), миндалем (Pru du 3 — 53%) [15]. Кроме того, Jug r 3 демонстрирует высокую гомологию (до 60—80%) с фруктами (персик, абрикос, вишня). У пациентов, сенсibilизированных к Pru p 3 персика, может развиваться перекрестная сенсibilизация к данному аллергену [23, 24]. Сенсibilизация к NsLTP нередко клинически реализуется развитием анафилаксии [9, 24].

Среди идентифицированных аллергенов грецкого ореха *Juglans regia* можно выделить белок Jug r 4, который относится к классу глобулинов 11S (семейство легумины) и представляет собой первичную последовательность из 507 аминокислот молекулярной массой 58,1 кДа [16, 17]. Для данного белка выявлена

гомологичность с другими видами орехов, а также устойчивость к нагреванию и ферментам желудочно-кишечного тракта [15, 25, 26]. В исследовании M. Wallowitz и соавт. [27] у 21 из 37 пациентов с анафилаксией к грецкому ореху была выявлена сенсibilизация к Jug r 4, что обуславливает его потенциальную значимость в качестве маркера анафилаксии и перспективность его включения в диагностические аллергопанели. Ряд других белков грецкого ореха Jug r 5 — Jug r 8 внесены в базу данных ALLERGOME, но в настоящее время их иммунологические свойства и клинические характеристики до конца не изучены [15, 16].

Существуют некоторые различия превалирования сенсibilизации к аллергенам грецкого ореха в зависимости от региона. Так, в Северной и Центральной Европе преобладает сенсibilизация к Jug r 5, в Средиземноморье — к Jug r 3, а сенсibilизация к Jug r 7 была распространена по всей Европе [28]. Такое географическое распространение объясняется высокой гомологичностью Jug r 5 с Bet v 1 (мажорным аллергеном пыльцы березы), который служит доминирующим аллергеном пыльцы в Центральной и Северной Европе [15, 28]. Развитие сенсibilизации к Jug r 3 часто связано с первичной сенсibilизацией к аллергенам персика, что определяет его доминирование в средиземноморском регионе [15, 28].

Клиническая картина и диагностика анафилаксии к грецкому ореху

Для верификации случаев системных реакций к грецкому ореху, как при любом другом триггере, используются общепринятые клинические критерии анафилаксии [29—31]. В целом к наиболее частым проявлениям анафилаксии у детей, в том числе к грецкому ореху, относят симптомы поражения кожи/слизистых оболочек (98%), органов дыхательной системы (71%), гастроинтестинальной системы (29%) и ларингеальные проявления (26%) [32]. Тяжесть системных реакций, как правило, носит непредсказуемый характер. В исследовании S. Lyons и соавт. [9] в результате формирования статистических моделей (с применением регрессии Лассо) были выделены предикторы развития тяжелых аллергических реакций на грецкий орех: сенсibilизация к пыльце полыни и реже к березе и эпидермальным аллергенам, отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, наличие атопического дерматита, чувствительность к аллергену при кожном контакте. Кроме того, с употреблением грецкого ореха может быть ассоциирована пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой [33].

Из лабораторных неспецифических тестов в рамках диагностики любой анафилаксии рекомендуется определение в сыворотке крови уровня триптазы в течение 1—3 ч после появления первых симптомов системной реакции. Однако даже если взятие крови проведено в оптимальное время, уровень триптазы

при пищевой анафилаксии может определяться в пределах нормы, что не исключает данный диагноз. Вне острого эпизода анафилаксии для определения причинно-значимого триггера проводится аллергологическое обследование. Основным методом для выявления специфической сенсибилизации является определение уровня sIgE с использованием селективных тестов (ImmunoCAP®, ThermoFisher), а также мультиплексной диагностической платформы ISAC [34]. В настоящее время для пациентов с анафилаксией предположительно к грецкому ореху доступно лабораторное определение уровня sIgE к цельному источнику Jug regia и его трем рекомбинантным аллергенам (Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3), использование последних наиболее ценно в контексте перекрестной чувствительности. J. Maloney и соавт. [35] в 2008 г. в своем исследовании продемонстрировали, что у пациентов с концентрацией sIgE к грецкому ореху, превышающей 9,0 kU/L, предиктивная вероятность возникновения аллергических реакций достигает 90%, при sIgE выше 18,5 kU/L — 95%. Выявление сенсибилизации к Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3 следует рассматривать как важный фактор риска развития анафилаксии [36].

Лечение и профилактика анафилаксии к грецкому ореху

Неотложная помощь при развитии анафилаксии оказывается по единому алгоритму вне зависимости от вида триггера и заключается во внутримышечном введении эпинефрина. Рекомендуемая доза для введения эпинефрина составляет 0,01 мг/кг (0,1%), максимальная доза у детей и подростков — 0,3 мг. При наличии у пациента аутоинъектора (шприц-ручки) с эпинефрином возможно его введение в дозировке 0,15 мг для детей с массой тела 10–25 кг и 0,3 мг при массе пациента более 25 кг, данная инъекционная форма не зарегистрирована на территории РФ.

Доступность эпинефрина, обучение пациента и его окружения правилам его введения — важная задача для осуществления контроля над анафилаксией. Кроме того, пациентам с анафилаксией рекомендуется строгое ограничение контакта (употребление, кожный и ингаляционный пути поступления) с причинно-значимым аллергеном, изучение состава «сложных» продуктов для выявления скрытого содержания аллергена и его минимальных следов. Пороговые дозы, способные индуцировать аллергическую реакцию на грецкий орех у 5, 10 и 50% лиц в популяции, достаточно низкие (ED_5 от 3,1 до 4,1 мг; ED_{10} от 10,6 до 14,6 мг ED_{50} от 590 до 625 мг), а ED_{50} составляет около 0,07% от средней массы (5–7 г) съедобного ядра грецкого ореха [5]. В рамках профилактики системных реакций важным представляется своевременное выявление предикторов развития и тяжести анафилаксии. К ним могут относиться предварительная сенсибилизация к другим часто встречающимся

аллергенам, неконтролируемое течение бронхиальной астмы или атопического дерматита, сопутствующие хронические заболевания (например, мастоцитоз, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.). Отдельная задача состоит в обучении и повышении информированности медицинских работников критериям постановки диагноза «анафилаксия» и тактики действия при данном состоянии, соблюдая четкий принцип очередности введения лекарственных препаратов.

Крайне перспективным направлением в вопросе развития толерантности к причинно-значимому пищевому триггеру анафилаксии и профилактики повторных реакций признана разработка низкодозной оральной специфической иммунотерапии. В исследовании S. Sasamoto и соавт. [37] представлено описание трех клинических случаев, в которых детям с анафилаксией к грецким орехам в анамнезе проводилась низкодозная оральная иммунотерапия, в ходе которой в течение года при ежедневной дозе аллергена близкой к ED_{50} (450 мг) эпизодов анафилаксии не отмечалось.

Клинические наблюдения

В настоящее время в Московский Регистр детей, страдающих анафилаксией за период 2022–2023 гг., включены 60 пациентов, 5 из которых имели системные реакции при употреблении продуктов, содержащих грецкие орехи. Приводим краткое описание двух клинических наблюдений.

Клинический случай 1. Мальчик И., 9 лет, поступил в экстренном порядке в педиатрическое соматическое отделение Морозовской ДГКБ в августе 2022 г. Аллергоанамнез отягощен: с 7 лет страдает поллинозом (сенсибилизация к березе, ольхе и дубу); кроме того, ранее были проявления пищевой аллергии (зуд и крапивница) при употреблении в пищу грецкого ореха. В семейном анамнезе пациента отсутствовали указания на аллергические заболевания.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок дома употребил в пищу самостоятельно приготовленный молочный коктейль с добавлением грецкого ореха. Через несколько минут появились отек губ, век и ушных раковин, уртикарные высыпания по всему телу, сопровождающиеся сильным зудом. Мама внутримышечно ввела ребенку дексаметазон, но эффекта не отмечалось. Через 10–15 мин с момента развития первых симптомов осип голос, появилось затруднение дыхания и схваткообразные боли в животе. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, выставлен диагноз: ангионевротический отек, острая крапивница; введен эпинефрин внутримышечно 0,3 мг, затем дексаметазон внутримышечно 12 мг с положительным эффектом в виде регресса симптомов в течение 30–40 мин. Ребенок был госпитализирован в стационар. На основании соответствия симптомов острой реакции клини-

ческим критериям анафилаксии выставлен диагноз: «пищевая анафилаксия, предположительный триггер грецкий орех». При аллергообследовании (ImmunoCAP) выявлена сенсibilизация к грецкому ореху (1,58 kU/L), уровень sIgE к арахису и его рекомбинантным компонентам (гAra h 1, гAra h 2) и другим видам орехов (фундук, кедровый орех, кешью и фисташки) не превышал референсных значений. При выписке даны рекомендации по строгому исключению грецкого ореха и других видов орехов (особенно в сезон пыления) из рациона ребенка, выписан эпинефрин в максимальной дозе 0,3 мг, проведено обучение ребенка и родителей по раннему распознаванию симптомов анафилаксии и правильной технике введения эпинефрина.

В описанном клиническом случае обращает внимание отсутствие соблюдения пациентом элиминационной диеты с исключением грецкого ореха с учетом ранее зафиксированной пищевой аллергии к данному триггеру, что могло послужить причиной нарастания сенсibilизации и в последующем усугубления клинических проявлений. В анамнезе ребенка имелась сопутствующая патология (поллиноз и атопический дерматит), которая при пищевой аллергии к орехам деревьев может служить предиктором развития тяжелых аллергических реакций, в том числе анафилаксии. Проведенная аллергодиагностика выявила сенсibilизацию к грецкому ореху, однако определение sIgE к его рекомбинантным аллергенам целесообразно в контексте перекрестной чувствительности на пыльцу деревьев. На этапе оказания скорой медицинской помощи была выбрана правильная тактика ведения, при этом не был выставлен диагноз анафилаксии, что создает сложности в своевременной верификации правильного диагноза, выписке эпинефрина, элиминации триггера и снижении риска повторных эпизодов системных реакций.

Клинический случай 2. Девочка, 7 лет, обратилась амбулаторно к аллергологу в консультативно-диагностический центр Морозовской ДГКБ с жалобами на эпизоды острых аллергических реакций. В анамнезе у ребенка в возрасте 4 и 5 лет отмечалось два эпизода ангиоотека при употреблении абрикоса, в связи с чем персики, грушу, киви, абрикос не употребляет по настоящее время, яблоки ест без каких-либо симптомов. В возрасте 6 лет впервые попробовала новый сорт шоколада с орехами, после чего в течение 10 мин развились диффузная гиперемия кожи и уртикарные высыпания с умеренным зудом, ребенок стал вялым и заснул, через 30 мин отмечалась рвота фонтаном, вызвана бригада скорой медицинской помощи, внутримышечно введен преднизолон и хлоропирамин. На фоне терапии симптомы купировались в течение 2 ч. Ранее грецкие орехи не употребляла, однако мать не может однозначно исключить случайное присутствие в рационе других орехов и арахиса. При аллергообследовании (ISAC) выявлена сенсibilизация к рекомбинантным аллергенам грецкого ореха Jug r 1 (6,6 ISU/L) и Jug r 2 (0,5 ISU/L), кунжуту (Ses i 1—15,6 ISU/L), арахису (Ara h 1 — 14,7 ISU/L, Ara h 2 — 76 ISU/L, Ara h 3 — 1,2 ISU/L, Ara h 6 — 25 ISU/L), березе (Bet v 1 — 5 ISU/L).

В данном клиническом примере наглядно раскрывается опасность орехов и арахиса как «скрытых» аллергенов, содержащихся, но не указанных в составе различных кондитерских изделий. При этом пациенты зачастую сами не изучают в деталях состав продукта. В этой ситуации с учетом анамнеза пациента по данным маркировки на упаковке шоколада и его органолептическим качествам верифицировать триггер анафилаксии не представлялось возможным. В связи с этим в рамках обследования использовался высокочувствительный аллергочип, содержащий панель актуальных для анафилаксии молекул аллергенов. Выявленная высокая концентрация sIgE к Jug r 1, Ara h 2, Ara h 6, представляющих 2S — альбумины, свидетельствует о роли грецкого ореха и арахиса в развитии анафилаксии у данного ребенка. При этом исключить возможность перекрестной реактивности с другими орехами, имеющими гомологичные 2S — альбумины, как в настоящее время, так в дальнейшем практически невозможно, даже несмотря на отсутствие sIgE к релевантным белкам. Кроме того, необходимо обратить внимание на наличие у пациентки в анамнезе двух эпизодов ангиоотека, ассоциированных с употреблением абрикоса (фрукт семейства розоцветных). Компоненты данного аллергена, наряду с орехами деревьев и арахиса, также способны вызвать анафилактические реакции и могут входить в состав различных сортов шоколада. На основании соответствия клинической картины и данных аллергологического обследования ребенку был выставлен диагноз: «пищевая анафилаксия, предположительный триггер — грецкий орех и арахис». Родителям даны рекомендации по строгому исключению любых орехов и арахиса из рациона ребенка, выписан эпинефрин в дозе 0,3 мг, проведено обучение ребенка и родителей по раннему распознаванию симптомов анафилаксии и правильной технике введения эпинефрина.

Заключение

Грецкий орех — важный триггер развития анафилаксии в детской популяции Москвы. Растущее потребление грецкого ореха приводит к нарастанию и распространению сенсibilизации. Зачастую «скрытое» содержание данного ореха в пищевых продуктах может способствовать непредсказуемому проявлению симптомов аллергии, в том числе тяжелой системной реакции — анафилаксии. Осведомленность о разнообразной молекулярной структуре аллергенов, их распространении и возможных перекрестных реакциях с другими пищевыми продуктами служит ключом к пониманию развития сенсibilизации и определения тактики профилактики анафилаксии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- McWilliam V., Koplin J., Lodge C., Tang M., Dharmage S., Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(9): 54. DOI: 10.1007/s11882-015-0555-8
- Poowuttikul P., Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(5): 995–1005. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.06.005
- Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия в педиатрической практике: нерешенные вопросы диагностики и ведения пациентов. *Российский аллергологический журнал* 2021; 18(3): 131–136. [Pampura A.N., Esakova N.V. Pediatric anaphylaxis: unresolved issues of diagnosis and patient management. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal* 2021; 18(3): 131–136. (in Russ.)] DOI: 10.36691/RJA1482
- Esakova N.V., Treneva M.S., Okuneva T.S., Pampura A.N. Food Anaphylaxis: Reported Cases in Russian Federation Children. *Am J Public Health Res* 2015; 5: 187–191. DOI: 10.12691/ajphr-3-5-2
- Blankestijn M.A., Remington B.C., Houben G.F., Baumert J.L., Knulst A.C., Blom W.M. et al. Threshold Dose Distribution in Walnut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(2): 376–380. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.005
- Remington B.C., Westerhout J., Meima M.Y., Blom W.M., Kruizinga A.G., Wheeler M.W. et al. Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens. *Food Chem Toxicol* 2020; 139: 111259. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111259
- FAOSTAT, The Statistics Division of the Food and Agriculture Organization of the United Nations. [updated 2021 January 23; cited 2022 December 28]. Available from: <https://www.fao.org/home/en/> / Ссылка активна на 20.04.2023.
- Губанов И.А., Крылова И.Л., Тихонова В.Л. Дикорастущие полезные растения СССР. М.: Мысль, 1976; 81–85. [Gubanov I.A., Krylova I.L., Tihonova V.L. Useful wild plants of the USSR. M.: Mysl', 1976; 81–85. (in Russ.)]
- Lyons S.A., Datema M.R., Le T.M., Asero R., Barreales L., Belohlavkova S. et al. Walnut Allergy Across Europe: Distribution of Allergen Sensitization Patterns and Prediction of Severity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1): 225–235. e10. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.08.051
- Fernández-Rivas M., Barreales L., Mackie A.R., Fritsche P., Vázquez-Cortés S., Jedrzejczak-Czechowicz M. et al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy* 2015; 70(5): 576–84. DOI: 10.1111/all.12585
- Burney P.G., Potts J., Kummeling I., Mills E.N., Clausen M., Dubakienė R. et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy* 2014; 69(3): 365–371. DOI: 10.1111/all.12341
- Hoyos-Bachilloglu R., Ivanovic-Zuvic D., Álvarez J., Linn K., Thöne N., de los Angeles Paul M. et al. Prevalence of parent-reported immediate hypersensitivity food allergy in Chilean school-aged children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42(6): 527–32. DOI: 10.1016/j.aller.2013.09.006
- Lee S.Y., Ahn K., Kim J., Jang G.C., Min T.K., Yang H.J. et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8(6): 535–540. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.6.535
- Grabenhenrich L.B., Dölle S., Moneret-Vautrin A., Köhli A., Lange L., Spindler T. et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 1128–1137.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
- Costa J., Carrapatoso I., Oliveira M.B., Mafra I. Walnut allergens: molecular characterization, detection and clinical relevance. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(3): 319–341. DOI: 10.1111/cea.12267
- ALLERGEN NOMENCLATURE WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. [updated 2022 April 29; cited 2022 December 28]. Available from: <http://www.allergen.org/search.php?allergenname=&allergensource=Juglans&TaxSource=&TaxOrder=&foodallerg=all&bioname=> / Ссылка активна на 03.04.2023.
- NCBI, National Center for Biotechnology Information, Bethesda, USA. [updated 2013 September 30; cited 2022 December 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> / Ссылка активна на 03.04.2023
- Teuber S.S., Dandekar A.M., Peterson W.R., Sellers C.L. Cloning and sequencing of a gene encoding a 2S albumin seed storage protein precursor from English walnut (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(6 Pt 1): 807–814. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70308-2
- Sato S., Yamamoto M., Yanagida N., Ito K., Ohya Y., Imai T. et al. Jug r 1 sensitization is important in walnut-allergic children and youth. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6): 1784–1786.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.04.025
- Lee J., Jeong K., Jeon S.A., Lee S. Component resolved diagnosis of walnut allergy in young children: Jug r 1 as a major walnut allergen. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019; 39(3): 190–196. DOI: 10.12932/AP-161118-0443
- Teuber S.S., Jarvis K.C., Dandekar A.M., Peterson W.R., Ansari A.A. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, jug r 2, from english walnut kernel (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(6): 1311–1320. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70029-1
- Ballmer-Weber B.K., Lidholm J., Lange L., Pascal M., Lang C., Gernert S. et al. Allergen Recognition Patterns in Walnut Allergy Are Age Dependent and Correlate with the Severity of Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(5): 1560–1567.e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.029
- Fernández-Rivas M., Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(9): 1239–1247. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00628.x
- Pastorello E.A., Farioli L., Pravettoni V., Robino A.M., Scibilia J., Fortunato D. et al. Lipid transfer protein and vicilin are important walnut allergens in patients not allergic to pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 908–914. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.06.020
- Su M., Venkatachalam M., Teuber S.S., Roux K.H., Sathe S.K. Impact of c-irradiation and thermal processing on the antigenicity of almond, cashew nut and walnut proteins. *J Sci Food Agric* 2004; 84: 1119–1125. DOI: 10.1002/jsfa.1748
- Masthoff L.J., Hoff R., Verhoeckx K.C., van Os-Medendorp H., Michelsen-Huisman A., Baumert J.L. et al. A systematic review of the effect of thermal processing on the allergenicity of tree nuts. *Allergy* 2013; 68(8): 983–993. DOI: 10.1111/all.12185
- Wallowitz M., Peterson W.R., Uratsu S., Comstock S.S., Dandekar A.M., Teuber S.S. Jug r 4, a legumin group food allergen from walnut (*Juglans regia* Cv. Chandler). *J Agric Food Chem* 2006; 54(21): 8369–8375. DOI: 10.1021/jf061329s
- Borres M.P., Sato S., Ebisawa M. Recent advances in diagnosing and managing nut allergies with focus on hazelnuts, walnuts, and cashew nuts. *World Allergy Organ J* 2022; 15(4): 100641. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100641
- Cardona V., Ansotegui I.J., Ebisawa M., El-Gamal Y., Fernandez-Rivas M., Fineman S. et al. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020. *World Allergy Organ J* 2020; 13(10): 100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472
- Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. Jr., Bock S.A., Branum A. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391–397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303

31. Клинические рекомендации. Анафилактический шок. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». 2020; 36. [Clinical guidelines. Anaphylactic shock. THE RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY and The All-Russia Public Organization «Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists» (in Russ.)] https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock_2020.pdf / Ссылка активна на 03.04.2023.
32. Есакова Н.В., Захарова И.Н., Османов И.М., Колушкин Д.С., Пампура А.Н. Анафилаксия среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями: пятилетний ретроспективный анализ. Вопросы детской диетологии 2022; 20(4): 21–30. [Esakova N.V., Zaharova I.N., Osmanov I.M., Kolushkin D.S., Pampura A.N. Anaphylaxis among children hospitalized with severe allergic reactions: a 5-year retrospective analysis. Vopr det dietol 2022; 20(4): 21–30. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2022-4-21-30
33. Feldweg A.M. Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5(2): 283–288. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.11.022
34. Elizur A., Appel M.Y., Nachshon L., Levy M.B., Epstein-Rigbi N., Pontoppidan B. et al. Clinical and Molecular Characterization of Walnut and Pecan Allergy (NUT CRACKER Study). J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8(1): 157–165. e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.038
35. Maloney J.M., Rudengren M., Ahlstedt S., Bock S.A., Sampson H.A. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. J Allergy Clin Immunol 2008; 122(1): 145–151. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.014
36. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. World Allergy Organ J 2020; 13(2): 100091. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100091
37. Sasamoto K., Nagakura K.I., Sato S., Yanagida N., Ebisawa M. Low-dose oral immunotherapy for walnut allergy with anaphylaxis: Three case reports. Allergol Int 2021; 70(3): 392–394. DOI: 10.1016/j.alit.2021.01.007

Поступила: 16.05.23

Received on: 2023.05.16

Исследования и публикация осуществлены при поддержке гранта Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0408–1.

The research and the article were supported by a grant from the Government of Moscow (No. 0408–1).

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.