

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 69

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2024

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: redakciya@pedklin.ru

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

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Рукопт

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. Саранск, 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., проф., г. Москва, Россия

Генпе 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

Мизерничий 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

Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Школьникова М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Щербак 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

Маляевская 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

Переновска 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. 69

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

1.2024

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.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Kobrin'sky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia

Kuchero 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
Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayna 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 (Roskommadzor): 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>

ЮБИЛЕЙ

Балева Л.С. (к 85-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

Юрьева Э.А., [Длин В.В.], Кушнарцева М.В., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Данцев И.С.

Неблагоприятные антропогенные факторы — угроза генетическому и соматическому здоровью детей

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В., Дудчак А.П., Сосна В.В.

Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей и лиц молодого возраста в современных реалиях

Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Егорова А.В., Федорова Е.Н., Скворцова К.А., Харламов Д.А., Крапивкин А.И.

Митохондриальная динамика и значение ее нарушений в развитии детских болезней.

Часть I. Физиологические и неврологические аспекты

Глотов О.С., Чернов А.Н., Сучко П.А., Эйсмонт Ю.А., Майорова Л.А.

Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть I. Эпигенетические механизмы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Курмагомедова Р.Г., Грознова О.С.

Кифосколиотический тип I синдрома Элерса—Данло, обусловленный мутациями гена *PLOD1*: анализ собственных наблюдений

Евреин В.В., Жирова Т.А.

Креатинин как предиктор дефицита мышечной массы у пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича

Никитин А.В., Волюнец Г.В., Потанов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г.

Сравнительная оценка кишечной микробиоты при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени у детей

Файзуллина Р.М., Самигуллина Н.В., Викторов В.В.
«Маски» лихорадки неясного генеза у детей

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А., Халиуллина С.В., Булатова А.Х., Юмашева С.Ю.
Узловатая эритема у детей

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Соколова М.А., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Ишутина Ю.Л., Шабельникова Е.И., Крапивкин А.И.

Синдром Крузона: особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей

Меркурьева Е.С., Маркова Т.В., Кенис В.М., Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Боченко С.В., Кучина А.С., Рыжкова О.П., Дорошчук Н.А., Дадали Е.Л.
Клинико-рентгенологические характеристики двух пациентов с остеодиспластической геродермией, обусловленной новыми нуклеотидными вариантами в гене *GORAB*

ANNIVERSARY

5 Baleva L.S. (on the occasion of the 85th birth anniversary)

EDITORIAL

7 Yurieva E.A., [Dlin V.V.], Kushnareva M.V., Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Dantsev I.S.

Adverse anthropogenic factors — a threat to the genetic and somatic health of children

LITERATURE REVIEWS

16 Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V., Dudchak A.P., Sosna V.V.

Risk factors for the development of arterial hypertension in children and young people in present-day developments

25 Sukhorukov V.S., Baranich T.I., Egorova A.V., Fedorova E.N., Skvortsova K.A., Kharlamov D.A., Krapivkin A.I.

Mitochondrial dynamics and the significance of its disturbances in the development of childhood diseases.

Part I. Physiological and neurological aspects

34 Glotov O.S., Chernov A.N., Suchko P.A., Eismont Yu.A., Mayorova L.A.

Formation of cognitive processes in children with autism. Part I. Epigenetic mechanisms

ORIGINAL ARTICLES

45 Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Kurmagomedova R.G., Groznova O.S.

Type 1 kyphoscoliotic Ehlers—Danlos syndrome caused by mutations of the *PLOD1* gene: analysis of own observations

52 Evreinov V.V., Zhirova T.A.

Creatinine as a predictor of muscle mass deficiency in patients with severe cerebral palsy

58 Nikitin A.V., Volynets G.V., Potapov A.S., Dudurich V.V., Danilov L.G.

Comparative assessment of intestinal microbiota in autoimmune and non-autoimmune liver diseases in children

66 Fayzullina R.M., Samigullina N.V., Victorov V.V.
“Masks” of fever of unknown origin in children

74 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Makarova K.A., Khaliullina S.V., Bulatova A.Kh., Yumasheva S.Yu.
Erythema nodosum in children

CLINICAL CASES

78 Sokolova M.A., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Vorona L.D., Levchenko L.A., Ishutina Yu.L., Shabelnikova E.I., Krapivkin A.I.

Crouzon syndrome: features of clinical manifestations, management and outcomes in children

86 Merkuryeva E.S., Markova T.V., Kenis V.M., Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Kuchina A.S., Ryzhkova O.P., Doroshchuk N.A., Dadali E.L.
Clinico-radiological characteristics of two patients with geroderma osteodysplasticum caused by new nucleotide variants in the *GORAB* gene

Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Горкина О.К., Лаптев С.А., Суспицын Е.Н., Бржеский В.В., Никитина Н.В., Ефимова Е.Л., Павлов П.В., Александрович Ю.С., Чиряева О.Г.
Полиморфизм проявлений синдрома Фелан–Мак-Дермид

Емельянчик Е.Ю., Вольф Н.Г., Черкашина Т.В., Аникина Е.А., Науменко И.Ю., Анциферова Л.Н., Кузминых Е.Н.

Тактика ведения ребенка с портопупульмональной гипертензией на фоне кавернозной трансформации воротной вены и спленоренального анастомоза

Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Подчиненова Д.В., Вацадзе Т.Д., Горбатенко Е.В.

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа у 11-летнего мальчика

ОБМЕН ОПЫТОМ

Горев В.В., Савенкова М.С., Теновская Т.А., Валиева С.И., Анджел А.Е., Бузина Н.В., Гришина Н.В.
Анализ течения и лечения COVID-19: опыт Морозовской детской городской клинической больницы

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Коровкина Е.С., Костинов М.П.

Вакцинация против вируса папилломы человека при агрессивном ювенильном респираторном папилломатозе

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Виталия Витальевича Мещерякова

Памяти Владимира Викторовича Длина

94 *Ivanov D.O., Ditkovskaya L.V., Marina O.I., Gorkina O.K., Laptiev S.A., Suspitsyn E.N., Brzheskij V.V., Nikitina N.V., Efimova E.L., Pavlov P.V., Aleksandrovich Yu.S., Chiryayeva O.G.*
Polymorphism of clinical manifestations of Phelan–McDermid syndrome

102 *Emelyanchik E.Yu., Volf N.G., Cherkashina T.V., Anikina E.A., Naumenko I.Yu., Antsiferova L.N., Kuzminykh E.N.*
Management of a child with portopulmonal hypertension due to cavernous transformation of the portal vein and splenorenal anastomosis

108 *Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Oleynik O.A., Kudlay D.A., Podchinenova D.V., Vachadze T.D., Gorbatenko E.V.*
Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in an 11-year-old boy

EXPERIENCE EXCHANGE

114 *Gorev V.V., Savenkova M.S., Tenovskaya T.A., Valieva S.I., Andgel A.E., Buzina N.V., Grishina N.V.*
Analysis of the course and treatment of COVID-19: the experience of the Morozov Children's City Clinical Hospital

FOR THE PRACTITIONER

123 *Korovkina E.S., Kostinov M.P.*
Vaccination against human papillomavirus in aggressive juvenile respiratory papillomatosis

OBITUARY

127 In memory of Professor Vitaly Vitalievich Meshcheryakov

128 In memory of Vladimir Viktorovich Dlin

Лариса Степановна Балева (к 85-летию со дня рождения)

31 декабря 2023 г. исполняется 85 лет со дня рождения Балевой Ларисы Степановны — профессора, доктора медицинских наук, заведующей отделом радиационной экопатологии детского возраста, руководителя Детского научно-практического центра противорадиационной защиты Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

Лариса Степановна Балева в 1964 г. закончила педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова и была направлена на работу в Центральный научно-исследовательский педиатрический институт Наркомздрава РСФСР, в настоящее время — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, где работает вот уже 59 лет, имея в трудовой книжке запись о единственном месте работы.

Лариса Степановна начинала свою профессиональную деятельность врачом-педиатром в одном из наиболее сложных клинических подразделений Института — в клинике раннего возраста для детей с тяжелой патологией, которые требовали постоянного круглосуточного медицинского наблюдения с организацией дополнительных обследований, консультаций, консилиумов. И в дальнейшем Лариса Степановна Балева всегда была на передних рубежах отечественной педиатрии. В момент тяжелых испытаний в стране участвовала в ликвидации чрезвычайных ситуаций: в очаге ВИЧ-инфекции в Элисте, техногенной аварии в Чувашии, в очагах пожаров в Подмоскowie в 1972 г., когда ситуация требовала не только оказания профессиональной помощи детям, но и большой силы воли в ликвидации последствий экстремальных ситуаций, панических настроений родителей детей. Ларисе Степановне приходилось оказывать помощь педиатрической службе в Республике Монголии, в связи с чем она была награждена правительственной наградой «Отличник здравоохранения Монголии».

Сразу после аварии на Чернобыльской АЭС (26.04.1986) с мая—июня 1986 г. — Лариса Степановна выезжала в загрязненные радионуклидами регионы для оценки негативных последствий действия ионизирующего излучения на состояние здоровья детей. В связи с этим имеет статус ликвидатора аварии на Чернобыльской АЭС. При ее непосредственном участии и руководстве была создана трехуровневая система оказания помощи детям, подвергшимся радиационному воздействию, разработана и начала функционировать сначала союзно-республиканская Программа, а затем республиканская Программа «Дети Чернобыля». В 1991 г. был создан Детский научно-практический центр противорадиационной защиты, который Лариса Степановна бесценно воз-



главляет все эти годы. Мультидисциплинарные бригады сотрудников Центра во главе с Л.С. Балевой постоянно выезжали в загрязненные радионуклидами регионы Российской Федерации (в Брянскую, Тульскую, Орловскую, Липецкую области) для проведения второго и третьего этапов диспансеризации. В ходе диспансеризации ежедневно осматривались 100–150 детей в детских поликлиниках, в дошкольных организациях и школах для выявления на ранних стадиях радиационно-индуцированных и хронических соматических заболеваний в целях курации патологии, проведения профилактических и реабилитационных мероприятий.

В настоящее время Лариса Степановна Балева является ведущим экспертом педиатрического профиля в стране в Российском межведомственном экспертном совете по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти с действием радиации, где ежегодно рассматриваются медицинские документы трех поколений детей, имеющих тяжелые заболевания, для установления их причинно-следственной связи с действием радиации.

Лариса Степановна Балева — одна из тех, кто определял и определяет основные научные и практические направления отечественной педиатрии в Российской Федерации. Главными интересами научно-практической деятельности Ларисы Степановны являются исследования влияния радиации на развивающийся организм ребенка, изучение патофизиологических механизмов развития радиационно-индуцированной патологии, разработка лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий для минимизации последствий действия антропогенных экопатологических факторов. Лариса Степановна Балева — один из основоположников экологической педиатрии в нашей стране.

За время работы в Институте Л.С. Балевой были защищены кандидатская и докторская диссертации: в 1970 г. кандидатская диссертация «Клинико-иммунологические особенности течения пневмонии у детей с увеличенной вилочковой железой», а в 1987 г. — докторская диссертация на тему «Основы системного и оперативного анализа взаимодействия биологических, медико-организационных и социально-гигиенических факторов риска детской смертности».

Лариса Степановна Балева всегда на передних рубежах медицинской общественной и научной жизни. С 1985 по 2001 г. она была главным педиатром Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 2001 г. назначена главным специалистом Минздрава РФ по медико-социальной экспертизе детей, затем — главным детским специалистом экспертом-реабилитологом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В течение многих лет была председателем Секции по педиатрии Ученого медицинского совета Минздрава России. Кроме того, в течение длительного времени Лариса Степановна является членом Ученого совета НИКИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России и членом редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», 16 лет была председателем профкома Института, являлась депутатом Мосгордумы.

Большой вклад внесен Л.С. Балевой в решение проблем младенческой и детской смертности, детской инвалидности, детской беспризорности и безнадзорности. В настоящее время она — ведущий эксперт по оценке и анализу этих основных демографических показателей детского здравоохранения страны.

Лариса Степановна как опытный наставник проводит большую работу по подготовке молодых специалистов. Под ее руководством защищены 17 кандидатских и 12 докторских диссертаций, которые служат основой создания научной школы. Ученики и соискатели, работавшие с Ларисой Степановной, сейчас трудятся в различных областях медицины во многих регионах нашей страны. Лариса Степановна постоянно занимается педагогической деятельностью, читает лекции, проводит семинарские занятия. Она принимает активное участие в подготовке материалов для разработки законов, приказов и других нормативных документов Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты научных исследований представлены в докладах на российских и международных съездах, конгрессах, симпозиумах и конференциях. Л.С. Балева — автор/соавтор более 300 опубликованных научных работ, в том числе 10 монографий и монографических сборников. В практическое здравоохранение результаты ее исследований внедрены в виде методических рекомендаций, усовершенствованных медицинских технологий, пособий для врачей (всего более 50). Все публикации отличаются четкостью и глубиной авторской позиции, новизной информации и важной практической значимостью. Ведутся совместные международные исследования с Республикой Беларусь, с японскими коллегами из Медицинского университета и Национального института биомедицинских инноваций г. Осака, в рамках грантовых исследований и Меморандума двустороннего академического сотрудничества с медицинским университетом г. Хего (Япония).

Лариса Степановна Балева сочетает высокий профессионализм, талант врача-педиатра, ученого и организатора, что вызывает глубокое уважение и любовь коллег, пациентов и их родителей. За заслуги перед отечественным здравоохранением Лариса Степановна Балева награждена орденом Дружбы народов СССР, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», дипломом лауреата премии имени академика Ю.Е. Вельтищева «За достижения в развитии отечественной педиатрии», медалями Патриархов всея Руси Алексия II и Кирилла за участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации», а также медалями и почетными знаками, является врачом высшей категории, в 2023 г. награждена премией А.А. Киселя «Детский врач-наставник».

Лариса Степановна стала основателем и семейной медицинской династии: дочь Ларисы Степановны — Ирина Викторовна, продолжая профессиональную врачебную традицию, работает врачом-педиатром в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России; врачом мечтает стать и правнук Ларисы Степановны, который пока еще учится в школе.

Дорогая Лариса Степановна, от всей души желаем Вам крепкого здоровья, благополучия, счастья, творческого долголетия, новых дерзаний и побед!

Сотрудники отдела радиационной экотологии детского возраста, ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, коллеги по работе, пациенты педиатрического отделения и их родители

Редколлегия журнала присоединяется к поздравлениям и желает Ларисе Степановне всех благ, успехов в ее деятельности и крепкого здоровья.

Неблагоприятные антропогенные факторы — угроза генетическому и соматическому здоровью детей

Э.А. Юрьева, В.В. Длин, М.В. Кушнарева, Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, И.С. Данцев

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

Adverse anthropogenic factors — a threat to the genetic and somatic health of children

E.A. Yurieva, V.V. Dlin, M.V. Kushnareva, L.S. Baleva, A.E. Sipyagina, N.M. Karakhan, I.S. Dantsev

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

Авторами на основании большого количества (в том числе собственных) исследований токсического действия тяжелых и радиоактивных металлов на детей разных возрастов и с разной степенью хронического контакта с такими металлами представлены риски развития соматических и генетических заболеваний. Показаны основные механизмы воздействия радиационного фактора на детский организм и причины формирования радиационно-индуцированных заболеваний.

Ключевые слова: дети, тяжелые металлы, поражение почек, радиоактивные металлы, радиационная патология, геномная нестабильность, хромосомные aberrации.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарева М.В., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Данцев И.С. Неблагоприятные антропогенные факторы — угроза генетическому и соматическому здоровью детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-7-15

The authors, based on a large number of studies (including their own) regarding the toxic effects of heavy and radioactive metals on children of different ages and with varying degrees of chronic exposure to such metals, present the risks of developing somatic and genetic diseases. The main mechanisms of the influence of the radiation factor on the child's body and the causes of the formation of radiation-induced diseases are shown.

Key words: children, heavy metals, kidney damage, radioactive metals, radiation pathology, genomic instability, chromosomal aberrations.

For citation: Yurieva E.A., Dlin V.V., Kushnareva M.V., Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Dantsev I.S. Adverse anthropogenic factors — a threat to the genetic and somatic health of children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(1): 7–15 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-7-15

В настоящее время, когда активизация негативных политических и техногенных факторов все больше угрожает здоровью и жизни людей, наиболее уязвимую часть населения составляют дети. В этих условиях их защита от экопатологических и других воздействий на здоровье представляет собой актуальную задачу педиатров.

В результате многолетних исследований токсического влияния хронического воздействия тяжелых и радиоактивных металлов в загрязненных регионах обитания доказано их негативное действие на психическое, физическое, генетическое здоровье детей

и канцерогенез. Оказалось, что к таким воздействиям детский организм значительно более чувствителен, чем взрослый. Дети, проживающие в загрязненных тяжелыми и радиоактивными металлами регионах, значительно отстают в психическом развитии: снижаются память, способность к обучению. Многие испытывают хроническую усталость, увеличивается частота развития канцерогенных заболеваний. В результате генотоксического действия появляется множество аномалий развития и генетических болезней, превращающих детей в инвалидов и/или приводящих к летальным исходам, нарушается внутри-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6062-8535

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-77-48

Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., проф., гл. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7638-6195

Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического

института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9914-0123

e-mail: baleva@pedklin.ru

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7728-7984

Карахан Наталья Марковна — к.б.н., вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2743-4485

Данцев Илья Сергеевич — врач-педиатр педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4024-5171

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

утробное развитие и жизнеспособность плода во время беременности, что оправдывает крайнюю озабоченность педиатров нарастающей угрозой жизни и здоровью детей.

В связи с изложенным считаем необходимым еще раз привлечь внимание педиатрической общест­венности к примерам тяжелых последствий экопатологических воздействий тяжелых и радиоактивных металлов на незрелый, развивающийся организм детей в условиях загрязнения среды проживания. Такие последствия наблюдались сотрудниками НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева в результате многолетних наблюдений за здоровьем и развитием детей в загрязненных регионах.

Все металлы таблицы Д.И. Менделеева можно разделить на 2 группы: эссенциальные, необходимые для жизни, и чужеродные — металлы-ксенобиотики, большинство из которых токсичны для организма даже в малых количествах и вызывают острые или хронические отравления. Загрязнение окружающей человека среды — результат антропогенной деятельности в связи с развитием промышленности и сельского хозяйства, а также военных действий [1].

Постоянное присутствие токсичных металлов в почве, пище, воде, воздухе в количествах, превышающих предельно допустимые концентрации, служит причиной хронической интоксикации проживающих в загрязненных зонах взрослых и детей. Среди эссенциальных металлов основными являются железо, медь, цинк, а среди чужеродных наиболее токсичными — свинец, кадмий, хром, бериллий, мышьяк и др., а также все радиоактивные металлы. С развитием гражданской и военной промышленности число металлов-токсикантов и зон загрязненной ими окружающей среды увеличивается. Несмотря на принимаемые меры защиты, остается угроза токсического воздействия металлов-ксенобиотиков не только на взрослых, но и на детей [1–3]. К возможным источникам загрязнения окружающей среды относятся следующие производства и процессы [1]:

- производство (выплавка) кадмия;
- выплавка цинка и свинца;
- электроанодирование металлов;
- изготовление кадмиево-никелевых батарей;
- переплавка анодированных кадмием металлов;
- производство сплавов (с медью, серебром);
- производство стабилизаторов пластмасс;
- производство красителей;
- ювелирное производство;
- производства электронной промышленности.

Проблема осложняется тем, что металлы-ксенобиотики, особенно радиоактивные, медленно выводятся при их попадании в организм и нет достаточно эффективных средств для ускорения их выведения.

Содержащие металлы-ксенобиотики экотоксиканты, экополлютанты попадают в организм человека из загрязненной окружающей среды (воздух, почва, вода) через дыхательные пути, пищу, питье. Действуя порой даже в небольших дозах и концентрациях, металлы-ксенобиотики способны существенно модифицировать течение нормальных физиологических процессов. Наибольшему риску повреждения подвержены органы на пути поступления и элиминации металлов-ксенобиотиков — почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, а также органы с наиболее интенсивными обменными процессами — ЦНС, костный мозг и др. Помимо патологического действия на макроструктуры и макропроцессы, металлы-ксенобиотики оказывают тяжелые эффекты на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях [1].

Дети практически всегда более чувствительны к хроническому воздействию металлов-эко­токсикантов в отличие от взрослых, для которых более актуален риск развития острой интоксикации при контактах с металлами-ксенобиотиками на производстве. Хроническая токсичность металлов-ксенобиотиков проявляется сублетальными эффектами, иммунными сдвигами, патологией почек, печени, эндокринных желез, аллергизацией, пороками развития, нарушением репродуктивной функции и заканчивается летальными исходами среди лиц с повышенной чувствительностью к экотоксиканту. Токсическое действие металлов-ксенобиотиков проявляется на эмбрионах человека (тератогенез) [4, 5]. Генотоксическое действие этих металлов обусловлено нарушением процесса синтеза белков и нуклеиновых кислот, репликации ДНК в связи с ее деформацией и разрушением. Кроме того, нарушаются синтез и трансляция РНК, происходит ее деградация, формируется извращение структуры и функции рибосом и полисом. Генотоксикант определяет форму развития токсического процесса: канцерогенез, мутагенез, тератогенез. Таким образом, итогом генотоксического действия экотоксиканта является вмешательство в процессы синтеза белков, клеточного деления, иммунопатологическое, цитотоксическое действие, тератогенез и канцерогенез. Повреждающее действие токсичных металлов на органы и системы человека представлено в таблице 1.

Все металлы-ксенобиотики относятся к нефротоксикантам и могут приводить к повреждениям почек различного уровня вплоть до развития некротических изменений в клетках [7]. Это связано с тем, что прошедший через фильтрационный барьер токсикант накапливается в канальцах (концентрация становится примерно в 100 раз выше) вследствие реабсорбции воды, содержащейся в первичной моче. В результате накопление токсиканта в клетках канальцевого эпителия оказывает негативное действие на мембранные, белковые структуры, на мито-

Таблица 1. Токсичность тяжелых металлов [6]
Table 1. Heavy metal toxicity

Металл	Повреждаемые органы и системы
Кадмий (Cd) ПДК 10 мкг/л (кг) Токсический эффект — 80 мкг/с Пути введения: пища, питье, воздух, курение Выведение: почки, печень, кишечник, слюнные железы, кожа	Почки, проксимальные канальцы, печень, ЦНС, органы кроветворения, митохондрии. Кости (резорбция), нарушение транскрипции ДНК. Канцерогенез (легкие, простата). Сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология
Хром (Cr) ПДК 0,1–0,5 мг/л Токсический эффект — 1,0 мг/л Пути введения — питье, пища. Выведение: почки	Почки, особенно у детей, легкие, печень, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт. Гонадотоксическое, канцерогенное, нейротоксическое, тератогенное действие, накапливается в тканях
Мышьяк (As) ПДК 0,1–1,0 мг/кг Токсический эффект — 2,0 мг/кг или 0,2 мг/л Пути введения: пища, питье Выведение: почки, кишечник	Почки, мозг, гонады, печень, кости (резорбция), волосы, канцерогенез, легкие, сердечно-сосудистая система. Длительно удерживается в организме
Свинец (Pb) ПДК 60–80 мкг/100 г Токсический эффект — 3 мг/кг Пути введения: пища, воздух Выведение: почки	Почки (канальцы), кости (резорбция), желудочно-кишечный тракт, печень, органы кроветворения (анемия), ЦНС (энцефалиты), атеросклероз, канцерогенез, тератогенез, митохондрии
Сурьма (Sb) ПДК 0,2–0,5 мг/кг Пути введения: пища Выведение: почки, не накапливается	Печень, почки

Примечание. ПДК — предельно допустимая концентрация.

хондрии (снижаются биоэнергетические процессы), нуклеиновые кислоты, рибосомы, стимулируется образование свободных радикалов кислорода. Происходит апоптоз клетки. Депонированные металлы медленно выводятся из тканей — в течение 20–30 лет, а иногда остаются в них пожизненно.

Мы в течение 6 лет проводили наблюдение, диагностику и поиск оптимальных средств лечения и профилактики патологии почек у 270 детей (в возрасте 3–15 лет), обусловленной воздействием ряда металлов, загрязняющих среду их проживания (кадмий, хром, свинец, мышьяк) [8–12]. Наиболее характерными признаками патологии почек у наблюдаемых детей были микрогематурия, микропротеинурия, оксалатная и уратная кристаллурия, а также признаки деструкции цитомембран — перекиси водорода (H_2O_2), липидов, этаноламин, снижение антиоксидантной защиты мочи, снижение антикристаллизующих продуктов биоэнергетического обмена (неорганических пирофосфатов, что характерно для оксалатной кристаллурии). Кроме того, у всех детей определялись признаки нарушения энергозависимых функций проксимальных канальцев почек в виде микропротеинурии, аминоацидурии и нередко глюкозурии и фосфатурии. Установлена своеобразная этапность нарастания признаков поражения отдельных частей нефрона с возрастом [13]:

1) бессимптомная экскреция металлов-ксенобиотиков и микропротеинурия (более 300 мг/сут);

2) микропротеинурия, микрогематурия, кристаллурия и признаки нарушения функций проксимальных канальцев, характерные для дисметаболической нефропатии;

3) к указанным признакам присоединяется дисфункция дистального канальца и даже гломерулярного аппарата, а также нарушение циркадной периодичности функции почек (никтурия, изостенурия и др.), характерные для тубулоинтерстициального нефрита [12]. Воспалительный процесс при тубулоинтерстициальном нефрите обусловлен массивным высвобождением арахидоновой кислоты в процессе перекисной деструкции фосфолипидов цитомембран с активацией циклооксигеназы и образованием липидных провоспалительных агентов — лейкотриенов, тромбоксанов, фактора агрегации тромбоцитов [12].

Признаки патологии почек, как правило, выявлялись случайно, а у 10% родителей наблюдаемых детей выявлена мочекаменная болезнь как следующий этап нарушения кальциевого гомеостаза клеток почек. При тубулоинтерстициальном нефрите с возрастом увеличивалась частота функционального нарушения почек (снижение уровня гломерулярной фильтрации в 41% случаев). В 50% случаев у наблюдаемых детей выявлялся отягощенный аллергический анамнез (пищевой, медикаментозный, экссудативно-катаральный диатез, реакция на вакцинацию, бронхиальная астма, респиратор-

ный аллергоз, нейродермит). В 30% случаев выявлялись парциальные нарушения иммунитета (повышение уровня IgE, циркулирующих иммунных комплексов, нарушение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров). Выявлялись признаки мембранопатии и нарушение обменных процессов. В моче повышались уровни H_2O_2 , перекиси липидов, этаноламина (предшественник оксалатов), отмечалась энзимурия (бета-галактозидаза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза) при снижении антиоксидантной защиты. У детей с нефропатиями в 80% случаев обнаруживалось нарушение циркадной периодичности функции почек, регулируемой в норме гормонами надпочечников. Выявлялась никтурия, а также суточная инверсия экскреции на дневной тип — креатинина, фосфатов, удельной плотности мочи, микроальбумина, микроглобулина [9]. Изменение суточного ритма функции почек было более выражено у этих детей по сравнению со здоровыми детьми такого же возраста, проживающими в этом же регионе, что, по-видимому, связано с индивидуальной чувствительностью к металлам-ксенобиотикам. Выявлялась мутация фермента пуринового обмена (гипоксантингуанинфосфобозилтрансферазы) в соматических клетках. У детей с нефропатиями достоверно была повышена наследственная предрасположенность к заболеваниям органов мочевой системы ($q=0,7$) по сравнению с группой контроля ($q=0,18$) [9]. Наследственная предрасположенность сочеталась с повышенной чувствительностью лейкоцитов к металлам-ксенобиотикам (в 4–5 раз по сравнению с контролем). Чувствительность лейкоцитов к тяжелым металлам и свободным радикалам кислорода определялась в краткосрочной культуре в присутствии токсиканта (солей кадмия, хрома, свинца или по реакции Фентона) по количеству погибших клеток по сравнению с контролем [14]. Для уточнения наличия металлов-ксенобиотиков в организме, помимо определения чувствительности к ним, использовали пробу с препаратами, ускоряющими выведение таких металлов в загрязненных зонах. С этой целью использовали купренил, сукцимер, ксидифон и димефосфон [7]. Указанные препараты позволяют выявить скрытое депонирование металлов-ксенобиотиков, повышая их экскрецию в 1,5–3 раза за 2 сут после однократного введения. Проба позволила подтвердить связь основных клинических проявлений с уровнем стимулированной элиминации металлов-ксенобиотиков с мочой: гематурии — с уровнем хрома; протеинурии и липидурии — с уровнем кадмия, а уровня тубулярных изменений — с обоими металлами [9].

Среди средств, препятствующих попаданию металлов-ксенобиотиков в организм ребенка, использовались комплексообразующие препараты, снижающие абсорбцию их в желудочно-кишечном тракте (альгисорб), а также элиминирующие

металлы-ксенобиотики из образовавшихся депо (ксидифон). Сорбенты образуют в кишечнике нерастворимые соли с металлами-ксенобиотиками, удаляемые с калом, а комплексоны удаляют металлы из тканей [15]. К сожалению, нет абсолютно безвредных препаратов для выведения металлов-ксенобиотиков из организма. Кроме того, не исключена возможность депонирования образовавшихся комплексов.

Совсем другая степень токсичности присуща тяжелым металлам с ионизирующим альфа-, бета- или гамма-излучением. Ни один из них не имеет предельно допустимой концентрации для организма. Существуют радиоактивные металлы, период распада которых составляет до 30 лет (стронций, цезий и технеций). Хотя энергия атома широко используется во многих сферах жизни человека, заражение радиоактивными металлами окружающей среды во много раз превышает риск негативного воздействия на человека по сравнению с тяжелыми металлами без радиации [16–18]. Генотоксическое действие радиации обуславливает высокую частоту гибели эмбрионов, плодов и детскую смертность. Разрушительное действие радиации на организм ребенка оказывает не только уран-235, но и «обедненный» уран. Это определено при применении ядерного оружия американцами в японских Хиросиме и Нагасаки, а также в Югославии и Ираке (использование снарядов с «обедненным» ураном).

Под действием радиоактивных металлов происходят скачкообразные изменения наследственных признаков — мутации генные, хромосомные, геномные. В клетках возникают возбужденные ионизированные молекулы и радиационно разрушенные связи с образованием свободных радикалов кислорода, отмечается нарушение структуры азотистых оснований (фосфорно-углеродные связи пуриновых и пиримидиновых оснований, разрыв глюкозо-фосфатного остова молекулы, фрагментация ДНК). Любая доза радиации оказывает губительное действие на клетку и ее генетический аппарат, безопасной дозы не существует. Особенно риску подвержены клетки с активным митотическим циклом (кровь, эпителий, мужские гонады). При репликации ДНК особенно подвержена перестройке азотистых оснований с дезорганизацией их последовательности, элиминации больших фрагментов ДНК, нарушению структуры хромосом. С повышением числа мутаций рождается больше нежизнеспособных особей с врожденными дефектами, передающимися по наследству. Последствия загрязнения мутагенами окружающей среды может повлечь за собой крупные перестройки экосистем и утраты биологических видов, живых организмов, стать угрозой генетической катастрофы для всего человечества [3, 19].

Дети в 2–3 раза более радиочувствительны, чем взрослые [20]. Подтверждением служит 37-летний

опыт сотрудников Детского научно-практического центра противорадиационной защиты НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтишева РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. В данном Центре на нескольких поколениях детей с разными видами радиационного поражения (когорты), проживающими в регионе радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС, изучались факторы риска и маркеры радиационно-индуцированного повреждения организма ребенка [3]. Наиболее важными из этих факторов оказались следующие: резкая активация свободнорадикальных процессов, нестабильность генома, мутагенез, хромосомные aberrации и снижение репарации, нарушение функции белка p53 и иммуногенеза. Сотрудниками Центра разработан быстрый метод обнаружения нестабильности генома [3].

Одним из основных биологических влияний ионизирующей радиации и действия попадающих в организм радиоактивных металлов является интенсификация образования свободных радикалов кислорода и нарушение функции связанных с белками эссенциальных микроэлементов (возможная замена их на радиоактивные металлы). Активность свободных радикалов кислорода и степень истощения антиоксидантной защиты зависят от интенсивности воздействия и индивидуальных генетических и возрастных особенностей организма ребенка (преобладают процессы пероксидации и протеолиза или защитные компенсаторные, адаптационные и репаративные процессы) [21, 22].

Влияние низкоинтенсивного воздействия радиации в малых дозах на детский организм доказали появление феномена геномной нестабильности. Этот феномен возникает в потомках многократно поделившихся клеток, подвергшихся воздействию радиации, что проявляется разрывами ДНК, aberrацией хромосом, внеплановой экспрессией/супрессией генов и хромосомными мутациями. Возникают одно- и двунитевые разрывы ДНК, межмолекулярные ковалентные сшивки ДНК–белок, ДНК–ДНК. Наиболее опасны радиационно-индуцированные двунитевые разрывы ДНК, так как они могут привести к нерепарируемой потере генетической информации [23, 24].

Мутагенное действие радиации в период внутриутробного развития и у детей, продолжающих ей подвергаться в постнатальный период, обнаруживалось в тех или иных комбинациях типов хромосомных нарушений, характерных как для мутагенного действия радиации, так и для пострадиационной индукции хромосомной нестабильности. Аналогичные нарушения хромосомного аппарата выявляются и у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, у потомков облученных родителей [25].

Радиационные воздействия приводят к врожденным аномалиям, порокам развития, умственной отсталости, онкологическим заболеваниям

и представляют большую опасность для детей. Установлено, что радиочувствительность зависит от гестационного возраста зародыша/плода, а его максимальная радиочувствительность приходится на период основного онтогенеза — 8–15 нед после зачатия. В отличие от «физиологической» геномной нестабильности, приводящей к некоторым наследственным болезням, радиационно-индуцированная нестабильность имеет ряд особенностей: 1) часть клеток, выживших после облучения в эксперименте, может давать функционально измененное потомство, в котором с высокой частотой на протяжении многих поколений возникают *de novo* (без дополнительного облучения) aberrации хромосом и генные мутации; 2) могут не определяться стойкие нарушения в первичной структуре ДНК; 3) могут быть затронуты клетки, не подвергшиеся облучению (проявление «синдрома свидетеля»); 4) геномная нестабильность может проявляться в отдаленные сроки после облучения (иногда через сотни циклов деления клетки). Исследование этих механизмов геномной нестабильности необходимо для поиска возможности снижения риска развития радиационно-индуцированной патологии у настоящих и будущих поколений [26–28].

Хромосомные aberrации и состояние клеток при индуцированной геномной нестабильности характеризуется постоянным проградентным нарастанием спонтанного уровня мутаций или других геномных и хромосомных изменений во втором и третьем поколениях детей, рожденных от облученных родителей. Показано, что повышение уровня хромосомных aberrаций предшествует многим клиническим проявлениям, репродуктивной дисфункции, малигнизации и аутоиммунной патологии. Достоверно доказано повышение уровня хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови у родителей и их детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения. Средние частоты aberrантных геномов у этих детей в 1,5–2,8 раза превышают таковые у детей группы сравнения. У всех детей при действии малых доз радиации отмечено повышение уровня нестабильных и структурных хромосомных aberrаций (одиночных и парных фрагментов, дицентриков и колец) и особенно отчетливо стабильных хромосомных aberrаций (транслокаций, делеций) [20, 22]. Помимо нарушений нуклеотидных последовательностей ДНК, возникающих в ходе молекулярно-генетических процессов (репараций, транскрипций, трансляций, сегрегации дочерних структур), при воздействии малых доз радиации возникают радиационно-индуцированные болезни, происходит клеточное тиражирование как первичных, так и отсроченных дисгеномных эффектов. Необходимо учитывать, что накапливающиеся в клетке свободные радикалы кислорода, образующиеся в результате радиолиза воды и перекисного окисле-

ния липидов, оказывают повреждающее действие на наследственный аппарат и мембранные структуры клеток [20]. Отмечена отрицательная корреляция между уровнем хромосомных aberrаций и концентрацией антиоксидантов. Возникающий полигеномный дисбаланс в организме, дисфункция клеток, тканей и органов отражаются на процессах дифференцировки, приводят к снижению биологической устойчивости организма и увеличивают риск радиационно-индуцированных болезней [20, 22, 29].

Система репарации — один из самых мощных механизмов генома, обеспечивающих восстановление нарушенных или утраченных цепочек ДНК и сохраняющих стабильность генетического аппарата [22]. Неадекватность адаптивных и компенсаторно-восстановительных механизмов приводит к ослаблению репаративных процессов, изменению активности Са-Mg-зависимой эндонуклеазы — основного фермента первого этапа системы репарации. Понижение/снижение (вариабельность) активности фермента при действии малых доз радиации зависит от особенностей реакций организма, приводящих к деградации хроматина. Для истощения возможностей репарации генетического аппарата характерно снижение активности Са-Mg-зависимых эндонуклеаз, отражающих угнетение адаптационных и репаративных процессов [28, 30].

«Многоядерный тест» на лимфоцитах и буккальном эпителии используется как косвенный показатель геномной нестабильности в качестве альтернативного (скринингового) метода для исследования характера ее наследования [29, 31, 32]. Использование данного метода позволило показать, что цитогенетические изменения клеток буккального эпителия с микроядрами, протрузиями и сдвоенными ядрами служат показателями риска канцерогенеза у второго поколения детей из загрязненных радионуклидами территорий (риск развития рака полости рта, лимфатических узлов, грудной клетки) [29, 31, 32]. Патологические изменения у детей второго поколения были аналогичны материнским — новообразования, в том числе злокачественные (щитовидной железы, молочной железы), приведшие к оперативному вмешательству [26]. Увеличение количества двуядерных клеток при действии радиации свидетельствует об активации клеточной пролиферации, направленной на образование новых полиплоидных клеток, замещающих поврежденные или погибшие. У таких клеток выше функциональная активность и генетическая нестабильность, в том числе канцерогенная активность [31, 32].

Генная сеть гена *TP53*, кодирующего белок p53, и его экспрессия у наблюдаемых детей была исследована сотрудниками Детского научно-практического центра противорадиационной защиты (далее Центр). В ответ на повреждение ДНК в норме происходит включение защитного механизма — активация

белка p53, контролирующего геномную целостность ДНК, остановку деления аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в фазе G1 с последующей индукцией апоптоза. Это позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клона клеток с опухолевой трансформацией, предупреждает развитие онкогенного эффекта как у населения, подвергающегося хроническому облучению в малых дозах, так и у его потомков (второе, третье поколение) [33]. Ген *TP53* вовлечен во взаимодействие с большим количеством других генов и их белковых продуктов. Отмечены значительные разнонаправленные изменения (повышение/снижение) экспрессии ряда функционально важных генов типа гена *TP53* с риском развития различных видов рака. Анализ полученных данных в семьях детей выявил схожие изменения в экспрессии генов как у матерей, так и у детей, причем у детей эти изменения были более выражены [33–37].

Иммунологические факторы риска формирования радиационно-индуцированных заболеваний у детей обусловлены геномно-иммунной дисфункцией. В проведенном сотрудниками Центра исследовании установлены нарушения Т-клеточного иммунитета при хроническом комбинированном облучении радиоизотопами ¹³¹I, ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr. Для всех детей было характерно изменение количества клеток — естественных киллеров (NK-клеток — лимфоцитов CD16+), особенно у детей второго поколения — потомков облученных родителей. У всех детей зарегистрировано увеличение относительного количества клеток с маркером регулятора апоптоза (лимфоцитов CD95), который служит также маркером радиационного воздействия и формирования злокачественных новообразований [38, 39]. Особая роль в развитии опухолей отводится дефициту NK-клеток. Полипотентность радиационного воздействия на иммунный статус выражается в изменении нескольких групп Т-лимфоцитов. Иммунные изменения, обусловленные действием радиации, служат одним из механизмов развития опухолей и аутоиммунных заболеваний [38–40].

Заключение

Тяжелые металлы при хроническом попадании в организм ребенка разрушают структуру и функции молекул, клеток, тканей, органов, генетический аппарат, что обуславливает полиорганный патологию, мутагенез, тератогенез, канцерогенез, иммунную патологию, нарушения функций ЦНС, почек, желудочно-кишечного тракта. Радиоактивные тяжелые металлы, будучи значительно более токсичными, оказывают особенно разрушающее действие на цитомембраны, резко повышая активность окислительного стресса, и на ядерные ДНК, обуславливая мощное генотоксическое, мутагенное, тератогенное, канцерогенное действие, во много раз более высокое,

чем у обычных тяжелых металлов, и в 2–3 раза более выраженное у детей по сравнению со взрослыми. Хроническое воздействие радиоактивных металлов токсично для организма при всех, даже самых малых дозах, и, в отличие от обычных тяжелых металлов,

не имеют «предельно допустимых концентраций». Педиатры должны принимать максимально активное участие в борьбе с загрязнениями планеты экотоксикантами и радиацией, выступать в защиту психического, физического и генетического здоровья детей!

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Куценко С.Н. Основы токсикологии. СПб, Фолиант, 2004; 650. [Kutsenko S.N. Fundamentals of toxicology. St. Petersburg, Foliant, 2004; 650. (in Russ.)]
2. Файзуллина Р.А., Мальцев С.В. Особенности обмена тяжелых металлов у детей с хроническим гастродуоденитом. Казанский медицинский журнал 2002; 83(2): 56–58. [Fayzullina R.A., Maltsev S.V. Features of heavy metal metabolism in children with chronic gastroduodenitis. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2002; 83(2): 56–58. (in Russ.)]
3. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей — актуальная проблема современности. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(1): 7–14. [Baleva L.S., Sipyagina A.E. Predictors of the risk of formation of radiation-induced stochastic diseases in the generations of children from families of exposed parents is an urgent problem of our time. Ros vestn perinatol i pediatri 2019; 64(1): 7–14. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–7–14
4. Kushnareva M.V., Yurieva E.A., Keshishyan E.S. Heavy Metals in the Women's Breast Milk and the Health of Newborn Babies. Health Scie Res 2016; 3(3): 35–39.
5. Кушнарева М.В., Юрьева Э.А., Кешишян Е.С. Содержание тяжелых металлов в моче у здоровых новорожденных и детей с перинатальной патологией. Рос вестн перинат и педиатр 2015; 2: 37–41. [Kushnareva M.V., Yurieva E.A., Keshishyan E.S. The content of heavy metals in the urine of healthy newborns and children with perinatal pathology. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 2: 37–41. (in Russ.)]
6. Юрьева Э.А., Длин В.В. Руководство по клинико-лабораторной диагностике заболеваний почек у детей. М.: Оверлей, 2020; 244. [Yuryeva E.A., Dlin V.V. Guidelines for the clinical and laboratory diagnosis of kidney diseases in children. Moscow: Overlay, 2020; 244. (in Russ.)]
7. Ворсанова С.Г., Демикова И.А., Игнатова М.С. Цитогенетическая характеристика детей с нефропатиями из региона, загрязненного тяжелыми металлами. Нефрология и гемодиализ 2000; 2(3): 166–170. [Vorsanova S.G., Demikova I.A., Ignatova M.S. Cytogenetic characteristics of children with nephropathies from a region contaminated with heavy metals. Nefrologiya i gemodializ 2000; 2(3): 166–170. (in Russ.)]
8. Игнатова М.С., Харина Е.А., Дегтярева Э.М., Фитин А.Ф., Трухина О.В. Первые шаги в детской эконепфрологии. Рос вестник перинат и педиатр 1994; 39(1): 31–33. [Ignatova M.S., Kharina E.A., Degtyareva E.M., Fitin A.F., Trukhina O.V. First steps in pediatric econephrology. Ros vestn perinatol i pediatri 1994; 39(1): 31–33. (in Russ.)]
9. Игнатова М.С., Османов И.М., Аксенова М.Е., Длин В.В. Экологически обусловленные заболевания почек у детей и использование для их лечения препаратов из морских водорослей. Рос вестн перинатол и педиатр 1996; 6: 48–53. [Ignatova M.S., Osmanov I.M., Aksenova M.E., Dlin V.V. Ecologically caused kidney diseases in children and the use of seaweed preparations for their treatment. Ros vestn perinatol i pediatri 1996; 6:48–53. (in Russ.)]
10. Aksenova M., Dlin V.V., Albegova M. Evolution of renal function in children with tubule-interstitial nephritis from cadmium and chromium-poisoned region. XXVI Congress of the European Renal Association, Sept. 5–8 1999; Madrid, Spain, p. 131.
11. Игнатова М.С., Длин В.В., Клембовский А.И. Нефропатия в регионе, загрязненном тяжелыми металлами. Рос вестн перинатол и педиатр 1997; 3: 45–49. [Ignatova M.S., Dlin V.V., Klembovsky A.I. Nephropathy in a region contaminated with heavy metals. Ros vestn perinatol i pediatri 1997; 3: 45–49. (in Russ.)]
12. Коровина Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит. Детская нефрология (руководство для врачей). Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 480–501. [Korovina N.A. Tubulointerstitial nephritis. Pediatric nephrology (a guide for physicians) Ed. M.S. Ignatova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 480–501. (in Russ.)]
13. Детская нефрология (руководство для врачей). Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 683. [Pediatric Nephrology (guide for physicians). Ed. M.S. Ignatova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 683. (in Russ.)]
14. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога (клиническая и лабораторная диагностика). М.: Оверлей, 2007; 355. [Yuryeva E.A., Dlin V.V. Diagnostic handbook of a nephrologist (clinical and laboratory diagnostics). Moscow: Overlay, 2007; 355. (in Russ.)]
15. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарева М.В., Боченков С.В., Воздвиженская Е.С. Бисфосфонаты в лечении нарушений обмена кальция у детей: более 40 лет применения (лекция). Педиатрия. Восточная Европа 2023; 11(1): 130–140. [Yuryeva E.A., Dlin V.V., Kushnareva M.V., Bochenkov S.V., Vozdvizhenskaya E.S. Bisphosphonates in the treatment of calcium metabolism disorders in children: over 40 years of use (lecture). Pediatriya. Vostochnaya Evropa 2023; 11(1): 130–140. (in Russ.)]
16. Сорокин А.Е. Клиническая радиология. Учебник для вузов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 244. [Sorokin A.E. Clinical radiology. Textbook for high schools. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 244. (in Russ.)]
17. Мутовин Т.Р. Клиника, генетика, геномика и протеомика наследственной патологии. Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 882. [Mutovin T.R. Clinic, genetics, genomics and proteomics of hereditary pathology. Tutorial. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 882. (in Russ.)]
18. Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Цитогенетические эффекты и возможности их транс-генерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного заражения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(3): 976–995. [Nomura T., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Cytogenetic effects and the possibility of their transgenerational transmission in the generations of people living in the regions of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61(3): 95–97. (in Russ.)]
19. Аргунова В.С. Мутагенные факторы и их влияние на генетический аппарат человека. Тюмень: ГМУ МЗ РФ, 2018; 120. [Argunova V.S. Mutagenic factors and their influence on the human genetic apparatus. Tyumen: State Medical

- University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018; 120. (in Russ.)]
20. *Сипягина А.Е., Балева Л.С., Сусков И.И., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Малашина О.А.* Повышенная чувствительность к малым дозам радиации как основа формирования хронических соматических заболеваний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2004; 49(5): 43–47. [*Sipyagina A.E., Baleva L.S., Suskov I.I., Pulatova M.K., Sharygin V.L., Malashina O.A.* Hypersensitivity to low doses of radiation as the basis for the formation of chronic somatic diseases in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2004; 49(5): 43–47. (in Russ.)]
 21. *Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарцева М.В., Воздвиженская Е.С.* Микроэлементозы при патологии у детей. Педиатрия. Восточная Европа 2023; 11 (2): 216–227. [*Yuryeva E.A., Dlin V.V., Kushnareva M.V., Vozdvizhenskaya E.S.* Microelementoses in pathology in children. Pediatriya. Vostochnaya Evropa 2023; 11(2): 216–227. (in Russ.)]
 22. *Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К.* Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцируемой нестабильности генома. Радиационная биология. Радиоэкология 2011; 41(5): 489–499. [*Burlakova E.B., Mikhailov V.F., Mazurik V.K.* The system of redox homeostasis during radiation-induced genome instability. Rad Biology. Radioekologiya 2011; 41(5): 489–499. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
 23. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С. Балева Л.С., Сипягина А.Е.* Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. Рад биология. Радиоэкология 2006; 46(2): 167–177. [*Suskov I.I., Kuzmina N.S., Suskova V.S., Baleva L.S., Sipyagina A.E.* The problem of induced genomic instability as the basis for increased morbidity in children exposed to low-intensity radiation in small doses. Rad. Biologiya. Radioekologiya 2006; 46(2): 167–177. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
 24. *Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Воронкова А.С., Садыков А.Р.* Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка p53 в процессах онкогенеза в I–II поколениях детей, проживающих в радиационно загрязненных территориях. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(1): 81–86. [*Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Voronkova A.S., Sadykov A.R.* The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in oncogenesis in the I–II generations of children living in radiation-contaminated areas. Ros vestn perinatol i pediatri 2017; 62(1): 81–86. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–81–86
 25. *Sipyagina A.E., Baleva L.S., Karakhan N.M., Sukhorukov V.S.* Role of Postradiation genome instability in evaluating the development of radiation-determined pathology in children after Chernobyl accident and investigation perspectives. AAS-CIT J Med 2015; 1(2): 18–22
 26. *Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Егорова Н.И.* Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(3): 87–95. [*Baleva L.S., Nomura T., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Yakusheva E.N., Egorova N.I.* Cytogenetic effects and the possibility of their transgenerational transmission in the generations of individuals living in the regions of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61(3): 87–95. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–3–87–94
 27. *Алексахин Р.М.* 61-я сессия научного комитета ООН по действию атомной радиации. Рад биология. Радиоэкология 2014; 54(6): 657–658. [*Alexakhin R.M.* The 61-st Session of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Rad Biologiya. Radioekologiya (Rad. Biology. Radioecology) 2014; 54(6): 657–658. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
 28. *Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M.* Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. J Radiat Cancer Res 2017; 8(3): 123–134. DOI: 10.4103/jrcr.jrcr_30_17
 29. *Cardozo R.S., Takahashi-Hyodo S., Peitl P.Jr., Ghilardi-Ne-to T., Sakamoto-Hojo E.T.* Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. Teratog Carcinog Mutagen 2001; 21: 431–439 DOI: 10.1002/tcm.1030
 30. *Унжаков С.В., Львова Г.Н., Чекова В.В., Семьякина А.Н., Балева Л.С., Засухина Г.Д., Казанцева Л.З.* Активность ДНК репарации у детей, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации, как результата аварии на Чернобыльской атомной станции. Генетика 1995; 31: 1433–1437. [*Unzhakov S.V., Lvova G.N., Chekova V.V., Semyachkina A.N., Baleva L.S., Zasukhina G.D., Kazantseva L.Z.* DNA repair activity in children exposed to low doses of ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Genetica 1995; 31: 1433–1437. (in Russ.)]
 31. *Корсаков А.В., Трошин В.П., Михалев В.П., Жилин А.В., Жилина О.В., Воробьева Д.А., Короткова Н.С.* Сравнительная оценка частоты цитогенетических нарушений в буккальном эпителии детей на экологически неблагоприятных территориях Брянской области. Токсиколог Вестн 2012; 1: 29–34. [*Korsakov A.V., Troshin V.P., Mikhaliev V.P., Zhilin A.V., Zhilina O.V., Vorobyeva D.A., Korotkova N.S.* Comparative assessment of the frequency of cytogenetic disorders in the buccal epithelium of children in ecologically unfavorable territories of the Bryansk region. Toksikolog Vestn 2012; 1: 29–34. (in Russ.)]
 32. *Сычева Л.П.* Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека. Медицинская генетика 2007; 11(3): 11–15. [*Sycheva L.P.* Biological significance, criteria for determining and limits of variation of the full range of cytological parameters in assessing the cytogenetic status of a person. Meditsinskaya genetika 2007; 11(3): 11–15. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073–7998
 33. *Lin Y., Ma W., Benchimol S.* A new death-domain-containing protein, is induced by p53 and promotes apoptosis. Nature Genet 2000; 26(1): 122–127. DOI: 10.25557/2073–7998
 34. *Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Marshall T., Sipyagina A.E., Abe H., Voronkova A.S. et al.* Higher risk for carcinogenesis for residents populating the isotopecontaminated territories as assessed by NanoString Gene Expression Profiling. J Translational Sci 2017; 3(3): 1–6. DOI:10.15761/JTS.1000183
 35. *Wang L.B., Zheng S., Zhang S.Z., Peng J.P., Ye F., Fang S.C., Wu J.M.* Expression of ST 13 in colorectal cancer and adjacent normal tissues. World J Gastroenterol 2005; 11(3): 336–339. DOI: 10.1186/1476–4598–11–29
 36. *Hedau S., Batra M., Singh U.R., Bharti A.C., Ray A., Das B.C.* Expression of BRCA1 and BRCA2 proteins and their correlation with clinical staging in breast cancer. J Cancer Res Ther 2015; 11(1): 158–164. DOI: 10.4103/0973–1482.140985
 37. *Воробьева И.Е.* Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека. Мед радиология 1993; 38(9): 31–34. [*Vorobitsova I.E.* Genetic consequences of ionizing radiation’s action for animals and men. Med Radiologiya 1993; 38(9): 31–34. (in Russ.)]
 38. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии. Москва: Медицина, 1999; 608. [*Yarilin A.A.* The bases of immunology. Moscow: Meditsina, 1999; 608. (in Russ.)]

39. Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Карпеева Е.Е., Буянкин В.М., Сускова В.С. Клинико-иммунологические нарушения у детей различных когорт наблюдения, подвергшихся действию радиационного фактора на различных этапах онтогенеза. Рад биология. Радиоэкология 2011; 51(1): 7–19. [Baleva L.S., Yakovleva I.N., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Karpeeva E.E., Buyankin V.M., Suskova V.S. Clinical and immunological disorders in children of different observation cohorts exposed to the radiation factor at various stages of ontogenesis. Rad Biologiya. Radioekologiya 2011; 51(1): 7–19. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
40. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И., Землянская З.К. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(3): 81–88. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Karakhan N.M., Egorova N.I., Zemlyanskaya Z.K. Immunological features of disorders in children living in regions with different levels of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Ros vestn perinatol i pediater 2015; 60(3): 81–88. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей и лиц молодого возраста в современных реалиях

Г.А. Игнатенко, А.В. Дубовая, Ю.В. Науменко, А.П. Дудчак, В.В. Сосна

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия

Risk factors for the development of arterial hypertension in children and young people in present-day developments

G.A. Ignatenko, A.V. Dubovaya, Yu.V. Naumenko, A.P. Dudchak, V.V. Sosna

Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

В современном обществе отмечается интенсивный рост заболеваемости артериальной гипертензией среди лиц молодого возраста, который в основном обусловлен особенностями образа жизни и связанными с ними факторами риска.

Цель. Анализ результатов научных исследований отечественных и зарубежных авторов, касающихся изучения факторов риска развития артериальной гипертензии у детей и лиц молодого возраста.

Материал и методы. Проведен качественный анализ имеющихся в литературе современных данных о факторах риска развития артериальной гипертензии и ее профилактике.

Результаты. Установлено, что на возникновение артериальной гипертензии в детском возрасте влияют не только наследственные факторы, но и целый ряд средовых факторов риска.

Заключение. Требуется дальнейшие исследования по изучению новых и известных факторов риска, которые необходимо учитывать при проведении первичной профилактики заболевания у детей и лиц молодого возраста из группы высокого риска.

Ключевые слова: дети, лица молодого возраста, артериальная гипертензия, факторы риска, наследственность.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В., Дудчак А.П., Сосна В.В. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей и лиц молодого возраста в современных реалиях. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 16–24. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-16-24

In modern society, there is an intensive increase in the incidence of hypertension among young people, which is mainly due to lifestyle features and associated risk factors.

Purpose. To analyze the results of Russian and foreign scientific research concerning the study of risk factors in the development of hypertension in children and young people.

Material and methods. A qualitative analysis of the current data available in the literature on the risk factors of hypertension and its prevention has been carried out.

Results. It has been established that the occurrence of arterial hypertension in childhood is influenced not only by hereditary factors, but also by a number of environmental risk factors.

Conclusion. Further research is needed to study new and established risk factors that need to be considered when conducting primary prevention of the disease in children and young people from the high-risk group.

Key words: children, young people, arterial hypertension, risk factors, heredity.

For citation: Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V., Dudchak A.P., Sosna V.V. Risk factors for the development of arterial hypertension in children and young people in present-day developments. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(1): 16–24 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-16-24

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ректор Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Герой Труда Донецкой Народной Республики, член-корр. Национальной академии медицинских наук Украины, ORCID: 0000-0003-3611-1186 e-mail: gai-1959@mail.ru

Дубовая Анна Валериевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №3, дир. Аккредитационно-симуляционного центра Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-7999-8656 Науменко Юлия Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии №3 зам. дир. Аккредитационно-симуляционного центра Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-6829-0371

Дудчак Александра Петровна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии №3 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0003-2161-4194

Сосна Виктория Викторовна — асс. кафедры педиатрии №3 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0009-0008-7333-4198

283003 Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, д. 16

Идентификация факторов риска — одно из ключевых достижений эпидемиологии XX века. Продолжающийся рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения трудоспособного возраста обусловлен в основном особенностями образа жизни и связанными с ними факторами риска [1]. Согласно материалам Американской кардиологической ассоциации (АКА) артериальная гипертензия входит в «семерку маркеров неблагоприятия сердечно-сосудистого здоровья» [1]. Полагают, что наличие повышенных уровней артериального давления и известных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте позволяет прогнозировать развитие артериальной гипертензии в будущем [2, 3].

Данные по отслеживанию уровня артериального давления (АД) убеждают, что повышенный уро-

вень АД у детей коррелирует с более высоким АД в зрелом возрасте, а также с ранним началом артериальной гипертензии у подростков, так как в этом возрасте велико влияние модифицирующих факторов риска. На основании изложенного в настоящей статье представлен анализ имеющихся в литературе современных данных о факторах риска развития артериальной гипертензии и ее профилактики.

Современная концепция о факторах риска и их классификация

Разработка концепции факторов риска — одно из фундаментальных достижений медицинской науки во второй половине XX века. Главную роль в ее создании сыграло знаменитое Фрамингемское исследование, стартовавшее в городе Фрамингем (США) в 1948 г. Широкомасштабное исследование длительностью более 70 лет продемонстрировало полиэтиологическую природу сердечно-сосудистых заболеваний, придавая существенное значение факторам риска, которые, независимо друг от друга или кумулятивно, влияют на развитие, течение и исход этих заболеваний. Именно в процессе указанного исследования был предложен и введен в медицинскую практику термин «фактор риска» [4].

Под факторами риска понимают генетические, физиологические, поведенческие и социально-экономические особенности жизнедеятельности человека, которые причинно связаны с увеличением частоты развития патологии и служат независимыми и значимыми предикторами риска развития тех или иных заболеваний, в частности сердечно-сосудистых [5]. Авторы полагают, что большинство заболеваний имеет мультифакторную этиологию, которую образно называют «паутиной причинности» [6].

К немодифицируемым (неуправляемым) факторам риска относят пол, возраст, рост, этническую принадлежность, наследственную отягощенность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, влияние которых исключить невозможно. К модифицируемым (управляемым) относятся факторы риска, на которые имеется возможность оказать влияние, уменьшить их воздействие на организм либо устранить, относятся уровень липидов (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности), малоподвижный образ жизни (гиподинамия), избыточная масса тела и/или ожирение, активное/пассивное курение, прием алкоголя, уровень артериального давления, гипергликемия. В последнее время выделяют группу вероятно модифицируемых факторов риска, к которой относят изменение уровней окисленных липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а), гомоцистеина, фибриногена, гипертрофию левого желудочка, нарушенную толерантность к глюкозе, стресс.

Вклад основных факторов риска в развитие артериальной гипертензии

Наследственная предрасположенность. Высокое артериальное давление — наследственный и управляемый фактор риска. Благодаря публикации крупнейшего исследования по изучению ассоциации генетических вариантов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время (англ. genome-wide association studies, GWAS) идентифицировано более 535 новых локусов, связанных с АД, которые не только предлагают новое биологическое понимание в регуляции АД, но и раскрывают общую генетическую архитектуру между АД и воздействием образа жизни [7]. Исследования, выполненные в последние годы, демонстрируют несомненную роль генетических факторов в формировании артериальной гипертензии и ее осложнений [8–12]. Именно генетическая составляющая играет значительную роль в их развитии, в связи с чем активно ведутся молекулярно-генетические исследования, посвященные идентификации генов-кандидатов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время активно изучаются структурные полиморфизмы генов, кодирующих компоненты гомеостатической, ренин-ангиотензин-альдостероновой, кинин-калликреин-брадикининовой, фибринолитической и NO-синтезирующей систем, генов метаболизма липопротеидов, воспаления, пролиферации и ангиогенеза, молекулярных сигнальных путей, рецепторов гормонов, факторов роста и др. [13]. Кроме того, в последние годы появились работы, посвященные оценке эффективности медикаментозного лечения пациентов с разными генотипами [14]. Однако данные достаточно противоречивы, что может быть обусловлено существенным влиянием средовых факторов на проявление полиморфизмов. Группой авторов подтверждается вклад наследственности в развитие артериальной гипертензии, который составляет от 30 до 60% [14]. Как показали исследования Р. Ioannidis, любой отдельный полиморфизм гена объясняет 1–8% от общего риска развития заболевания в популяции, но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20–70% общего риска, обусловленного генетическими факторами [15].

Г.А. Игнатенко и соавт. [16, 17] представили результаты сопоставления клинических и молекулярно-генетических данных по изучению роли полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы у взрослых и детей с первичной артериальной гипертензией с учетом результатов суточного мониторинга АД. Проведенное исследование свидетельствует о существенном вкладе генетических факторов в развитие и становление первичной артериальной гипертензии у взрослых и подростков. При исследовании полиморфизма генов ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы выявлены варианты, достоверно чаще встречавшиеся у больных артериальной гипертензией — *AGT*: с. 704Т>С ($68,8 \pm 11,6$ и $20,0 \pm 8,9\%$ соответственно; $p < 0,01$), *CYP11B2*: с. 344С>Т ($56,3 \pm 12,4$ и $10,0 \pm 6,7\%$ соответственно; $p < 0,01$), *NOS3*: с. 786Т>С ($43,8 \pm 12,4$ и $5,0 \pm 4,9\%$ соответственно; $p < 0,05$), *GNB3*: с. 825С>Т ($56,3 \pm 12,4$ и 0 соответственно; $p < 0,001$).

При своевременном исследовании полиморфизма генов и подборе адекватной тактики лечения можно добиться снижения прогрессирования артериальной гипертензии и риска развития осложнений заболевания. Таким образом, важность генетической детерминации при артериальной гипертензии не вызывает сомнений.

Возраст, пол. В исследованиях, проводимых в детской популяции, установлена прямая связь повышенного АД с возрастом [18]. Известно, что уровень АД варьирует в разные возрастные периоды: повышается в периоде новорожденности, затем от 1 года до 5 лет сохраняется приблизительно на одном уровне, а с 6 лет вновь увеличивается до окончания пубертатного периода [18]. Как показали исследования, артериальная гипертензия у детей от возраста полового созревания и старше у мальчиков встречается в 3–4 раза чаще, чем у девочек, однако в возрасте 11–12 лет чаще наблюдается у девочек, в 15–16 лет — у юношей [19]. В. К. Kit и соавт. [20] указывают, что повышенные уровни АД у мальчиков встречаются чаще (15–19%), чем у девочек (7–12%). Нельзя не отметить, что если в возрасте до 10–12 лет преобладает вторичная артериальная гипертензия, обусловленная заболеваниями почек, эндокринной системы, аномалиями сосудов и др., то в более старшем возрасте встречается преимущественно эссенциальная артериальная гипертензия. Актуальны также исследования, которые изучают вклад особенностей питания матери во время беременности, низкой или избыточной массы тела при рождении ребенка в развитии артериальной гипертензии [20]. Полагают, что особенности антенатального и постнатального периода, в том числе преждевременные роды и низкая масса тела при рождении могут быть определены как факторы риска повышенного АД и других сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [21]. В литературе приведены примеры, когда риск развития артериальной гипертензии увеличивался в зависимости от гестационного возраста новорожденных и был особенно высоким у тех из них, кто родился до 33 нед беременности [22]. U.S. Waughaci и соавт. [23] установили, что у детей, матери которых имели в анамнезе преждевременные роды, наблюдаются нарушения циркадного ритма АД уже в детском возрасте.

Расовая принадлежность. Американские ученые, изучая расовые различия уровня АД в детской популяции, установили, что, по сравнению со свет-

локожими детьми, темнокожие дети (афроамериканцы), помимо повышенного уровня АД, имеют более высокую распространенность избыточной массы тела/ожирения, повышенного уровня ренина в плазме крови. Однако после проведения возрастной градации детей эти различия сохранялись только у детей младше 13 лет, за исключением уровня АД. В частности, афроамериканские дети в возрасте 13 лет и старше имели более высокие уровни систолического и диастолического АД как при случайных, так и при амбулаторных измерениях, а также повышенный индекс времени гипертензии в течение 24-часового холтеровского мониторинга АД.

Масса тела. Доказанный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии — ожирение. Наибольшее прогностическое значение в отношении будущего АД у детей, помимо исходного уровня АД, имеют масса тела, индекс массы тела и выраженность подкожного жирового слоя. В то же время основное значение в развитии артериальной гипертензии имеет высокое нормальное АД в детстве, особенно в сочетании с ожирением. Согласно Докладу о состоянии здравоохранения в Европе за 2018 г. распространенность избыточной массы тела и ожирения имеет тенденцию к повышению почти во всех европейских государствах. Распространенность избыточной массы тела увеличилась с 55,9% населения в 2010 г. до 58,7% в 2016 г., а ожирения — соответственно с 20,8 до 23,3% [24]. Данные об общемировой распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей свидетельствуют о повышении этого показателя у девочек с 0,7% (1975 г.) до 5,6% в 2016 г., у мальчиков — с 0,9 до 7,8% соответственно [24]. Отмечается также увеличение в 2 раза числа детей с ожирением в Российской Федерации за последние 10 лет: если в 2005–2006 гг. 2,3% детей страдали ожирением, то в 2014 г. — 5,6%. Нельзя не отметить, что дети, имеющие хотя бы одного родителя с ожирением или избыточной массой тела, в 1,9 раза чаще страдают ожирением [24]. M. Geserick и соавт. полагают, что большинство детей, у которых наблюдается избыточная масса тела/ожирение к трехлетнему возрасту, в дальнейшем имеют данное состояние и в подростковом возрасте [25]. Установлено, что у мальчиков старшего возраста избыточная масса тела/ожирение и более высокий уровень общего кальция в сыворотке крови были связаны с артериальной гипертензией. Выявлено также, что у детей астенического телосложения систолическое АД в среднем на 3,87 мм рт.ст., чем у детей с нормостеническим типом телосложения. Напротив, у детей с гиперстеническим типом телосложения систолическое АД на 3,69 мм рт.ст. и диастолическое АД на 2,58 мм рт.ст. было выше, чем в группе детей с нормальной массой тела.

По результатам исследований у детей с высоким уровнем общего кальция в сыворотке крови наблюдается повышение систолического АД на 1,60 мм рт.ст.

и диастолического АД на 1,77 мм рт.ст., что увеличивает риск развития артериальной гипертензии. На основании изложенного имеется возможность рассматривать *уровень кальция* в сыворотке крови как нетрадиционный фактор риска в скрининге высокого нормального АД, наряду с другими показателями в клинических условиях [24].

Курение. Курение принято считать одним из наиболее значимых факторов риска сосудистого старения. По данным исследований, выполненных в последние годы, изучены механизмы влияния никотина и табачного дыма на эндотелий сосудов, а курение рассматривается в ряду основных факторов риска развития артериальной гипертензии. Примерно на 45-й минуте после выпаривания никотинсодержащей жидкости в электронной сигарете и примерно на 15-й минуте после курения обычной сигареты значительно повышалось периферическое систолическое АД. Кроме того, частота сердечных сокращений оставалась повышенной примерно в течение 45 мин после выкуривания электронной сигареты и в течение первых 30 мин после курения обычной сигареты. Не стоит забывать о вреде пассивного курения. Установлено, что пребывание в задымленном помещении в течение 1 ч равноценно активному выкуриванию половины сигареты, а в течение 8 ч — выкуриванию 5 сигарет [26].

Нерациональное питание. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), несбалансированный рацион — один из шести главных факторов риска, способствующих формированию хронических неинфекционных заболеваний во всем мире [27]. Данные многих эпидемиологических и клинических исследований убедительно подтверждают, что здоровая диета, основанная на фруктах и овощах, рыбе и небольшом количестве мясных продуктов, и ее высокое качество снижают частоту возникновения многих заболеваний, связанных с образом жизни: артериальной гипертензии, ожирения, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек, инсультов и некоторых видов рака [28].

Группой авторов проведен анализ фактического питания у детей с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия у них артериальной гипертензии [29]. В исследование были включены 117 детей и подростков (средний возраст 13,5 года): 1-ю группу составили 48 детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением, 2-ю группу — 49 детей с нормальным АД, избыточной массой тела и ожирением. В результате полученных данных выявлено, что у детей обеих групп наблюдалось нарушение режима питания в виде редких приемов пищи с переяданием перед сном в 24% случаев и с преобладанием в ежедневном рационе пищи типа «фастфуд» в 60,4 и 51% случаев соответственно. Анализ употребления жирной и сладкой пищи показал, что у детей обеих групп предпоче-

ние отдается жирам животного происхождения — в 75,6 и 70,8% соответственно, ежедневное употребление сладкой пищи было выявлено у 30 и 35% детей в обеих группах соответственно. Умеренное употребление соленой пищи отмечено в 63% случаев в 1-й группе и в 65,3% во 2-й группе, и только в 10% зарегистрировано употребление поваренной соли в значительных количествах. Достоверных межгрупповых различий по профилю употребления указанных продуктов у детей с избыточной массой тела и ожирением не выявлено [30].

Лечение и профилактика артериальной гипертензии. Л.А. Балыкова и соавт. [31] представили обзор опубликованных с 2010 по 2020 г. международных и отечественных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии. Авторы дали подробное описание дифференцированной тактики лечения артериальной гипертензии у детей и подростков. Подробно обсуждены подходы к немедикаментозной коррекции повышенного АД, описаны показания к антигипертензивной терапии, дана характеристика основных классов гипотензивных средств — показания, противопоказания и возможные побочные эффекты. Кроме того, описаны принципы терапии рефрактерной АГ и правила сочетания антигипертензивных средств.

И.В. Леонтьева [32] в своей работе акцентировала внимание на современных подходах к немедикаментозному и медикаментозному лечению артериальной гипертензии у детей и подростков на основе анализа рекомендаций по лечению артериальной гипертензии Американской ассоциации сердца (2017) и Европейского общества гипертензии (2016). Изложены возможности немедикаментозного воздействия путем изменения диетического рациона и повышения уровня физической активности. Освещены данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований по применению препаратов основных групп гипотензивных у детей и подростков, рекомендации по целевому уровню АД при лечении артериальной гипертензии. Представлены показания и противопоказания к назначению гипотензивных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, блокаторов кальциевых каналов. Пересмотрены представления о применении β-адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии. Рассматриваются возможности лечения рефрактерной артериальной гипертензии, особенности лечения гипертензии при протеинурии, метаболическом синдроме, дислипидемии.

Американская кардиологическая ассоциация в своем докладе «Life's Simple 7» обращает внимание на 7 основных компонентов для поддержания «здоровья сердца» и призывает быть активными, поддерживать нормальную массу тела, правильно питаться, не курить, контролировать нормальный уровень АД,

холестерина и глюкозы в крови [27]. В следующем докладе «Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable diseases (2013–2020)» также представлены рекомендации по повышению физической активности, снижению уровня АД, количества употребления алкоголя, табака и поваренной соли. Указанный документ призывает остановить рост распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения. Учитывая изложенное выше, необходимо уделить внимание и «Докладу о состоянии здравоохранения в Европе» за 2018 г., в котором целевым ориентиром №1 является сокращение к 2020 г. на 1,5% в год преждевременной смертности вследствие четырех основных неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, сахарного диабета и хронических респираторных [29]. Авторы утверждают, если не уделять должного внимания модифицируемым факторам риска, существует опасность обращения положительных тенденций вспять. Своевременную роль в решении этих вопросов сыграли эпидемиологические исследования, которые проводились в США (Фрамингемское исследование), а затем и в Европе «Исследование семи стран». Многочисленные исследования помогли ученым разработать алгоритмы прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них, что существенно облегчило работу практикующих врачей в области стратификации рисков [29]. Концепция факторов риска стала научной основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и в работах белорусских ученых [2, 29]. Эта концепция в настоящее время широко используется при проведении профилактических программ как на популяционном, групповом, так и на индивидуальном уровнях. Современная работа по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний строится по принципу реализации трех стратегий: популяционной, стратегии высокого риска и вторичной профилактики [33].

А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль [34] изучали распространенность и структуру дислипидемии у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. Проведен анализ медицинской документации 76 детей подросткового периода в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст $14,1 \pm 1,9$ года), 69% юношей и 31% девушек. В качестве критериев нормолипидемии были использованы рекомендации экспертов ВОЗ и Национальной программы по изучению холестерина крови (NCEP) у детей и подростков. Различные варианты нарушений липидного состава сыворотки крови верифицированы у 23,6%. Наиболее часто дислипидемия встречалась у пациентов со стабильной артериальной гипертензией — 50,0%, в группе с лабильной артериальной гипертензией показатель составил 27,7%, в группе с гипертензией «белого халата» — 22,3%. Анализ структуры дислипидемии показал преобладание изолированных форм (55,5%), второе место занимали

комбинированные формы (33,4%), третье место принадлежало дислипидемии 2а типа (по Фредриксону), которая диагностирована в 11,1% случаев. Изолированная альфа-гипохолестеринемия была выявлена у 16,7% больных. Исследование показало широкое распространение дислипидемии у подростков с артериальной гипертензией — 23,6%. Ассоциация артериальной гипертензии и дислипидемии может быть объяснена как случайным сочетанием этих широко распространенных факторов риска, так и общими для двух патологий метаболическими нарушениями, лежащими в основе их развития.

Целью работы Н.Н. Каладзе и соавт. [35] явилось изучение некоторых показателей углеводного обмена, а также уровней лептина и грелина у детей с первичной артериальной гипертензией. Обследованы 164 ребенка в возрасте 12–17 лет с первичной артериальной гипертензией. В зависимости от индекса массы тела дети также были разделены на 2 группы: в одну вошли 98 пациентов с индексом ниже 25 кг/м^2 , из них 57 мальчиков и 41 девочка; в другую группу — 66 человек с индексом выше 25 кг/м^2 , из них 44 мальчика и 22 девочки. Уровень инсулина оценивали в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации, согласно которым нормальным считается уровень инсулина менее 15 мкМЕд/мл , пограничным — $15–20 \text{ мкМЕд/мл}$, высоким — более 20 мкМЕд/мл . Для определения инсулиносекреции β -клетками (В%) поджелудочной железы, инсулиночувствительности (S%) использовали обновленную малую компьютерную модель гомеостаза НОМА-2. При анализе изменений углеводного и инсулинового обменов было установлено наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности по НОМА у 103 (62,8%) и 108 (65,9%) детей соответственно при среднем уровне глюкозы $4,27 \pm 0,05 \text{ ммоль/л}$ в обеих группах, находящемся в пределах нормальных референсных значений. Однако с помощью компьютерной модели НОМА-2 инсулинорезистентность была выявлена у 152 (92,7%) пациентов, у 49 из них этот синдром оказался скрытым, так как не определялся другими методиками. При анализе уровня инсулина в зависимости от индекса массы тела у детей с избыточной массой тел чаще встречается высокая (51,5%) и пограничная (30,3%) гиперинсулинемия в отличие от группы, в которой преобладали дети с нормальным уровнем инсулина. У детей с первичной артериальной гипертензией при нормальном физиологическом уровне глюкозы имелись гиперинсулинемия, гиперлептинемия, лептинорезистентность и гипогрелинемия в условиях инсулинорезистентности, более выраженные в группах со стабильной артериальной гипертензией и с избыточной массой тела. Установлено, что у детей с первичной артериальной гипертензией лептин-грелиновые механизмы регуляции аппетита утрачиваются вне зависимости от массы

тела, а инсулинорезистентность служит главным патогенетическим звеном в развитии других метаболических нарушений.

Л.М. Гарифулина [36] обследовала 55 детей с экзогенно-конституциональным ожирением и артериальной гипертензией. Дети были разделены по типу ожирения и наличию артериальной гипертензии. В 1-й группе было 17 (16,83%) человек с равномерным типом ожирения, во 2-ю группу вошли 38 детей с абдоминальным ожирением, у 20 из них было нормальное АД (подгруппа 2А) и у 18 детей подтвержден диагноз артериальной гипертензии (подгруппа 2Б). У детей с ожирением наблюдалось употребление избытка твердых жиров, легкоусвояемых углеводов, зачастую дети любили употреблять жареную картошку, макароны, мучные изделия, сосиски, колбасы, шоколадные батончики, газированные напитки. У 35,2, 35 и 33,3% детей соответственно в 1-й группе, подгруппах 2А и 2Б избыточная калорийность рациона возникала за счет легкоусвояемых углеводов в напитках, т.е. эти дети употребляли ежедневно соки и/или сладкие газированные напитки до 1–2 л. У детей исследуемых групп в 41,1, 35 и 44,4% случаях соответственно гиперкалорийность рациона также была обусловлена частым посещением ресторанов фастфуда, употреблением большого количества жареной картошки (более 3 раз в неделю), с потреблением пищи в этих ресторанах, составляющей до 50–75% суточной калорийности. При этом в рационе 58,8, 65 и 72,2% детей недоставало ненасыщенных жирных кислот (т.е. рыбных блюд и растительных масел), а у 35,2 25 и 27,7% детей недостаточно пищевых волокон (употребление свежих овощей, фруктов). Перечисленные факторы усугублялись малоподвижным образом жизни детей. Образ жизни детей с ожирением характеризовался усиленной школьной нагрузкой и сниженной двигательной активностью. Так, усложненное обучение с посещением двух кружков и более имели 47% детей с равномерным типом ожирения и по 50% детей в каждой из подгрупп с абдоминальным ожирением. Сниженная двигательная активность отмечалась у 58,8% детей с равномерным ожирением и у 60 и 72,2% детей подгрупп 2А и 2Б соответственно. Дети 1-й группы проводили в сутки $3,9 \pm 1,4$ ч перед телевизором и/или компьютером, а дети подгрупп 2А и 2Б по $4,5 \pm 1,1$ и $4,3 \pm 1,2$ ч соответственно, что еще больше усугубляло гиподинамию и вызывало психоэмоциональное перенапряжение. Зачастую дети не ходили на занятия по физической культуре в школе. Только 23,5% детей в группе с равномерным типом ожирения и по 20 и 16,6% в подгруппах детей с абдоминальным ожирением периодически занимались физическими упражнениями. Наиболее часто упоминаются бег, утренняя зарядка, тренажерный зал, футбол, волейбол, плавание. У детей сельской местности также отмечено ограничение в физиче-

ской нагрузке; чаще всего родители детей жаловались на отказ ребенка от работы по дому или хозяйству. При анализе аналогичных факторов у лиц контрольной группы выявлено, что зачастую они вели правильный образ жизни, и случаи систематического переедания здесь отмечены не были, только в 10% случаев были выявлены случаи одностороннего углеводистого питания. Случаи гиподинамии встречались в значительно реже (15%).

Курение — наиболее управляемый фактор риска развития артериальной гипертензии. Проведенное нами исследование показало, что в обследованной группе детей и подростков с ожирением различного типа курят 12% девочек и 33,3% мальчиков, в том числе употребляют жевательный табак [36]. При этом выявлено, что курить эти дети начали в возрасте 10–12 лет. Проведенный опрос выявил, что в семьях девочек оба родителя курят чаще (16%), чем в семьях мальчиков (13,3%). Практически в 50% обследованных семей курят отцы: 32% в семьях девочек и 50% в семьях мальчиков. Примерно в каждой шестой и седьмой семье курят матери: 16% в семьях девочек и 13,3% в семьях мальчиков. При определении достоверности факторов риска выявлено, что наибольшее значение в развитии абдоминального ожирения имеет наследственность по ожирению, особенно по материнской линии ($p < 0,05$). Для всех сравниваемых групп достоверным фактором риска служили избыточное калорийное питание, гиподинамия ($p < 0,05$) [36].

Выявлено, что основными факторами риска развития различных типов ожирения у детей, в том числе с артериальной гипертензией, являются гиперкалорийное питание, гиподинамия, отягощенная по ожирению и сахарному диабету наследственность. В развитии артериальной гипертензии большое значение имели индекс массы тела и окружность талии, а также курение в семьях родителей. Выявленные факторы риска требуют активной просветительской и лечебной работы.

Стратегия высокого риска (индивидуальная профилактика) направлена на выявление в популяции людей с высоким уровнем факторов риска с последующей их коррекцией и элиминацией. Данная стратегия, реализуемая главным образом через диспансеризацию и профилактические медицинские осмотры населения, особенно важна в нашей стране для снижения смертности среди населения трудоспособного возраста. Стратегия вторичной профилактики предполагает обеспечение качественного лечения людей, имеющих верифицированные сердечно-сосудистые заболевания, коррекцию их факторов риска и повышение мотивации пациентов к лечению.

Перспективные наблюдения за детьми с артериальной гипертензией и динамика основных факторов риска. Раннее начало профилактики, когда факторы риска еще отсутствуют или находятся в стадии фор-

мирования и когда вмешательство в большинстве случаев может носить немедикаментозный характер, представляется весьма перспективным [37]. Известное утверждение, что профилактику сердечно-сосудистых заболеваний надо начинать с детства, находит подтверждение в основных проспективных исследованиях, в которых прослеживалась динамика основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с детского до взрослого возраста с целью оценки целесообразности и возможности их раннего выявления. Для ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимы законодательные меры, повышение роли школы, реорганизация индустрии питания в сторону его оптимизации, реализация программ по развитию физкультуры и спорта.

А.А. Александров и соавт. [38] на основе анализа особенностей 32-летней динамики различных уровней АД определяли результативность скрининговых исследований в детском возрасте [38]. Было проведено 32-летнее проспективное когортное наблюдение за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11–12 лет). Через 32 года из 1005 участников исследования были обследованы 303 (30,1%), в когорту вошли 290 человек. Обследование включало опрос по стандартной анкете; трехкратное измерение АД, подсчет пульса, измерение длины и массы тела; измерение толщины кожных складок над трицепсом, под лопаткой и на животе, окружности талии и бедер; определение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов; электрокардиограмму. Из числа мужчин,

которые в возрасте 12 лет по уровню систолического АД находились в верхних 20% (5-й квинтиль) кривой распределения АД, по прошествии 32 лет почти 25% оставались в том же квинтильном ранге. На стабильность повышенного АД влияли более высокие показатели массы тела и кожных складок. Сочетание повышенного систолического АД с избыточной массой тела у подростков 13 лет увеличивает риск развития артериальной гипертензии в возрасте 43 лет в той же степени, что и изолированное повышение массы тела; это свидетельствует о снижении роли исходных уровней АД в развитии артериальной гипертензии при сохраняющейся роли массы тела. Для профилактики артериальной гипертензии уже в детском и подростковом возрасте необходимо брать под пристальное наблюдение лиц с повышенным систолическим АД и избыточной массой тела, причем активные профилактические мероприятия начинать в возрасте до 20 лет.

Заключение

Таким образом, на возникновение артериальной гипертензии в детском возрасте влияют не только наследственные факторы, но и целый ряд средовых факторов риска. Все перечисленные факторы риска обуславливают необходимость активной просветительской и лечебной работы среди детского населения. Необходимы дальнейшие исследования по изучению новых факторов риска, которые следует учитывать при проведении первичной профилактики заболевания у детей и лиц молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M.ж, Chang A.R., Cheng S. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137(12): 467–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
2. Максимович Н.А. Роль факторов риска атеросклероза в изменении функциональной активности эндотелия сосудов у детей и подростков с вегетативными расстройствами. *Здравоохранение* 2010; 12: 4–7. [Maksimovich N.A. The role of atherosclerosis risk factors in changes in the functional activity of vascular endothelium in children and adolescents with autonomic disorders. *Zdravookhraneniye* 2010; 12: 4–7. (in Russ.)]
3. Shen W., Zhang T., Li S., Zhang H., Xi B., Shen H. et al. Race and sex differences of long-term blood pressure profiles from childhood and adult hypertension: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2017; 70(1): 66–74. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09537
4. Kannel W.B., Dawber T.R., Kagan A., Revotskie N., Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease — six-year follow-up experience. *Ann Int Med* 1961; 55: 33–50. DOI: 10.7326/0003-4819-55-1-33
5. Куликов В.А. Фреймингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. *Вестник Витебского государственного медицинского университета* 2012; 2: 16–24. [Kulikov V.A. Framingham Heart Study: 65 Years of Research into the Causes of Atherosclerosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2012; 2: 16–24. (in Russ.)]
6. Лежнин В.Л., Пользик Е.В., Казанцев В.С., Якушева М.Ю. Системный анализ в эпидемиологии рака. Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2005; 208. [Lezhnin V.L., Polzik E.V., Kazancev V.S., Yakusheva M.Yu. System analysis in cancer epidemiology. Ekaterinburg: Uralskoe otdelenie RAN, 2005; 208. (in Russ.)]
7. Evangelou E., Warren H., Mosen-Ansorena D., Mifsud B., Pazoki R., He G. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature Genetics* 2018; 50: 1412–1425. DOI: 10.1038/s41588-018-0205-x
8. Okayama M., Takeshima T., Harada M., Ryusuke A., Kajii E. Does a medical history of hypertension influence disclosing genetic testing results of the risk for salt-sensitive hypertension, in primary care? *Int J Gen Med* 2016; 9: 257–266. DOI: 10.2147/IJGM.S111337
9. Arif M., Sadayappan S., Becker R., Martin L J., Urbina E.M. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. *Hypertens Res* 2019; 42 (8): 1099–1113. DOI: 10.1038/s41440-019-0248-0
10. Kokubo Y., Padmanabhan S., Iwashima Y., Yamagishi K., Goto A. Gene and environmental interactions according to the components of lifestyle modifications in hypertension guidelines. *Environ Health Prev Med* 2019; 24(1):19 DOI: 10.1186/s12199-019-0771-2

11. Mao S., Sun J.-H., Gu T.-L., Zhu F.-B., Yin F.-Y., Zhang L.-N. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. *Hypertension* 2017; 31(1): 530–536. DOI: 10.1038/jhh.2017.7
12. Stoll S., Wang C., Qiu H. DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. *Int J Mol Sci* 2018; 19(4): 1174 DOI:10.3390/ijms19041174
13. Waken R.J. Review of the genetics of hypertension with a focus on gene-environment interactions. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(3): 23. DOI: 10.1007/s11906-017-0718-1
14. Ehret G.B. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(1): 17–25. DOI: 10.1007/s11906-009-0086-6
15. Ioannidis J.P., Trikalinos T.A., Ntzani E.E., Contopoulos-Ioannidis D.G. Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment. *Lancet* 2003; 361(9357): 567–571. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12516-0
16. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Роль полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада в возникновении и прогрессировании первичной артериальной гипертензии у подростков и взрослых. *Российский кардиологический журнал* 2022; 27(6): 8–9. [Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. The role of renin-angiotensin cascade protein gene polymorphism in the occurrence and progression of primary arterial hypertension in adolescents and adults. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2022; 27(6): 8–9. (in Russ.)]
17. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(5): 54–57. [Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Molecular and genetic aspects of essential arterial hypertension in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 65(5): 54–57. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-54-57
18. So H. K., Yip G. W.-K., Choi K. — C., Li A.M., Leung L.C. - K., Wong S.-N., Sung R. Y.-T. Association between waist circumference and childhood-masked hypertension: a community-based study. *J Paediatr Child Health*. 2016; 52(4): 385–390. DOI: 10.1111/jpc.13121
19. Максимович Н.А. Эпидемиология артериальной гипертензии у детей Гродненской области за пятилетний период. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2019; 17(3): 303–307. [Maksimovich N.A. Epidemiology of arterial hypertension in children of the Grodno region over a five-year period. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2019; 17(3): 303–307. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-3-303-307. (in Russ.)]
20. Kit B.K., Kuklina E., Carroll M.D., Ostchega Y., Freedman D.S., Ogden L.C. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999–2012. *JAMA Pediatr* 2015; 169(3): 272–279. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3216
21. Edvardsson V.O., Steinhorsdottir S.D., Eliasdottir S.B., Indridason O.S., Palsson R. Birth weight and childhood blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(6): 596–602. DOI: 10.1007/s11906-012-0311-6
22. Luyckx V.A., Perico N., Somaschini M., Manfellotto D., Valensi H., Cetin I. et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet* 2017; 390(10092): 424–428. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30576-7
23. Bayraktar U.S., Schaefer F., Duzova A., Yigit S., Bakkaloglu A. Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm. *J Pediatr* 2007; 151(4): 399–403. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.04.003
24. Abarca-Gomez L. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390(10113): 2627–2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
25. Geserick M., Vogel M., Gausche R., Lipek T., Spielau U., Keller E. et al. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *N Engl J Med* 2018; 379(14): 1303–1312. DOI: 10.1056/NEJMoa1803527
26. Синопальников А.И. Табакокурение — фактор риска развития хронической обструктивной болезни легких. Табакокурение — проблема XXI век: материалы конф. Москва, 2006: 24. [Sinopalnikov A.I. Tobacco smoking is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease. Tobacco smoking is a problem of the XXI century: materials of the conference Moscow, 2006: 24. (in Russ.)]
27. Baker-Smith C.M., Flinn S.K., Flynn J.T., Kaelber D.C., Blowey D., Carroll A.E. et al. Subcommittee on Screening and management of high BP in children. Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2018; 142(3): e20182096. DOI: 10.1542/peds.2018-2096
28. Мэтрэгунэ Н.Г., Ревенко Н.Е., Бикир-Тхоряк Л.И., Кожокарь С.В., Тэнэсе Л. Роль питания в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. *Вопросы детской диетологии* 2012; 10(6): 57–59. [Matragune N.G., Revenko N.E., Bikir-Thoryak L.I., Kozhokar S.V., Tenase L. The role of nutrition in the development of arterial hypertension in overweight and obese children. *Voprosy detskoy diyetologii* 2012; 10(6): 57–59. (in Russ.)]
29. Baker-Smith C.M., Flinn S.K., Flynn J.T., Kaelber D.C., Blowey D., Carroll A.E. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2018; 142. DOI: 10.1542/peds.2018-2096
30. Строгий В.В. Минимизация атерогенного риска. *Военная медицина* 2015; 2: 44–49. [Strogii V.V. Minimization of atherogenic risk. *Voyennaya meditsina* 2015; 2: 44–49. (in Russ.)]
31. Балыкова Л.А., Леонтьева И.В., Краснополянская А.В., Садькова Д.И., Машкина Л.С., Чегодаева И.Ю., и др. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии у детей и подростков: обзор клинических рекомендаций. *Вопросы современной педиатрии* 2021; 20(4): 271–281. [Balykova L.A., Leontieva I.V., Krasnopol'skaya A.V., Sadykova D.I., Mashkina L.S., Chegodaeva I.Yu. et al. Modern approaches to the treatment of hypertension in children and adolescents: a review of clinical recommendations. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2021; 20(4): 271–281. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v20i4.2281
32. Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64: (1): 15–24. [Leontyeva I.V. Treatment of arterial hypertension in children and adolescents. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2019; 64:(1): 15–24. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24
33. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии 2020; 17(2): 7–35. [Aleksandrov A.A., Kisliak O.A., Leontyeva I.V. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Sistemnyye gipertenzii* 2020; 17(2): 7–35. (in Russ.)] DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126
34. Бурлуцкая А.В., Триль В.Е. Распространенность дислипидемий у подростков с артериальной гипертензией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;

- 65:(4): 253–254. [Burlutskaya A.V., Tril V.E. Prevalence of dyslipidemia in adolescents with arterial hypertension. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65:(4): 253–254. (in Russ.)]
35. Каладзе Н.Н., Алешина О.К., Ревенко Н.А. Характеристики метаболических изменений в условиях инсулинорезистентности у детей с первичной артериальной гипертензией. Здоровье ребенка. Клиническая педиатрия 2013; 6(49): 19–23. [Kaladze N.N., Aleshina O.K., Revenko N.A. Characteristics of metabolic changes in conditions of insulin resistance in children with primary arterial hypertension. Zdorov'ye rebenka. Klinicheskaya pediatriya 2013; 6(49): 19–23. (in Russ.)]
36. Гарифулина Л.М. Факторы риска развития ожирения и артериальной гипертензии у детей и подростков. Вопросы науки и образования 2020; 26(110): 40–44. [Garifulina L.M. Risk factors for the development of obesity and arterial hypertension in children and adolescents. Voprosy nauki i obrazovaniya 2020; 26(110): 40–44. (in Russ.)]
37. Александров А.А., Розанов В.Б., Зволинская Е.Ю., Пугоева Х.С. Действительно ли нужна профилактика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с детства? Что показывают проспективные исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15(2): 79–82. [Alexandrov A.A., Rozanov V.B., Zvolinskaya E.Yu., Pugoeva Kh.S. Is cardiovascular risk factors prevention necessary from childhood? What do prospective studies show. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2016; 15(2): 79–82. (in Russ.)] DOI 10.15829/1728–8800–2016–2–79–82
38. Александров А.А., Розанов В.Б., Пугоева Х.С., Иванова Е.И. Прогностическое значение повышенного артериального давления у детей и подростков (32-летнее проспективное наблюдение). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018; 17(4): 12–18. [Aleksandrov A.A., Rozanov V.B., Pugoeva Kh.S., Ivanova E.I. Prognostic value of high blood pressure in children and adolescents (32-year prospective follow-up). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2018; 17(4): 12–18. (in Russ.)]

Поступила: 18.08.22

Received on: 2022.08.18

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.

Митохондриальная динамика и значение ее нарушений в развитии детских болезней. Часть I. Физиологические и неврологические аспекты

В.С. Сухоруков^{1,2}, Т.И. Баранич^{1,2}, А.В. Егорова^{1,2}, Е.Н. Федорова^{1,2}, К.А. Скворцова^{1,2}, Д.А. Харламов³, А.И. Крапивкин^{2,3}

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

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

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Москва, Россия

Mitochondrial dynamics and the significance of its disturbances in the development of childhood diseases. Part I. Physiological and neurological aspects

V.S. Sukhorukov^{1,2}, T.I. Baranich^{1,2}, A.V. Egorova^{1,2}, E.N. Fedorova^{1,2}, K.A. Skvortsova^{1,2}, D.A. Kharlamov³, A.I. Krapivkin^{2,3}

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

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

³Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Динамика митохондриальных преобразований в клетке вызывает в последние годы все больший интерес как представителей фундаментальной науки, так и исследователей в области прикладной медицины. Растет число наблюдений, доказывающих важное регуляторное влияние митохондриальной динамики на разнообразные физиологические и патологические процессы во многих, если не во всех органах и тканевых структурах. Представляются все более важными перспективы изучения особенностей и регуляторов этих процессов для понимания патогенеза заболеваний, разработки их новых биомаркеров, а также технологий лечения. Цель настоящей статьи — обзор полученных в отношении митохондриальной динамики фактов, которые с точки зрения авторов заслуживают внимания педиатров. Объем соответствующей информации оказался слишком широк, чтобы уместиться в рамках одной статьи, что заставило разделить ее на несколько последовательных публикаций. В части I приведены сведения об основных процессах, включенных в понятие «митохондриальная динамика», о значении поддержания баланса последней для онтогенеза и тканевого гомеостаза, а также данные о ее нарушениях при болезнях нервной системы у детей.

Ключевые слова: дети, митохондрии, митохондриальная динамика, деление митохондрий, слияние митохондрий, гистогенез, тканевой гомеостаз, болезни нервной системы.

Для цитирования: Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Егорова А.В., Федорова Е.Н., Скворцова К.А., Харламов Д.А., Крапивкин А.И. Митохондриальная динамика и значение ее нарушений в развитии детских болезней. Часть I. Физиологические и неврологические аспекты. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 25–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-25-33

In recent years, the dynamics of mitochondrial transformations in cells have been of more concern to both representatives of basic science and researchers in the field of applied medicine. A growing number of observations demonstrate the important regulatory influence of mitochondrial dynamics on a variety of physiological and pathological processes in many, if not all, organ and tissue structures. The prospects for studying the features and regulators of these processes for understanding the pathogenesis of diseases, developing their new biomarkers, as well as treatment technologies seem increasingly significant. The purpose of this article is to review the facts obtained regarding mitochondrial dynamics, which, from the authors' point of view, deserve the attention of pediatricians. The volume of relevant information turned out to be too extensive to fit into one article, which forced it to be divided into several successive publications. The first part provides information about the main processes included in the concept of "mitochondrial dynamics," the importance of maintaining the balance of the latter for ontogenesis and tissue homeostasis, as well as data on its disturbances in diseases of the nervous system in children.

Key words: children, mitochondria, mitochondrial dynamics, mitochondrial fission, mitochondrial fusion, histogenesis, tissue homeostasis, neurological diseases.

For citation: Sukhorukov V.S., Baranich T.I., Egorova A.V., Fedorova E.N., Skvortsova K.A., Kharlamov D.A., Krapivkin A.I. Mitochondrial dynamics and the significance of its disturbances in the development of childhood diseases. Part I. Physiological and neurological aspects. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(1): 25–33 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-25-33

Основные механизмы динамики митохондрий

Митохондрии — так называемые органеллы общего назначения, содержащиеся практически во всех эукариотических клетках, за более чем полтора тысячелетия истории их изучения неоднократно становились предметом огромного исследовательского интереса. Открытие этих органелл, определение их роли в энергетических процессах, обнаружение митохондриальной ДНК

(митДНК), выявление митохондриальных нарушений при огромном количестве заболеваний и появление понятия «митохондриальная медицина» — все эти события были причиной бурного роста числа исследований в соответствующих областях биомедицины. Очередной всплеск интереса связан с изучением процессов так называемой митохондриальной динамики.

Главным образом это стало следствием расширения основных молекулярных механизмов, регулирующих митохондриальный гомеостаз. Последний основан на координации образования новых митохондрий (митохондриальный биогенез) и удаления поврежденных (митофагия). Митохондриальный биогенез — результат транскрипционных и трансляционных синтезов, происходящих как непосредственно в митохондриях, так и в ядре. Основным триггером этого комплекса процессов служит белок PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α ; другие члены этого семейства — PGC-1 и PGC-1 β — также важные участники биогенеза митохондрий). PGC-1 α запускает активацию ряда ядерных транскрипционных факторов, таких как NRF-1 и NRF-2 (nuclear respiratory factors), ERR- α (oestrogen-related receptor- α), и, наконец, непосредственного стимулятора транскрипции и репликации митДНК — TFAM (mitochondrial transcription factor A) [1].

Механизмы, регулирующие митохондриальный гомеостаз, составляют огромную совокупность процессов, которую нельзя рассмотреть в одной статье, даже без глубокой детализации. Здесь мы рассмотрим только некоторые аспекты митохондриального биогенеза — количественные преобразования мито-

хондрий в рамках «митохондриальной динамики» и вероятное значение таких преобразований для нормально функционирующих тканей и при адаптации последних к патологическим нарушениям. Два основных процесса митохондриальной динамики, к которым привлечено сейчас наибольшее внимание, — это деление (fission) и слияние (fusion) этих органелл.

Существует несколько механизмов деления митохондрий. Первый механизм представляет собой пролиферацию органелл, когда их разделение проходит по центру материнской митохондрии, увеличивая число этих органелл. Второй механизм представлен периферическим отщеплением небольших фрагментов, что, скорее всего, необходимо для утилизации патологического материала. Оба механизма инициируются рекрутингом цитоплазматической ГТФазы Drp1 (dynamamin related protein) в наружную мембрану митохондрии. Предполагается, что белки этой мембраны опосредуют выбор механизма митохондриального деления. Так, белок Mff (mitochondrial fission factor) активирует процесс пролиферации, для чего необходимо предварительное сжатие органеллы («преконстрикция») при помощи актина. В активации механизма фрагментации важную роль играет белок Fis1 (Fission 1) после связывания с лизосомой [2–5]. Для начала митохондриального деления необходимо образование контактов этих органелл с эндоплазматической сетью [6, 7]. DRP1, встроенный в наружную митохондриальную мембрану, контактирует с указанными белками внутренней мембраны, совершает оборот вокруг митохондрии и способствует сжатию органеллы, что приводит к ее разрыву за счет энергии ГТФ. При этом после деления важное значение для митохондрий имеет состояние их трансмембранного потенциала: в случае если его показатели соответствуют норме, митохондрии могут переходить в следующий цикл биогенеза; однако при гиперполяризации или снижении этого потенциала такая митохондрия окружается белками PINK1 (PTEN-induced kinase 1), Parkin и убиквитин, которые маркируют органеллу в качестве мишени для mitoфагии [8].

Слияние митохондрий — обязательный процесс динамики этих органелл, для которого необходимо поддержание баланса деление/слияние [4]. Слияние может формироваться конец в конец с образованием вытянутых, а иногда и кольцевых органелл, а также боковым, в результате которого появляются Т-образно разветвленные митохондрии [9]. Основными белками — регуляторами-слияния служат относящиеся к суперсемейству динамина белок Opa1 и митофузины 1-го и 2-го типов [10]. При этом на первом этапе, который регулируется митофузинами, происходит слияние наружных мембран двух митохондрий. Второй этап — слияние внутренних мембран — регулируется белком Opa1 (Optic Atrophy-1) и кардиолипином [10–14].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии; проф. кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0552-6939

Баранич Татьяна Ивановна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии; доц. кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-8999-9986

Егорова Анна Валериевна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии; доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7112-2556

Федорова Евгения Николаевна — лаборант-исследователь лаборатории нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии; ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009-0000-2413-0262

Скворцова Кристина Андреевна — лаборант лаборатории нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии; студентка Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009-0000-2413-0262

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4653-9867

e-mail: kravivkin@list.ru

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 009-007-5533-084X

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Митофузины (MFN1 и MFN2) — близкородственные белки, регулирующие ГТФ-зависимое слияние наружных митохондриальных мембран [15]. Отметим, что MFN1 в основном регулирует слияние наружных мембран различных митохондрий, в то время как MFN2 участвует в образовании МАМ-комплексов (mitochondria-associated membranes) с эндоплазматической сетью [7, 16]. Экспрессия этих белков тканеспецифична; достаточно высокие ее показатели обнаружены в сердце, печени и скелетных мышцах, сравнительно более низкие — в мозге [17]. Существует предположение, что редокс-активность способствует олигомеризации наружных (цитоплазматических) сегментов митофузинов и формированию между ними дисульфидных связей, что приводит к слиянию наружных мембран двух митохондрий [14, 18].

Белок OPA1 локализуется в цитоплазме. После перемещения в межмембранное пространство митохондрий он под воздействием фермента MPP (mitochondrial processing peptidase) превращается в свою «большую» форму (L-OPA1), которая находится во внутренней митохондриальной мембране [5, 19]. Затем на L-OPA1 воздействуют два фермента межмембранного пространства, OMA1 и YME1L, которые служат важными регуляторами активности слияния митохондрий, после чего L-OPA1 переходит в растворимую «малую» форму (S-OPA), не связанную с мембранами и свободно перемещающуюся по межмембранному пространству.

Оба белка, L-OPA1 и S-OPA, необходимы для запуска слияния, однако наиболее важен баланс между количеством этих белков. L-OPA1 и кардиолипиды инициируют процесс слияния внутренних митохондриальных мембран, в то время как S-OPA необходим для его полноценного завершения [13]. Увеличение расщепления L-OPA1 или другие нарушения баланса могут приводить к несостоятельности процесса слияния и неконтролируемой фрагментации митохондрий [20].

Такое нарушение баланса митофузинов и OPA1 со значительным снижением или повышением концентрации последнего служит причиной транзитного и незавершенного слияния по механизму kiss-and-run, при котором происходит быстрый обмен растворимыми белками межмембранного пространства и матрикса с лишь частичным обменом интегральных мембранных белков. Важное условие этого механизма — связь митохондрий-участников с разными микротрубочками (для полноценного слияния необходимо, чтобы эти органеллы были связаны с одной и той же микротрубочкой) [21].

Конкретное значение механизма слияния митохондрий в клетке до сих пор обсуждается. Очевидно, что оно обеспечивает необходимое для синхронизации хондриома единство митохондрий, основанное на постоянном обмене метаболитами, белками и митДНК, способствует увеличению потребле-

ния кислорода, окислительному фосфорилированию и, следовательно, более высокому выходу АТФ [22, 23]. Однако результаты некоторых исследований это оспаривают [24].

Регуляция баланса между делением и слиянием имеет огромное значение для поддержания постоянства митохондрий и клетки в целом. В настоящее время появляется все больше данных о молекулярных механизмах, воздействующих на перечисленные ключевые белки митохондриальной динамики, однако подробное их рассмотрение выходит за рамки задач этой статьи.

Значение поддержания баланса митохондриальной динамики для развития и тканевого гомеостаза

В первую очередь понимание роли митохондриальной динамики активно растет благодаря данным об ее изменениях при тех или иных патологических состояниях, однако данных о физиологическом значении поддержания баланса митохондриальной динамики в цитоплазме значительно меньше. Наибольшего внимания при этом заслуживают результаты анализа развивающихся тканей: доказано, что рост и дифференцировка клеток сопровождаются значительными митохондриальными изменениями. Данные о митохондриальной динамике при активном развитии различных систем противоречивы. В одних тканевых зачатках (мезенхима) на первых этапах выражена пролиферация митохондрий, тогда как сдвиг баланса в сторону более активного их слияния коррелирует с начинающейся дифференцировкой. В других (таких, как нейральные предшественники) картина сложнее (см. ниже) и заставляет более осторожно относиться к предположениям о закономерностях митохондриальной динамики в стволовых популяциях.

Так, для самоподдержания мезенхимных стволовых клеток необходим определенный уровень деления митохондрий: его ингибирование приводит к снижению экспрессии маркеров стволовых клеток и потенциала разнонаправленной дифференцировки, а активизация митохондриального слияния наблюдается в дочерних клетках и соответствует началу процесса дифференцировки [25, 26]. Кроме того, в мезенхимных стволовых клетках превалирует гликолиз, а интенсификация аэробного обмена наблюдается у их более дифференцированных потомков в совокупности со сдвигом баланса митохондриальной динамики в сторону слияния. Единство этого комплекса подтверждается данными о том, что блокада митофузинов переключает аэробную активность на анаэробную с последующим ростом плюрипотентности [27]. При этом увеличение количества стимулятора митохондриальной пролиферации — белка Mff — приводит к нарушению плюрипотентности у таких клеток. Это подтверждает предположение о том, что в динамике митохондрий наиболее важно

сохранение определенного баланса составляющих ее процессов [28].

В потомках мезенхимных стволовых клеток, детерминированных, в частности, в направлении адипогенеза и остеогенеза, экспрессия *Drp1*, инициирующего митохондриальное деление, снижается, а активность ключевых регуляторов митохондриального слияния, таких как *OPA1* и митофузины, значительно повышается [25, 29, 30]. То же, очевидно, касается и других линий развивающихся клеток [31]. Однако это правило не всегда соблюдается. Так, при хондрогенезе начальные стадии дифференцировки характеризуются относительно сниженным уровнем аэробного метаболизма и активизацией *Drp1*, *Fis1* и *Fis2*, приводящей к увеличению количества фрагментированных митохондрий в соответствующих клетках [30].

Таким образом, можно предположить, что особенности баланса митохондриальной динамики влияют, во-первых, на то, выйдет или нет стволовая клетка из самоподдерживающейся популяции, а, во-вторых, на выбор варианта последующей дифференцировки. Факты, подтверждающие это, обнаружены и при гемопоэзе, при котором сдвиг баланса в сторону митохондриального слияния повышает вероятность развития стволовых кроветворных клеток в сторону лимфопоэза [32].

Нарушения митохондриальной динамики при неврологических заболеваниях

Все больше появляется описаний наследственных (порой тяжелых) нарушений, вызванных точечными мутациями регуляторов митохондриальной динамики [33]. В связи с особой энергозависимостью нервной ткани в организме неудивительно, что последствием при этом наиболее часто являются неврологические заболевания, дебютирующие с детства.

Доминантная атрофия зрительного нерва — одна из наиболее распространенных форм наследственных оптических нейропатий. Заболевание обычно диагностируется в раннем детстве и имеет прогрессирующий характер. Известно, что патология обусловлена гетерозиготной мутацией в гене *OPA1*, продукт которого, как отмечалось ранее, ответствен за слияние внутренних мембран митохондрий, а также за поддержание структуры митохондриальных крист и комплексов цепи фосфорилирования [9]. В результате мутация приводит к нарушению морфологии митохондрий, проявляющейся в виде дефектного слияния и преобладания фрагментированной митохондриальной сети. Вследствие этого нарушаются и функции митохондрий, увеличивается количество активных форм кислорода, нарушаются гомеостаз кальция и процесс окислительного фосфорилирования, что приводит к усилению аутофагии и апоптозу ганглиозных нейронов сетчатки [10, 34]. При этом при наличии мутации возможно отсутствие

клинической симптоматики, пенетрантность данного аллеля 43–100% [35].

Как отмечалось выше, доминантная атрофия зрительного нерва в большинстве случаев выявляется в детстве. Заболевание включает двустороннюю потерю остроты зрения, которая особенно прогрессирует в период полового созревания с медленным прогрессированием впоследствии и является необратимой. Кроме того, может отмечаться сине-желтая дисхроматия или генерализованный дефицит цветового зрения и центроцекальные, центральные или парацентральные дефекты полей зрения. При этом пациенты страдают нарушением зрения от легкой до тяжелой степени. Во время офтальмологического обследования у больных выявляют двустороннюю симметричную бледность зрительного нерва с клиновидной папиллярной экскавацией [10, 35].

Гистологически доминантная атрофия зрительного нерва характеризуется диффузной атрофией ганглиозных клеток с отсутствием атрофии остальных клеток сетчатки, потерей миелина в зрительном нерве и увеличенным количеством коллагена [35].

Болезнь Шарко–Мари–Тута — клинически и генетически гетерогенное заболевание периферической нервной системы, характеризующееся прогрессирующей слабостью и атрофией сначала малоберцовых мышц, а затем и дистальных мышц рук. Это заболевание — одно из наиболее частых наследственных неврологических заболеваний, которое встречается у 1 из 2500 человек.

В то время как патофизиологические механизмы заболевания могут быть разнообразными в зависимости от разных генетических причин болезни Шарко–Мари–Тута, митохондрии могут быть вовлечены во многие из этих механизмов. За последние годы у пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута обнаружено несколько мутаций в генах, кодирующих белки, которые регулируют динамику и функции митохондрий [36]. Так, кодируемые в ядре гены митофузина 2 (*MNF2*) и связанного с ганглиозидом протеина 1-го типа (*GDAP*) способствуют слиянию (*fusion*) и фрагментации (*fission*) митохондрий. Мутации в этих двух генах приводят к болезни Шарко–Мари–Тута 2А и 4А [37]. Важна также функция транспорта митохондрий по аксонам, которая необходима для обмена веществ при слиянии и фрагментации. Нарушения аксонального транспорта как в anterogradном (кинезин), так и в retrogradном (динеин) направлениях могут приводить к аксональной нейропатии (мутация в гене кинезина *KIF5A*) [38].

Как отмечалось ранее, белок митофузин (*MNF2*) играет важную роль в процессе слияния митохондрий. Некоторые патогенные варианты *MNF2* вызывают болезнь Шарко–Мари–Тута 2А. В настоящее время изучается такое явление, как контакты митохондрий с эндоплазматической сетью (*MERC*), которые активно участвуют в процессах слияния (*fusion*)

и фрагментации (fission) митохондрий. Ослабленные MERC играют роль в возникновении неврологических расстройств, в том числе болезни Шарко–Мари–Тута 2А [39, 40]. Сбои в работе MERC могут способствовать сокращению подвижности аксональных митохондрий при болезни Шарко–Мари–Тута 2А за счет воздействия на ионы кальция.

Исследования гена *RAB7* показали, что при его мутациях наблюдается снижение синтеза аксонального белка, что изменяет митохондриальную динамику и приводит к периферической сенсорной нейропатии типа 2В [41].

Митохондриальный биогенез и динамика при ишемическом перинатальном поражении головного мозга

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в перинатальном периоде представляет собой важную медико-социальную проблему и оказывает существенное влияние на многие особенности физического и интеллектуального развития растущего организма. В связи с этим понимание клеточно-молекулярных механизмов, обуславливающих высокую чувствительность головного мозга новорожденных к ишемии, представляет собой актуальную задачу, решение которой поможет в поиске принципиально новых подходов для диагностики и лечения данной патологии.

Очевидно, что митохондрии как энергетические станции клетки играют жизненно важную роль в процессе эмбрионального развития и в реакциях развивающегося мозга на повреждение [42]. Показано, что во время раннего постнатального развития мозга количество митохондрий на клетку быстро увеличивается, что сопровождается повышением содержания митохондриальных белков. Увеличение митохондриальной массы сочетается с высокой экспрессией PGC-1 α , необходимого также для образования дендритных шипиков и синаптогенеза [42]. Вестерн-блотт гомогенатов цельного мозга крыс обнаружил, что содержание PGC-1 α наиболее распространено в эмбриональном и раннем постнатальном периодах в переднем мозге и мозжечке, а результаты полимеразной цепной реакции показали, что экспрессия мРНК PGC-1 α наиболее заметно увеличивается между 3-м и 14-м днями после рождения в коре, полосатом теле и гиппокампе [43].

В исследовании L. Jia и соавт. [44] роль PGC-1 α и запускаемого им биогенеза определяли с помощью модели внутриутробной гипоксии-ишемии с временной окклюзией перфузии матки беременных крыс. По сравнению с контрольной группой у крыс с внутриутробной гипоксией обнаружено большее количество митохондрий в нейронах гиппокампа, что связано с запуском сигнального пути PGC-1 α -NRF-1-TFAM. Экспрессия перечисленных маркеров в условиях гипоксии возрастала на уровне как мРНК,

так и белка и, по мнению авторов, служила эндогенным нейропротекторным механизмом в ответ на гипоксическое воздействие. Анализ поведения с помощью водного лабиринта Морриса показал, что особи, подвергнутые внутриутробной гипоксии, имели длительные нарушения пространственного обучения и памяти, которые были успешно скорректированы постнатальным введением пиоглитата, воздействующего на сигнальный путь PPAR γ [45]. Ранее O. Arteaga и соавт. [46] показали, что предварительное введение другого стимулятора митохондриального биогенеза, ресвератрола, в качестве профилактического средства также уменьшает когнитивные нарушения, вызванные гипоксией-ишемией у новорожденных крыс, благодаря снижению продукции активных форм кислорода и поддержанию трансмембранного потенциала митохондрий.

Влияние гипоксии на изменения митохондриальной динамики в незрелом мозге экспериментально изучалось на моделях *in vitro* и *in vivo*. Так, *in vitro* в первичных кортикальных нейронах мышей после кислородно-глюкозной депривации обнаружено уменьшение средней длины митохондрий в сочетании с расщеплением OPA1 до более коротких изоформ [47]. Авторы предполагают, что гипоксия за счет снижения потенциала митохондриальной мембраны привела к расщеплению OPA1 АТФ-независимой протеазой OMA1 с образованием митохондрий, не способных к слиянию. Аналогичные результаты продемонстрированы авторами и на мышах (9-й день после рождения) *in vivo* с использованием модели неонатальной гипоксии-ишемии по Rice-Vannucci [48].

В своей работе T.G. Demarest и соавт. [49], также используя модель Rice-Vannucci, определяли размер митохондрий у детенышей крыс (7-й день после рождения) после гипоксии-ишемии и обнаружили значительное повышение количества мелких точечных митохондрий в связи с активацией процесса деления. Аберрантное деление митохондрий, ассоциированное с ишемической гибелью нейронов, описано во многих последних работах, а ингибирование деления активно рассматривается авторами в качестве эффективной стратегии нейропротекции при церебральной ишемии [50–52].

Несмотря на небольшое количество исследований, посвященных вопросам митохондриальной морфологии в незрелом мозге при церебральной ишемии, существуют работы, демонстрирующие половые различия митохондриального биогенеза и динамики у новорожденных в условиях гипоксии-ишемии. В своем исследовании J. Sharma и соавт. [53] показали, что после OGD/R в культуре нейронов зернистого слоя мозжечка у новорожденных самцов (7-й день после рождения), в отличие от самок, наблюдалось повышение экспрессии митДНК и мРНК транскрипционных факторов PGC1 α , NRF-1 и TFAM. Кроме того, у сам-

цов обнаружено сбалансированное увеличение экспрессии Mfn1, Fis1 и DRP1, в то время как у самок был выявлен дисбаланс процессов митохондриальной динамики, что, вероятно, обусловило повышенную уязвимость их нейронов к воздействию гипоксии.

В другой недавней работе оценка влияния ранней (с 28-го дня) и поздней (с 50-го дня) хронической внутриутробной гипоксии на беременных морских свинок показала, что у новорожденных самок как ранняя, так и поздняя хроническая внутриутробная гипоксия увеличивали экспрессию DRP1 в переднем мозге плодов, не влияя на уровень Mfn2, в то время как у самцов эффект гипоксического воздействия наблюдался только при ранней внутриутробной гипоксии с увеличением DRP1 и снижением Mfn2 [54]. По мнению авторов, наличие полового диморфизма митохондриального биогенеза в сочетании с перестройкой функционирования комплексов дыхательной цепи может обусловить индивидуальные половые особенности реагирования на гипоксическое воздействие, определяя в том числе вероятность развития неврологического дефицита после событий внутриутробной гипоксии.

Нервно-мышечные болезни

Наиболее распространенное нервно-мышечное заболевание у детей и взрослых — спинальная мышечная атрофия, миотоническая дистрофия 1-го типа и мышечная дистрофия Дюшенна, при которых наблюдается повреждение скелетных мышц, сопровождающееся метаболическими и мультисистемными нарушениями [55]. При этом появляется все больше данных об изменении митохондриальной динамики при этих заболеваниях.

Как известно, спинальная мышечная атрофия характеризуется потерей функции белка моторных нейронов SMN, который участвует во множестве клеточных процессов. Точный механизм взаимосвязи между отсутствием SMN и последующими изменениями митохондриальной динамики остается неизвестным, однако общее уменьшение размеров митохондрий описано на различных моделях спинальной мышечной атрофии [56–59]. Снижение количества функциональных митохондрий наблюдалось при гистохимическом и биохимическом анализе образцов мышц, полученных от пациентов со спинальной мышечной атрофией. Дефицит митохондриального биогенеза в мышечной ткани при спинальной мышечной атрофии может частично объясняться снижением уровня PGC-1 [60]. В недавних работах показано, что истощение SMN в мышечных клетках приводит к снижению числа копий митДНК и снижению экспрессии специфических микроРНК, имеющих решающее значение для развития скелетных мышц и митохондриального гомеостаза [61]. Кроме этого, в нейронах спинного мозга мышцей с различными типами спинальной мышечной атрофии

описана фрагментация митохондрии с появлением уменьшенных сферических митохондрий. В некоторых из них снижена плотность крист и/или имелись пластинчатые включения. Аналогичные результаты получены при исследовании нервных терминалей моторных бляшек в поперечнополосатых мышцах живота и диафрагмы мышцы [56]. Следует отметить, что уменьшение размера митохондрий и снижение плотности крист может приводить к снижению эффективности синтеза АТФ [61]. Более того, фрагментация и набухание митохондрий связаны с апоптозом клеток, который часто описывается как один из механизмов, приводящих к гибели моторных нейронов при спинальной мышечной атрофии [56].

Миотоническая дистрофия 1-го типа развивается вследствие мутации в области гена *DMPK*, что, наряду с другими молекулярными нарушениями в скелетных мышцах при данном заболевании, приводит к выраженным изменениям митохондриальной динамики [55]. Так, на электронно-микроскопических изображениях скелетных мышц больных миотонической дистрофией обнаружены увеличенные митохондрии с аномальным гранулярным матриксом с дезорганизованными кристами [62]. Однако в указанном исследовании не было деления на миотоническую дистрофию 1-го и 2-го типов. Необходимо отметить также данные о снижении экспрессии белков слияния митохондрий OPA1 и MFN2 в биоптатах скелетных мышц пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа, что свидетельствует о дисрегуляции экспрессии генов митохондриальной динамики и выражается в фрагментированном митохондриальном фенотипе [63].

Деформация митохондриальных крист также описана в скелетных мышцах больных мышечной дистрофией Дюшенна и экспериментальных мышцей [55, 64]. Кроме того, по сравнению с мышцами дикого типа скелетные мышцы экспериментальных мышцей с мышечной дистрофией Дюшенна экспрессируют большее количество Dnm1l и Fis1 и меньшее количество Mfn1, Mfn2 и OPA1, а также более высокое содержание белка DRP1 в митохондриальных изолятах [64, 65]. Более того, доказано, что большинство генов, отвечающих за слияние и деление органелл, снижено в скелетных мышцах пациентов, страдающих мышечной дистрофией Дюшенна [65].

В совокупности эти результаты свидетельствуют, что баланс процессов митохондриальной динамики при нервно-мышечных заболеваниях смещен к преобладанию фрагментированного фенотипа митохондрий.

Митохондриальная динамика как мишень для терапии при неврологических заболеваниях

Острые нарушения мозгового кровообращения — патология, редко встречающаяся у пациентов молодого и детского возраста. Многофакторность причин, способных вызвать острое нарушение мозгового

кровообращения в молодом возрасте, существенно затрудняет диагностический поиск и не позволяет своевременно оказать специализированную медицинскую помощь таким пациентам. Одной из групп факторов, обуславливающих развитие острого нарушения мозгового кровообращения у детей, служат митохондриальные болезни, в частности синдром MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes).

MELAS-синдром — трудно диагностируемая патология, которая представляет собой митохондриальную энцефаломиопатию с лактат-ацидозом и инсультподобными эпизодами. Обычно заболевание дебютирует в возрасте 6–10 лет и клинически проявляется инсультподобными эпизодами, энцефалопатией с судорогами и деменцией, миопатией с феноменом «рваных» красных волокон и лактат-ацидозом [66]. Один из последних подходов, предложенный для лечения данного синдрома, представлен в исследовании Н.Ж. Вургин и соавт. [67] и заключается в стимуляции митохондриального биогенеза с помощью пиогли-

тазона — известного сахароснижающего препарата из группы тиазолидиндионов, активирующего биогенез митохондрий через сигнальный путь PPAR γ . В работе Н.Ж. Вургин и соавт. [67] обработка клеток Cybrid, содержащих ассоциированный с синдромом MELAS мутантный ген m.3243A>G *MT-TL1*, пиоглитазоном вместе с дезоксирибонуклеотидами (dNs) увеличила количество копий митДНК и массу митохондрий. Несмотря на то что авторы не наблюдали повышения уровня комплексов OXPHOS, обработка пиоглитазоном с dNs увеличила максимальную частоту дыхания и резервную дыхательную способность митохондрий клеток Cybrid.

Таким образом, уже на примере научных публикаций в области неврологии становится ясна актуальность изучения митохондриальной динамики для медицинской науки. Во второй части настоящего обзора будут представлены соответствующие факты, полученные по результатам исследований сердечно-сосудистой и эндокринной систем; эти данные, по мнению авторов, также должны вызвать интерес педиатров.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Popov L.D. Mitochondrial biogenesis: An update. *J Cell Mol Med* 2020; 24(9): 4892–4899. DOI: 10.1111/jcmm.15194
2. Sprenger H.G., Langer T. The Good and the Bad of Mitochondrial Breakups. *Trends Cell Biol* 2019; 29(11): 888–900. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.08.003
3. Kleele T., Rey T., Winter J., Zaganelli S., Mahecic D., Perreten Lambert H. et al. Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis. *Nature* 2021; 593 (7859): 435–439. DOI: 10.1038/s41586-021-03510-6
4. Chiu Y.H., Lin S.A., Kuo C.H., Li C.J. Molecular Machinery and Pathophysiology of Mitochondrial Dynamics. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 743892. DOI: 10.3389/fcell.2021.743892
5. Jones A., Thornton C. Mitochondrial dynamics in the neonatal brain — a potential target following injury? *Biosci Rep* 2022; 42(3): BSR20211696. DOI: 10.1042/BSR20211696
6. Friedman J.R., Lackner L.L., West M., DiBenedetto J.R., Nunnari J., Voeltz G.K. ER tubules mark sites of mitochondrial division. *Science* 2011; 334(6054): 358–362. DOI: 10.1126/science.1207385
7. Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Baranich T.I., Gofman A.A., Brydun A.V., Knyazeva L.A. et al. Molecular Mechanisms of Interactions between Mitochondria and the Endoplasmic Reticulum: A New Look at How Important Cell Functions are Supported. *Mol Biol (Mosk)* 2022; 56: 69–82. Russian. DOI: 10.31857/S0026898422010098
8. Narendra D.P., Youle R.J. Targeting mitochondrial dysfunction: role for PINK1 and Parkin in mitochondrial quality control. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(10): 1929–1938. DOI: 10.1089/ars.2010.3799
9. Chan D.C. Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 235–259. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711
10. Adebayo M., Singh S., Singh A.P., Dasgupta S. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J* 2021; 35(6): e21620. DOI: 10.1096/fj.202100067R
11. Meeusen S., McCaffery J.M., Nunnari J. Mitochondrial fusion intermediates revealed in vitro. *Science* 2004; 305(5691): 1747–1752. DOI: 10.1126/science.1100612
12. Malka F., Guillery O., Cifuentes-Diaz C., Guillou E., Belenguier P., Lombès A. et al. Separate fusion of outer and inner mitochondrial membranes. *EMBO Rep* 2005; 6(9): 853–859. DOI: 10.1038/sj.embor.7400488
13. Ban T., Ishihara T., Kohno H., Saita S., Ichimura A., Maenaka K. et al. Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin. *Nat Cell Biol* 2017; 19(7): 856–863. DOI: 10.1038/ncb3560
14. Zhu T., Hu Q., Yuan Y., Yao H., Zhang J., Qi J. Mitochondrial dynamics in vascular remodeling and target-organ damage. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1067732. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1067732
15. Tilokani L., Nagashima S., Paupe V., Prudent J. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem* 2018; 62(3): 341–360. DOI: 10.1042/EBC20170104
16. de Brito O.M., Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature* 2008; 456(7222): 605–610. DOI: 10.1038/nature07534. Erratum in: *Nature* 2014; 513 (7517): 266
17. Santel A., Frank S., Gaume B., Herrler M., Youle R.J., Fuller M.T. Mitofusin-1 protein is a generally expressed mediator of mitochondrial fusion in mammalian cells. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 13): 2763–2774. DOI: 10.1242/jcs.00479
18. Mattie S., Riemer J., Wideman J.G., McBride H.M. A new mitofusin topology places the redox-regulated C terminus in the mitochondrial intermembrane space. *J Cell Biol* 2018; 217(2): 507–515. DOI: 10.1083/jcb.201611194
19. Ishihara N., Fujita Y., Oka T., Mihara K. Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. *EMBO J* 2006; 25(13): 2966–2977. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601184
20. Song Z., Chen H., Fiket M., Alexander C., Chan D.C. OPA1 processing controls mitochondrial fusion and is regulated by mRNA splicing, membrane potential, and Yme1L. *J Cell Biol* 2007; 178(5): 749–755. DOI: 10.1083/jcb.200704110
21. Liu X., Weaver D., Shirihai O., Hajnóczky G. Mitochondrial ‘kiss-and-run’: interplay between mitochondrial motility and fusion-fission dynamics. *EMBO J* 2009; 28(20): 3074–3089. DOI: 10.1038/emboj.2009.255

22. Yao C.H., Wang R., Wang Y., Kung C.P., Weber J.D., Patti G.J. Mitochondrial fusion supports increased oxidative phosphorylation during cell proliferation. *Elife* 2019; 8: e41351. DOI: 10.7554/eLife.41351
23. Ng M.Y.W., Wai T., Simonsen A. Quality control of the mitochondrion. *Dev Cell* 2021; 56(7): 881–905. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.02.009
24. Wolf D.M., Segawa M., Kondadi A.K., Anand R., Bailey S.T., Reichert A.S. et al. Individual cristae within the same mitochondrion display different membrane potentials and are functionally independent. *EMBO J* 2019; 38(22): e101056. DOI: 10.15252/embj.2018101056
25. Feng X., Zhang W., Yin W., Kang Y.J. The involvement of mitochondrial fission in maintenance of the stemness of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2019; 244(1): 64–72. DOI: 10.1177/1535370218821063
26. Ren L., Chen X., Chen X., Li J., Cheng B., Xia J. Mitochondrial Dynamics: Fission and Fusion in Fate Determination of Mesenchymal Stem Cells. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 580070. DOI: 10.3389/fcell.2020.580070
27. Son M.J., Kwon Y., Son M.Y., Seol B., Choi H.S., Ryu S.W. et al. Mitofusins deficiency elicits mitochondrial metabolic reprogramming to pluripotency. *Cell Death Differ* 2015; 22(12): 1957–1969. DOI: 10.1038/cdd.2015.43
28. Zhong X., Cui P., Cai Y., Wang L., He X., Long P. et al. Mitochondrial Dynamics Is Critical for the Full Pluripotency and Embryonic Developmental Potential of Pluripotent Stem Cells. *Cell Metab* 2019; 29(4): 979–992.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.11.007
29. Fujiwara M., Tian L., Le P.T., DeMambro V.E., Becker K.A., Rosen C.J. et al. The mitophagy receptor Bcl-2-like protein 13 stimulates adipogenesis by regulating mitochondrial oxidative phosphorylation and apoptosis in mice. *J Biol Chem* 2019; 294(34): 12683–12694. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008630
30. Forni M.F., Peloggia J., Trudeau K., Shirihai O., Kowaltowski A.J. Murine Mesenchymal Stem Cell Commitment to Differentiation Is Regulated by Mitochondrial Dynamics. *Stem Cells* 2016; 34(3): 743–755. DOI: 10.1002/stem.2248
31. Fang D., Yan S., Yu Q., Chen D., Yan S.S. Mfn2 is Required for Mitochondrial Development and Synapse Formation in Human Induced Pluripotent Stem Cells/hPSC Derived Cortical Neurons. *Sci Rep* 2016; 6: 31462. DOI: 10.1038/srep31462
32. Luchsinger L.L., de Almeida M.J., Corrigan D.J., Mumau M., Snoeck H.W. Mitofusin 2 maintains haematopoietic stem cells with extensive lymphoid potential. *Nature* 2016; 529(7587): 528–531. DOI: 10.1038/nature16500
33. Yapa N.M.B., Lisnyak V., Reljic B., Ryan M.T. Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Lett* 2021; 595(8): 1184–1204. DOI: 10.1002/1873–3468.14077
34. Green A., Hossain T., Eckmann D.M. Mitochondrial dynamics involves molecular and mechanical events in motility, fusion and fission. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 1010232. DOI: 10.3389/fcell.2022.1010232
35. Al Ojaimi M., Salah A., El-Hattab A.W. Mitochondrial Fission and Fusion: Molecular Mechanisms, Biological Functions, and Related Disorders. *Membranes (Basel)* 2022; 12(9): 893. DOI: 10.3390/membranes12090893
36. Pareyson D., Saveri P., Pisciotta C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(5): 471–480. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000474
37. Horvath R., Medina J., Reilly M.M., Shy M.E., Zuchner S. Peripheral neuropathy in mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol* 2023; 194: 99–116. DOI: 10.1016/B978–0–12–821751–1.00014–2
38. Liu Y.T., Laurá M., Hersheson J., Horga A., Jaunmuktane Z., Brandner S. et al. Extended phenotypic spectrum of KIF5A mutations: From spastic paraplegia to axonal neuropathy. *Neurology* 2014; 83(7): 612–619. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000691
39. Shirokova O.M., Pchelin P.V., Mukhina I.V. MERCs. The Novel Assistant to Neurotransmission? *Front Neurosci* 2020; 14: 589319. DOI: 10.3389/fnins.2020.589319
40. Zaman M., Shutt T.E. The Role of Impaired Mitochondrial Dynamics in MFN2-Mediated Pathology. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 858286. DOI: 10.3389/fcell.2022.858286
41. Gu Y., Guerra F., Hu M., Pope A., Sung K., Yang W. et al. Mitochondria dysfunction in Charcot Marie Tooth 2B Peripheral Sensory Neuropathy. *Commun Biol* 2022; 5(1): 717. DOI: 10.1038/s42003–022–03632–1
42. Hagberg H., Mallard C., Rousset C.I., Thornton C. Mitochondria: hub of injury responses in the developing brain. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 217–232. DOI: 10.1016/S1474–4422(13)70261–8
43. Cowell R.M., Blake K.R., Russell J.W. Localization of the transcriptional coactivator PGC-1alpha to GABAergic neurons during maturation of the rat brain. *J Comp Neurol* 2007; 502(1): 1–18. DOI: 10.1002/cne.21211
44. Jia L., Wang J., Cao H., Zhang X., Rong W., Xu Z. Activation of PGC-1α and Mitochondrial Biogenesis Protects Against Prenatal Hypoxic-ischemic Brain Injury. *Neuroscience* 2020; 432: 63–72. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.02.035
45. Agarwal S., Yadav A., Chaturvedi R.K. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) as therapeutic target in neurodegenerative disorders. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483(4): 1166–1177. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.043
46. Arteaga O., Revuelta M., Urigüen L., Álvarez A., Montalvo H., Hilario E. Pretreatment with Resveratrol Prevents Neuronal Injury and Cognitive Deficits Induced by Perinatal Hypoxia-Ischemia in Rats. *PLoS One* 2015; 10(11): e0142424. DOI: 10.1371/journal.pone.0142424
47. Baburamani A.A., Hurling C., Stolp H., Sobotka K., Gressens P., Hagberg H. et al. Mitochondrial Optic Atrophy (OPA) 1 Processing Is Altered in Response to Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9): 22509–22526. DOI: 10.3390/ijms160922509
48. Vannucci R.C., Vannucci S.J. A model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 835: 234–249. DOI: 10.1111/j.1749–6632.1997.tb48634.x
49. Demarest T.G., Waite E.L., Kristian T., Puche A.C., Waddell J., McKenna M.C. et al. Sex-dependent mitophagy and neuronal death following rat neonatal hypoxia-ischemia. *Neuroscience* 2016; 335: 103–113. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.026
50. Cheng M., Lin N., Dong D., Ma J., Su J., Sun L. PGAM5: A crucial role in mitochondrial dynamics and programmed cell death. *Eur J Cell Biol* 2021; 100(1): 151144. DOI: 10.1016/j.ejcb.2020.151144
51. Vongsfak J., Pratchayasakul W., Apaijai N., Vaniyapong T., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. The Alterations in Mitochondrial Dynamics Following Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(9): 1384. DOI: 10.3390/antiox10091384
52. Huang J., Chen L., Yao Z.M., Sun X.R., Tong X.H., Dong S.Y. The role of mitochondrial dynamics in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother* 2023; 162: 114671. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114671
53. Sharma J., Johnston M.V., Hossain M.A. Sex differences in mitochondrial biogenesis determine neuronal death and survival in response to oxygen glucose deprivation and reoxygenation. *BMC Neurosci* 2014; 15: 9. DOI: 10.1186/1471–2202–15–9
54. Quebedeaux T.M., Song H., Giwa-Otusafo J., Thompson L.P. Chronic Hypoxia Inhibits Respiratory Complex IV Activity and Disrupts Mitochondrial Dynamics in the Fetal Guinea Pig Forebrain. *Reprod Sci* 2022; 29(1): 184–192. DOI: 10.1007/s43032–021–00779–w

55. Mikhail A.I., Ng S.Y., Mattina S.R., Ljubicic V. AMPK is mitochondrial medicine for neuromuscular disorders. *Trends Mol Med* 2023; 29(7): 512–529. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.03.008
56. Zilio E., Piano V., Wirth B. Mitochondrial Dysfunction in Spinal Muscular Atrophy. *Int J Mol Sci* 2022; 23(18): 10878. DOI: 10.3390/ijms231810878
57. Xu C.C., Denton K.R., Wang Z.B., Zhang X., Li X.J. Abnormal mitochondrial transport and morphology as early pathological changes in human models of spinal muscular atrophy. *Dis Model Mech* 2016; 9(1): 39–49. DOI: 10.1242/dmm.021766
58. Thelen M.P., Wirth B., Kye M.J. Mitochondrial defects in the respiratory complex I contribute to impaired translational initiation via ROS and energy homeostasis in SMA motor neurons. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 223. DOI: 10.1186/s40478-020-01101-6
59. Wang Y., Xu C., Ma L., Mou Y., Zhang B., Zhou S. et al. Drug screening with human SMN2 reporter identifies SMN protein stabilizers to correct SMA pathology. *Life Sci Alliance* 2019; 2(2): e201800268. DOI: 10.26508/lsa.201800268
60. Ripolone M., Ronchi D., Violano R., Vallejo D., Fagiolari G., Barca E. et al. Impaired Muscle Mitochondrial Biogenesis and Myogenesis in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* 2015; 72(6): 666–675. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0178
61. Strauss M., Hofhaus G., Schröder R.R., Kühlbrandt W. Dimer ribbons of ATP synthase shape the inner mitochondrial membrane. *EMBO J* 2008; 27(7): 1154–60. DOI: 10.1038/emboj.2008.35
62. Isashiki Y., Kawabata E., Ohba N., Higuchi I., Nakagawa M., Osame M. Mitochondrial abnormalities in extraocular muscles in myotonic dystrophy. *Neuro-Ophthalmology* 1989; 9: 115–122. DOI: 10.3109/01658108909007466
63. Mikhail A.I., Manta A., Ng S.Y., Osborne A.K., Mattina S.R., Mackie M.R. et al. A single dose of exercise stimulates skeletal muscle mitochondrial plasticity in myotonic dystrophy type 1. *Acta Physiol (Oxf)* 2023; 237(4): e13943. DOI: 10.1111/apha.13943
64. Moore T.M., Lin A.J., Strumwasser A.R., Cory K., Whitney K., Ho T. et al. Mitochondrial Dysfunction Is an Early Consequence of Partial or Complete Dystrophin Loss in *mdx* Mice. *Front Physiol* 2020; 11: 690. DOI: 10.3389/fphys.2020.00690
65. Hardee J.P., Caldwell M.K., Chan A.S.M., Plenderleith S.K., Trieu J., Koopman R. et al. Dystrophin deficiency disrupts muscle clock expression and mitochondrial quality control in *mdx* mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 321(2): C288–C296. DOI: 10.1152/ajpcell.00188.2021
66. Харламов Д.А., Крапивкин А.И., Сухоруков В.С., Куфтина Л.А., Грознова О.С. Неврологические нарушения при митохондриальной энцефалопатии — лактацидозе с инсультоподобными эпизодами (синдроме MELAS). *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2012; 4(2): 36–42. [Kharlamov D.A., Krapivkin A.I., Suhorukov V.S., Kufina L.A., Groznova O.S. Neurological disorders system lesion in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS syndrome). *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2012; 4(2): 36–42. (in Russ.)]
67. Burgin H.J., Lopez Sanchez M.I.G., Smith C.M., Trounce I.A., McKenzie M. Pioglitazone and Deoxyribonucleoside Combination Treatment Increases Mitochondrial Respiratory Capacity in m.3243A>G MELAS Cybrid Cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21(6): 2139. DOI: 10.3390/ijms21062139

Поступила: 01.12.23

Received on: 2023.12.01

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.

Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть I. Эпигенетические механизмы

О.С. Глотов¹⁻³, А.Н. Чернов^{2,4}, П.А. Сучко⁵, Ю.А. Эйсмонт¹, Л.А. Майорова^{3,6}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Государственный институт русского языка им. А.С. Пушкина», Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

Formation of cognitive processes in children with autism. Part I. Epigenetic mechanisms

O.S. Glotov¹⁻³, A.N. Chernov^{2,4}, P.A. Suchko⁵, Yu.A. Eismont¹, L.A. Mayorova^{3,6}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Pushkin State Russian Language Institute, Moscow, Russia;

⁴Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁵St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), Saint Petersburg, Russia;

⁶Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia

Аутизм и расстройства аутистического спектра — нервно-психические заболевания, которые начинают проявляться у детей в возрасте до 3 лет. За последнее десятилетие число детей с расстройствами аутистического спектра увеличилось в 10 раз и продолжает расти, составляя 1–2% населения планеты. В настоящее время диагностика расстройств аутистического спектра основывается только на клинических и поведенческих тестах, а биологические и генетические маркеры, которые могли бы способствовать раннему выявлению этого расстройства, отсутствуют. В обзоре на основе анализа современных данных литературы об эпигенетических механизмах, ассоциированных с аутизмом, рассматриваются влияние профиля метилирования ДНК на формирование когнитивных нарушений и возможность использования статуса метилирования генов в качестве диагностических биомаркеров у детей с расстройствами аутистического спектра. Анализ данных литературы свидетельствует, что в основе нарушений внимания, скорости обработки информации, рабочей памяти, обучения лежат генетические и эпигенетические (метилирование) изменения экспрессии многих генов: *BDNF*, *CAPS2*, *CNTNAP2*, *GABRB3*, *FMRI*, *FOXP1*, *GTF2I*, *HSD11B2*, *MECP2*, *NF2*, *NGF*, *NR3C1*, *OXTR*, *PAK2*, *RELN*, *SLC6A4*, *UBE3A* и др. Большинство из этих генов подвергается гиперметилированию, уменьшая экспрессию их белков, что нарушает развитие и формирование нервной системы при аутизме. Напротив, другие гены, ассоциированные с метилированием и окислительным стрессом, гипометилированы при расстройствах аутистического спектра. Оценка уровня экспрессии и статуса метилирования этих генов может служить генетическими и эпигенетическими биомаркерами для дифференциальной и диагностики клинических симптомов, тяжести расстройства аутистического спектра, а также способствовать разработке новых методов лечения и реабилитационных процедур.

Ключевые слова: дети, расстройства аутистического спектра, профиль метилирования, генетические ассоциации, реабилитация, тактильный контакт.

Для цитирования: Глотов О.С., Чернов А.Н., Сучко П.А., Эйсмонт Ю.А., Майорова Л.А. Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть I. Эпигенетические механизмы. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 34–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-34-44

Autism and autism spectrum disorders are neuropsychiatric diseases that begin to appear in children under 3 years. Over the past decade, the number of children with autism spectrum disorders has increased more than 10-fold and continues to grow, accounting for 1–2% of the world's population. Currently, the diagnosis of autism spectrum disorders is based only on clinical and behavioral tests, and there are no biological and genetic markers that could contribute to the early detection of this disorder. The review, based on the analysis of modern literature data about epigenetic mechanisms which associated with autism, examines the influence of the DNA methylation profile in the formation of cognitive impairment and the possibility of using genes and their methylation status as diagnostic biomarkers in children with autism spectrum disorders. Literature data analysis shows that disorders of attention, speed of information processing, working memory, learning are based on genetic and epigenetic (methylation) changes in the expression of many genes: *BDNF*, *CAPS2*, *CNTNAP2*, *GABRB3*, *FMRI*, *FOXP1*, *GTF2I*, *HSD11B2*, *MECP2*, *NF2*, *NGF*, *NR3C1*, *OXTR*, *PAK2*, *RELN*, *SLC6A4*, *UBE3A*, etc. Most of these genes undergo hypermethylation, reducing the expression of its proteins, which impairs the development and formation of the nervous system in autism. In contrast, other genes are associated with methylation and oxidative stress are hypomethylated in autism spectrum disorders. Assessing the expression levels and methylation status of these genes can serve as genetic and epigenetic biomarkers for the differentiation and diagnosis of clinical symptoms, autism spectrum disorders severity, and facilitate the development of new treatments and rehabilitation procedures.

Key words: children, autism spectrum disorders, symptoms, etiological factors, methylation profile, genetic associations, rehabilitation, tactile contact.

For citation: Glotov O.S., Chernov A.N., Suchko P.A., Eismont Yu.A., Mayorova L.A. Formation of cognitive processes in children with autism. Part I. Epigenetic mechanisms. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(1): 34–44 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-34-44

Расстройства аутистического спектра — нервно-психические заболевания, характеризующиеся развитием дефицита речевых навыков, повторяющимся поведением и когнитивными нарушениями, которые начинают проявляться у детей в возрасте до 3 лет [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 10 лет число новых случаев расстройств аутистического спектра увеличилось в 10 раз и продолжает расти на 11–17% в год. В настоящее время диагноз расстройства аутистического спектра ставится у 1 из 100 детей при соотношении мальчиков и девочек 4,2:1, причем наибольшая распространенность (1 из 54 детей) аутизма отмечена в США [2, 3].

В настоящее время диагностика расстройств аутистического спектра основывается только на клинических и поведенческих тестах, а биологические и генетические маркеры, которые могли бы способствовать раннему выявлению этого расстройства, отсутствуют [4].

Цель работы — на основе анализа современных данных литературы об эпигенетических механизмах, ассоциированных с аутизмом, оценить влияние профиля метилирования ДНК в формировании когнитивных расстройств и возможность использования генов и статуса их метилирования в качестве диагностических биомаркеров у детей с расстройствами аутистического спектра.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Готов Олег Сергеевич — д.б.н., зав. отделом вирусологических и молекулярно-генетических методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; ст. науч. сотр. отдела геномной медицины Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; вед. науч. сотр. лаборатории исследований тактильной коммуникации департамента научной деятельности Государственного института русского языка им. А.С. Пушкина, ORCID: 0000-0002-0091-2224

199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Чернов Александр Николаевич — к.б.н., ст. науч. сотр. отдела общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины; науч. сотр. отдела геномной медицины Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, ORCID: 0000-0003-2464-7370.
e-mail: al.chemov@mail.ru

197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12

Сучко Павел Александрович — студент IV курса кафедры молекулярной биотехнологии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)

190013 Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24–26/49 литера А

Эйсмонт Юрий Александрович — к.б.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-4828-8053

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9

Майорова Лариса Алексеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. зав. лабораторией физиологии сенсорных систем Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ст. науч. сотр. Государственного института русского языка им. А.С. Пушкина, ORCID: 0000-0001-5112-7878

117485 Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

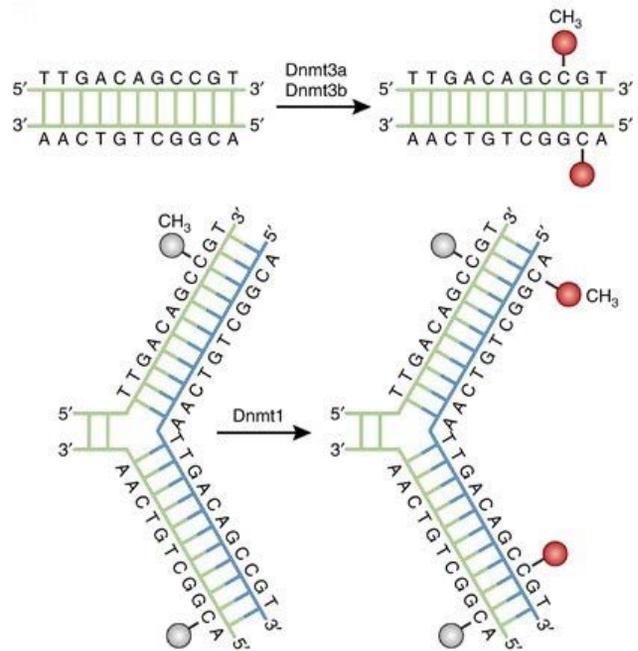


Рисунок. Схема метилирования ДНК с помощью ДНК-метилтрансфераз Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b.

Figure. Scheme of DNA methylation using DNA methyltransferases Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b.

Эпигенетические факторы и метилирование

К эпигенетическим механизмам, способным изменять функцию генов без изменения нуклеотидных последовательностей, относятся метилирование ДНК, модификация хвостов гистонов и активность некодирующих РНК [5]. Метилирование представляет процесс переноса метильных (CH_3^-) групп ферментами метилтрансферазами на нуклеотиды (цитозины, гуанины) ДНК, что обычно приводит к снижению экспрессии метилированных генов (см. рисунок). Метилирование начинается во время беременности и продолжается на протяжении всей жизни.

Методы определения статуса метилирования ДНК

В настоящее время для анализа статуса метилирования ДНК используются несколько молекулярных методов. Наиболее распространены бисульфитная обработка и бисульфитное секвенирование, позволяющие определять положения метилирования исследуемых генов и общего содержания 5-метилцитозина [6]. Воздействие бисульфита натрия на геномную ДНК вызывает дезаминирование неметилированного цитозина (С) и превращает его в урацил (U), в то время как метилированный цитозин остается незатронутым. Урацил окончательно превращается в тимин (Т) в результате полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью которой оценивают информацию о метилировании гена по его генетической последовательности [7]. В метил-специфической ПЦР заранее создаются два специфических промотора в соответствии с метилированными и немети-

рованными последовательностями и затем обрабатывают бисульфитом. Если целевая последовательность метилирована, в продуктах ПЦР будет увеличиваться 5-метилцитозин. Этот метод позволяет избежать процесса секвенирования [8].

Полногеномное бисульфитное секвенирование (WGBS) позволяет получить информацию о цитозине во всей ДНК, для чего геномную ДНК очищают и разделяют на фрагменты, концы которых восстанавливают, добавляя к 3'-концу адениновые основания и присоединяют метилированные адаптеры к фрагментам ДНК [9]. Для определения уровня 5-метилцитозина в ДНК был разработан метил-специфичный денатурирующий градиентный гель-электрофорез (MS-DGGE), в котором растворимость денатурирующего вещества увеличивается с температурой плавления сверху вниз [10]. Затем был разработан метил-специфичный анализ кривой плавления (MS-MCA) для определения положения 5-метилцитозина [11]. После обработки бисульфитом нити ДНК метят флуоресцентным красителем. Измеряя интенсивность флуоресценции при плавлении, получают кривую плавления нитей ДНК и определяют их температуру плавления путем оптической циклической обработки [12].

Кроме бисульфитного секвенирования, существуют и методы, основанные на использовании рестрикционных ферментов и олигонуклеотидных зондов. Например, комбинированный бисульфит-рестрикционный анализ (COBRA) используется для определения статуса 5-метилцитозина [6]. После обработки бисульфитом и ПЦР к образцу ДНК добавляют фермент рестрикции *Bst*UI, который обнаруживает и разрезает метилированную последовательность 5'-CGCG-3' [6]. Продукты реакции затем анализируют электрофорезом для определения статуса 5-метилцитозина. Этот метод способен обеспечить точные результаты, но его использование ограничено вследствие зависимости от последовательности фермента рестрикции.

Для исследования метилирования ДНК также широко используются ферментные методы. Обычным подходом является геномное сканирование по рестрикционным ориентирам (RLGS) [13]. Образцы ДНК расщепляют ферментом рестрикции *Not* I, что приводит к выявлению метилированных сайтов. Затем последовательности метят ^{32}P -dCTP и ^{32}P -dGTP и расщепляют ферментом рестрикции нечувствительным к метилированию (*Eco*R V) [14]. После первоначального разделения продукт снова обрабатывают другим ферментом рестрикции нечувствительным к метилированию (*Hinf* I) путем проведения одномерного электрофореза и подвергают двумерному электрофорезу [15]. Это простой и экономически эффективный метод, но он не подходит для сложных образцов сложных генов.

Антитела IgG1 против 5-метилцитозина и белки цинковых пальцев (ZF) могут специфически связываться с сайтом метилирования и использоваться для разделения метилированной ДНК с помощью микрочипов (MBD-чип) или технологий секвенирования (MBDSeq/MmethylCap-seq) [7].

Эпигенетические механизмы метилирования в регуляции когнитивных функций

В последнее время появляются данные, свидетельствующие об участии метилирования ДНК в патогенезе расстройств аутистического спектра [16]. Как показали крупные исследования, проведенные на образцах крови, генетические варианты могут также влиять на уровни экспрессии генов через аллель-специфическое метилирование или локусы метилирования количественных признаков (mQTL) [17]. Установлена сильная корреляция между mQTL в образцах мозга и крови, что открывает возможность исследования эпигенетических механизмов в мозге путем изучения биомаркеров в крови.

При аутизме наблюдаются высокие уровни метилирования в генах, участвующих в регуляции иммунной системы, синаптической передаче нейронов, ремоделировании хроматина, сборке нуклеосом или модификации ДНК или гистонов [18]. При этом полноэкзомные исследования пациентов с аутизмом выявили патогенные варианты в генах, кодирующих метилтрансферазы DNMT3A и MECP2, которые нарушают метилирование за счет потери или усиления функции этих ферментов. У пациентов с расстройствами аутистического спектра метилирование генов наблюдается в различных тканях, таких как нервная ткань, плацента, кровь и слюна [19]. Это позволяет использовать уровни метилирования в периферических тканях в качестве показателя молекулярных изменений в нервной ткани мозга у пациентов с расстройствами аутистического спектра [20]. Недавно обнаружено, что уровни метилирования генов ниже у детей с тяжелым течением расстройств аутистического спектра по сравнению с уровнями у детей с легкой формой, т.е. степень гипометилирования ДНК коррелирует с тяжестью заболевания [21].

Для исследования метилирования ДНК используются три основных подхода: 1) оценка метилирования ДНК всего генома (метилом); 2) полноэкзомный анализ; 3) анализ генов-кандидатов [22]. Первый подход позволяет оценить среднее значение общего метилирования ДНК после количественного определения содержания метилцитозина (5-мС) в геноме. Исследования ассоциаций целого эпигенома (EWAS) оценивают уровни метилирования в определенных сайтах по всему геному, что позволяет выявить дифференциально метилированные позиции (DMP, сайты метилирования со статистически значимыми различиями по средним уровням метилирования между группами) и дифференциально метилированные области (DMR,

различия по среднему метилированию ДНК в геномных регионах) между образцами с патологией и контролем. Использование генов-кандидатов направлено на изучение уровней метилирования ДНК в ограниченном числе генов, которые имеют установленную ассоциацию с заболеванием. Эффекты метилирования некоторых генов при расстройствах аутистического спектра представлены в таблице.

Следует отметить, что метилирование генов у детей с расстройствами аутистического спектра также зависит от пола. Например, А. Stocco и соавт. [43] провели исследование по определению дифференциально метилированных генов в зависимости от пола в крови у 58 детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте $4,35 \pm 1,79$ года. Авторы установили, что метилирование генов *MECP2*, *OXTR*, *HTR1A*, *RELN*, *EN2*, *BCL2* различаются у мальчиков и девочек с расстройствами аутистического спектра, причем метилирование генов *MECP2*, *HTR1A* и *OXTR* наблюдалось у девочек, а генов *EN2*, *BCL2* и *RELN* — у мальчиков.

Синдром ломкой хромосомы X — самая распространенная моногенная форма расстройств аутистического спектра, которой страдают 60% всех пациентов [44]. Причина синдрома ломкой хромосомы X связана с наличием более 200 повторов CGG в гене *FMRI*, кодирующем белок умственной отсталости хрупкой хромосомы X (FMRP). М. Jasoliya и соавт. [1] провели полнометилозное исследование у 57 детей (2–6 лет) с выявлением 850 тыс. сайтов CpG, охватывающих весь геном, для обнаружения дифференциально метилированных сайтов (DMS) и связанных с ними генов, участвующих в патогенезе расстройств аутистического спектра (23 пациента) и синдрома ломкой хромосомы X (23 пациента), и в контрольной группе ($n=11$) [1]. У пациентов с расстройствами аутистического спектра идентифицировано аллеля *FMRI* с более 200 повторами CGG, среди которых 52,2% ($n=12$) имели гиперметилированную полный патогенный вариант, тогда как 47,8% ($n=11$) — мозаичное метилирование с наличием как метилированных, так и неметилированных аллелей в 14 дифференциально метилированных областях (DMR). Эти же авторы обнаружили, что гены *PAK2* и *FANCD2* (белок D2 группы анемии Фанкони) дифференциально экспрессируются у пациентов с расстройствами аутистического спектра и лиц контрольной группы, экспрессия генов *DNMT3A*, *FOXP1* и *GTF2I* различалась у пациентов с синдромом ломкой хромосомы X и группы контроля, а генов *PAK2*, *RASSF9*, *ITIH1*, *ASH1L*, *SND1*, *AHNAK* и *MINK1* — у пациентов с расстройствами аутистического спектра и синдромами ломкой хромосомы X. Профиль метилирования всех этих генов значительно различался среди участников 3 групп. Профиль экспрессии РНК генов *ZNF587*, *NF2* и *C11orf31* соответствовал их статусу метилирования. Экспрессия мРНК *ZNF587* была выше ($p=0,027$;

$p=0,054$) у детей с расстройствами аутистического спектра ($n=16$) и синдромом ломкой хромосомы X ($n=16$) по сравнению с контролем ($n=8$), что согласуется со статусом гипометилирования *ZNF587* у детей с расстройствами аутистического спектра и синдромом ломкой хромосомы X относительно контроля. Экспрессия мРНК *NF2* ($p=0,045$; $p=0,012$) у детей с расстройствами аутистического спектра ($n=16$) была ниже, чем у детей контрольной группы ($n=8$) и детей с синдромом ломкой хромосомы X ($n=16$), что также согласуется со статусом гиперметилирования внутри гена. Экспрессия мРНК *C11orf31* была выше ($p=0,04$; $p=0,02$) у лиц с синдромом ломкой X-хромосомы ($n=16$) по сравнению с контролем ($n=8$) и группой с расстройствами аутистического спектра ($n=16$), что подтверждает статус гипометилирования *C11orf31* у детей с синдромом ломкой хромосомы X по сравнению с расстройствами аутистического спектра и контролем. Исследователи также измерили с помощью иммуноферментного анализа уровень белка *NF2* у детей с расстройствами аутистического спектра, синдромом ломкой хромосомы X и контрольной группы. Оказалось, что уровень белка *NF2* при расстройствах аутистического спектра был ниже, чем у детей с синдромом ломкой хромосомы X ($p=0,055$) и в группе контроля ($p=0,036$), что согласуется с более низкими уровнями экспрессии мРНК и профилем гиперметилированной ДНК гена *NF2* [1].

S. Nardone и соавт. [45], используя 450 K BeadArray, провели полногеномное метилирование ядер нейронов лобной коры у 16 мужчин с расстройствами аутистического спектра и 15 мужчин контрольной группы. Авторы идентифицировали 58 DMR, из которых локусы генов *ABAT* (4-аминобутиратаминотрансфераза), *GABBR1*, микроРНК *Mir124-2*, *Mir124-1* ГАМКергической системы были гипометилированы, а локусы генов *MBP* (основной белок миелина), *LDB3* (LIM домен-связывающий белок 3) и днРНК *NEAT1* (транскрипт сборки ядерного параспекла 1) — гиперметилированы. Выбранные DMR были подтверждены с помощью целевого бисульфитного секвенирования. Сетевой анализ выявил группы (области) метилированных генов нейронов, ГАМКергической и иммунной систем, которые статистически значимо коррелируют с расстройствами аутистического спектра. Это исследование показывает, что изменения профиля метилирования ДНК генов *ABAT*, *GABBR1*, *Mir124-2*, *Mir124-1*, *MBP*, *LDB3*, *NEAT1* в кортикальных нейронах могут быть вовлечены в патогенез расстройств аутистического спектра. Поскольку ГАМКергические нейроны представляют собой интернейроны, осуществляющие первичную обработку информации в результате интеграции восприятия входов от возбуждающих и тормозных нейронов, то, возможно, изменение метилирования *GABBR1* влияет на экспрессию этого рецептора и, соответственно, вызывает дисбаланс в количестве возбуждающих и тормозных вхо-

Таблица. Эффекты метилирования генов, ассоциированных с развитием расстройств аутистического спектра (РАС)
 Table. Effects of methylation of genes associated with the development of autism spectrum disorders

Ген	Статус метилирования	Эффекты метилирования
<i>FOXP1</i> , транскрипционный фактор Forkhead box семейства	Гипометилирование	Гипометилирование <i>FOXP1</i> повышает экспрессию белка, усиливая возбудимость шипиковых нейронов полосатого тела, что приводит к умственной отсталости, задержке развития и речи [23]
<i>NF2</i> , моэзин-эзрин-радиксин-подобный (МЕРЛИН) белок	Гиперметилирование	Гиперметилирование <i>NF2</i> и снижение экспрессии мРНК и белка способствует снижению связности гиппокампа, а также структурным и синаптическим дефицитам в областях гиппокампа, наблюдаемым у детей с РАС [1]
<i>PAK2</i> , серин/треонин- протеинкиназа	Гиперметилирование	Дефекты морфогенеза позвоночника и изменение синаптической передачи [1]
<i>GABRB3</i> , субъединица $\beta 3$ рецептора γ -аминомасляной кислоты А3 типа	Промотор гипометилирован, интронная область гипер- метилирована	Усиление экспрессии данного гена, что ассоциировано с улучшением эпизодической памяти, общего, подвижного и кристаллизованного познания, скорости обработки информации, регуляции возбуждающей и тормозящей передачи в нейронах мозга у подростков [24]
<i>SLC6A4</i> , белок 4 семейства переносчиков растворенных веществ 6 (серотонина)	Гиперметилирование в 7 из 10 сайтов CpG гена	Гиперметилирование <i>SLC6A4</i> наблюдается у глубоко недоношенных детей и ассоциировано со снижением количества серого вещества гиппокампа, с ухудшением социально-эмоциональной регуляции в возрасте 3 мес, менее устойчивым вниманием, более высокой социально-эмоциональной чувствительностью к стрессу у ребенка и пренатальным кортизоловым стрессом у матери [25]
<i>NR3C1</i> , белок 1 С группы 3-го подсемейства ядерных глюкокортикоидных рецепторов	Гиперметилирование область промотора 1F экзона	Метилирование <i>NR3C1</i> у младенцев (до 12 мес) при рождении способствует нарушению функционирования системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники в детском возрасте. Депрессия матери в III триместре беременности. Нарушение привыкания и способности младенца адаптироваться и акклиматизироваться к раздражителям окружающей среды [26]
<i>HSD11B2</i> , гидроксистероид-11- β -дегидрогеназа 2	Гиперметилирование	Метилирование <i>11β-HSD2</i> у младенцев (до 12 мес) при рождении способствует нарушению функционирования системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники в детском возрасте, а также связано с нарушением неврологических функций у младенцев [26]. Нарушение привыкания и способности младенца адаптироваться и акклиматизироваться к раздражителям окружающей среды. Ухудшение защитной функции глюкокортикоидного барьера и активности <i>11β-HSD2</i> , которая инактивирует кортизол. Гипометилирование ассоциировано с низкими показателями возбудимости нервной системы
<i>OXTR</i> , рецептор окситоцина	Гиперметилирование промотора	Гиперметилирование <i>OXTR</i> ассоциировано с усилением нейронного ответа в областях мозга, со снижением функциональной связи между этими областями, сетями контроля внимания, низкими показателями коэффициента интеллекта (IQ) и увеличением проблем социальной коммуникации [27]
<i>CAPS2</i> , кальцифозин 2	Гиперметилирование промоторов	Уровень метилирования <i>CAPS2</i> ассоциирован со снижением IQ у детей в возрасте 6 лет [28]
<i>BDNF</i> , мозг-производный нейротрофический фактор	Гиперметилирование промотора IV регуляторной области гена	Сильное увеличение массы тела матери во время беременности, поздний возраст матери на момент зачатия, кесарево сечение, осложнения беременности и стрессовые события, которые служат факторами риска, связанными с беременностью при РАС [29]
<i>NGF</i> , фактор роста нервов	Гиперметилирование	Гиперметилирование ассоциировано с умственной отсталостью в первые 2 года жизни у детей с РАС [30]
<i>NCAM1</i> , молекула адгезии нейронов 1-го типа	Гиперметилирование	Гиперметилирование ассоциировано с умственной отсталостью в первые 2 года жизни у детей с РАС [30]

Окончание таблицы

Ген	Статус метилирования	Эффекты метилирования
<i>CNTNAP2</i> , контактин-ассоциированный белок, подобный 2-му белку	Дифференциально метилированные области в экзонах и интронах гена	Аберрантное метилирование метилированных областей <i>CNTNAP2</i> способствует нарушению коммуникации и общения при аутизме [31]
<i>RELN</i> , белок рилин	Гипометилирование	Уровни метилирования гена <i>RELN</i> в периферической крови обратно коррелируют с тяжестью РАС. Гипометилирование <i>RELN</i> ассоциировано с тяжелой формой РАС [32]
<i>FMRI</i> , <i>FMRP</i> — белок умственной отсталости хрупкой хромосомы X	Гиперметилирование промотора и CGG повторы (>200) в 5'-UTR области гена	Остановка транскрипции и прекращение или снижение экспрессии <i>FMRP</i> , мРНК-связывающего регулятора трансляции генов [33]
<i>ST8SIA2</i> , ST8 αN-ацетилнейраминид α-2,8-сиалилтрансфераза 2	Гиперметилирование	Уровни метилирования двух сайтов CpG гена <i>ST8SIA2</i> положительно коррелировали со стереотипным поведением и тяжестью заболевания у детей 2–6 лет с РАС [34]
<i>TGFB1</i> , трансформирующий фактор роста β1	Гипометилирование	Метилирование <i>TGFB1</i> положительно коррелирует со способностью к коммуникациям [35]
<i>DNMT1</i> и <i>DNMT3a</i> , ДНК-(цитозин-5)-метилтрансфераза-1, ДНК-(цитозин-5)-метилтрансфераза-3a	Гипометилирование	Стрессовая реакция у матери индуцирует транскрипцию <i>DNMT1</i> и <i>DNMT3a</i> в плаценте. Пренатальный стресс индуцирует транскрипцию мРНК <i>DNMT1</i> в гипоталамусе и коре головного мозга плода [36]
<i>OR2L13</i> , обонятельный рецептор	Гиперметилирование	Гиперметилирование <i>OR2L13</i> в пятках крови новорожденных коррелирует с развитием РАС. <i>OR2L13</i> дифференциально экспрессируется в образцах головного мозга пациентов с РАС [37]
<i>ZNF587</i> , белок 587, содержащий домен цинкового пальца	Гипометилирование 5'-UTR области гена	Экспрессия мРНК <i>ZNF587</i> значительно выше у детей с РАС. <i>ZNF587</i> является ДНК-связывающим фактором транскрипции, специфичным для РНК-полимеразы II, что позволяет ей регулировать экспрессию генов [38]
<i>C11orf31</i> , селенопротеин-Н	Гипометилирование	<i>C11orf31</i> — антиоксидантный белок, экспрессируемый в ответ на окислительный стресс. Экспрессия <i>C11orf31</i> значительно выше у пациентов с РАС [39]
<i>NOX3</i> , НАДФН-оксидаза-3	Гиперметилирование	Гиперметилирование <i>NOX3</i> в крови на ранних сроках беременности у матерей, у которых есть ребенок с РАС [40].
<i>MECP2</i> , метил-CpG-связывающий белок-2	Гиперметилирование промотора	Гиперметилирование <i>MECP2</i> наблюдается у 79% пациентов с РАС и коррелирует со снижением экспрессии белка <i>MECP2</i> [41]
<i>UBE3A</i> , убиквитинлигаза E3A	Гипометилирование	Гипометилирование <i>UBE3A</i> приводит к повышенной экспрессии белка <i>UBE3A</i> в нейронах пациентов с РАС [42]

дов нейронов и нарушение возбуждающей и тормозной синаптической передачи, когнитивных функций при аутизме [46].

L. Provenzi и соавт. [47] изучили влияние стресса, метилирования *SLC6A4* и объема передней височной доли на социально-эмоциональное развитие у 56 недоношенных (менее 32 нед беременности и/или 1500 г при рождении) детей в возрасте 12 мес. После учета потенциальных перинатальных осложнений высокий уровень метилирования *SLC6A4* (chr17: 28562786–28562787) оказался значимым предиктором уменьшения двустороннего объема передней височной доли (медиальная, латеральная области)

и ухудшения социально-эмоциональной регуляции у 3-месячных детей [47]. А.М. Devlin и соавт. [48] оценили влияние подавленного настроения на статус метилирования *SLC6A4* у 82 беременных женщин и их младенцев при рождении. Установлено, что усиление симптомов антенатального настроения матери во II триместре беременности ассоциировано с более низким статусом метилирования промотора *SLC6A4* у матери и детей. Снижение метилирования может привести к повышению экспрессии *SLC6A4* и обратному транспорту серотонина в нейроны, тем самым снижению его количества в синапсах, что может влиять на поведение детей [48].

А.Т. Folger и соавт. [49] исследовали взаимосвязь между метилированием гена *NR3C1* (DNAm) глюкокортикоидного рецептора в буккальных клетках новорожденных (в возрасте 1 мес) с последующим социально-эмоциональным развитием (симптомы депрессии) в младенчестве и раннем детстве у 53 детей. Более высокий показатель DNAm промотора 1F экзона *NR3C1* ассоциирован с более низкими социально-эмоциональными показателями ($r = -0,44$; $p = 0,02$) у младенцев в возрасте 6 мес и у детей в 18 мес ($r = -0,52$; $p = 0,08$). В регрессионной модели среднее значение DNAm в промоторе *NR3C1* является значимым предиктором оценки социально-эмоциональных показателей у 6-месячных младенцев (отношение шансов — ОШ $-3,12\%$ 95% доверительный интервал — ДИ от $-5,79$ до $-0,46$; $p = 0,01$) и детей в 18 мес (ОШ $5,44$; 95% ДИ от $-11,90$ до $1,00$; $p = 0,10$). DNAm в сайтах 6, 7 и 9 CpG имела самую сильную ассоциацию с социально-эмоциональными показателями у 6-месячных младенцев. Авторы делают вывод, что уровень метилирования *NR3C1* ассоциирован с более поздним социально-эмоциональным развитием [49].

Известно, что преждевременные роды связаны с медицинскими проблемами, влияющими на нейроэндокринную систему и уровень кортизола, что отрицательно влияет на неврологические функции у новорожденных. В связи с этим В.М. Lester и соавт. [50] изучили влияние метилирования генов *HSD11B2*, *NR3C1* на нейроповеденческие показатели (ориентация на слуховые и зрительные стимулы, изменение цвета кожи, тремор и вздрагивания, неврологические рефлексы, тонус) у 67 недоношенных детей (до 32 нед беременности). Исследователи обнаружили, что у младенцев с нарушением неврологических функций уровни метилирования в *NR3C1* и гипометилирование в *HSD11B2* были выше, чем у младенцев с нормальным нейроповеденческим статусом. Авторы констатируют, что преждевременные роды связаны с эпигенетическими различиями в генах, регулирующих уровни кортизола, что ассоциируется с нарушением неврологических функций и поведения у младенцев. Поскольку изменение уровней метилирования генов *HSD11B2*, *NR3C1* наблюдается у пациентов с расстройствами аутистического спектра, возможно, что описанный патологический механизм может объяснять нарушение неврологических функций и поведения у детей этой группы.

J. Rijlaarsdam и соавт. [51] изучили аллель-специфическую чувствительность rs53576 *OXTR* к метилированию гена *OXTR* у 743 детей в возрасте до 6 лет. Авторы установили, что уровни метилирования у носителей GG аллелей rs53576 гена *OXTR* положительно ассоциированы с социальными проблемами, тогда как этой ассоциации не наблюдалось у носителей AA аллелей rs53576 гена *OXTR*. Эти результаты подчеркивают важность учета эпигенетической информации и роль метилирования гена

OXTR в развитии расстройств аутистического спектра у детей. В другом исследовании Т.В. Grove и соавт. [52] изучили взаимосвязь метилирования гена *OXTR* в образцах крови с когнитивными способностями у 101 пациента с шизофренией, шизоаффективным и психотическими расстройствами. Авторы наблюдали статистически значимую ($p = 0,023$) отрицательную связь между метилированием (CpG) в *OXTR* (Chr 3: 8767638) и когнитивными показателями у людей с психотическими расстройствами независимо от демографических и медикаментозных факторов. Ассоциированный с аномалиями метилирования гена *OXTR* когнитивный дефицит был связан с рабочей памятью, вниманием, скоростью обработки информации и исполнительными функциями. Механизм, с помощью которого метилирование рецептора окситоцина влияет на когнитивные способности, может быть объяснен перинатальным стрессом, нарушающим систему окситоцина в областях мозга, связанных с когнитивными процессами [52].

Известно, что нейротрофический фактор мозга (BDNF) экспрессируется в гиппокампе, префронтальной коре, полосатом и миндалевидном тела мозга и служит ключевым фактором синаптической пластичности и развития нервной системы, а снижение его уровня ассоциировано с такими симптомами расстройств аутистического спектра, как трудности социального взаимодействия, нарушения обучения, памяти, внимания, эмоциональные расстройства и обсессивно-компульсивное, повторяющееся поведение [53]. Примечательно, что повышенные уровни BDNF и фактора роста нервов (NGF) стимулируют долговременную потенциацию и долговременную депрессию в гиппокампе и гипоталамусе, структурах, ответственных за формирование памяти, тогда как снижение уровней этих факторов нарушает формирование памяти [54]. Поскольку у пациентов с расстройствами аутистического спектра наблюдается гиперметилирование промотора гена *BDNF*, эти изменения могут уменьшать экспрессию гена *BDNF* и нарушать синаптическую и нейропластичность — механизмов, лежащих в патогенезе расстройств аутистического спектра [55]. R. Gallo и соавт. [56] исследовали уровень метилирования генов *MECP2*, *OXTR*, *BDNF*, *RELN*, *BCL2*, *EN2* и *HTR1A* в крови у 42 женщин с расстройствами аутистического спектра. Авторы установили, что гиперметилирование промотора *BDNF* коррелирует ($p = 0,034$) с увеличением массы тела матери во время беременности, тогда как гипометилирование *RELN* ассоциировано ($p = 0,042$) с более тяжелой формой расстройств аутистического спектра [56]. Таким образом, статус метилирования *RELN* может быть эпигенетическим маркером тяжести расстройства аутистического спектра.

E. Schneider и соавт. [31] сравнили профили метилирования ДНК гена *CNTNAP2* в нейронах коры головного мозга человека и шимпанзе. В более чем

20% ($0,34 \cdot 10^6$ п.н.) анализируемой последовательности ($1,59 \cdot 10^6$ п.н.), находящейся на 300 п.н. выше SNP rs7794745, наблюдались значительные различия в метилировании у человека (28%) и шимпанзе (59%), что ассоциировано с аутизмом. Количественная ПЦР с обратной транскрипцией показала, что экспрессия варианта сплайсинга кодирующего белка CNTNAP2–001 в коре человека в 1,6 раза выше, чем у шимпанзе. Авторы считают, что изменение метилирования гена *CNTNAP2* в коре головного мозга ассоциированы с проявлением языковых и коммуникативных особенностей, которые служат ключевыми симптомами при расстройствах аутистического спектра [31].

Поскольку в исследованиях на популяциях и животных была установлена ассоциация гена *ST8SIA2* с развитием расстройств аутистического спектра, X. Yang и соавт. изучили взаимосвязь уровней экспрессии и метилирования *ST8SIA2* с поведенческими фенотипами у 69 детей с расстройствами аутистического спектра и 76 здоровых детей контрольной группы. В группе больных с расстройствами аутистического спектра уровень экспрессии *ST8SIA2* гена был ниже ($t(0,05/2,143)=2,582$; $p=0,011$), чем в контрольной группе, положительно коррелировал с навыками повседневной жизни ($r_s=0,381$; $p=0,008$) и отрицательно – со стереотипным поведением ($r_s=-0,510$; $p=0,004$). Уровни метилирования сайтов гена *ST8SIA2* (Chr. 15:92984625 и Хр. 15: 92998561) у детей с расстройствами аутистического спектра были выше, чем у детей контрольной группы, причем профиль метилирования (Chr. 15:92984625) положительно коррелировал ($r_s=0,41$; $p=0,039$) со стереотипным поведением детей с расстройствами аутистического спектра [34]. Авторы считают, что уровень экспрессии и метилирования гена *ST8SIA2* может способствовать проявлению поведенческих фенотипов у пациентов с расстройствами аутистического спектра.

Известно, что патогенные варианты в *MECP2* служат причиной X-сцепленного нарушения развития нервной системы при синдроме Ретта, при котором, как и при аутизме, наблюдаются нарушения социальных, когнитивных и коммуникационных навыков и проявления повторяющегося стереотипного поведения. Дефекты экспрессии *MeCP2* обнаружены в мозге при аутизме. В связи с этим R.P. Nagarajan и соавт. [41] определили частоту дефектов экспрессии *MeCP2* и корреляцию aberrантного метилирования промотора со снижением экспрессии гена в образцах мозга при аутизме и других расстройствах аутистического спектра. Авторы наблюдали статистически значимое снижение экспрессии *MeCP2* в образцах лобной коры по сравнению с контрольной группой у 79% ($n=11$ из 14) аутистов, 100% (9 из 9) пациентов с синдромом Ретта, синдромами Ангельмана ($n=4$ из 4), дефицита внимания и гиперактивности ($n=2$ из 2), у 75% лиц с синдромом Прадера–Вилли ($n=3$ из 4), 60% синдромом Дауна ($n=3$ из 5). Снижение

экспрессии коррелировало с увеличением метилирования промотора *MeCP2* в лобной коре у мужчин с аутизмом по сравнению с контрольной группой. Эти результаты показывают, что генетические и эпигенетические дефекты приводят к снижению экспрессии *MeCP2* и могут способствовать развитию аутизма [41].

Поскольку причиной синдрома Ангельмана служит дупликация 15q материнской хромосомы, содержащей ген *UBE3A*, кодирующий убиквитин-3А-лигазу (E6-AP), Y.-H. Jiang и соавт. [42] обнаружили аномальное метилирование ДНК в 5'-CpG-островке *UBE3A* в мозге пациента с аутизмом и снижении экспрессии фермента E6-AP в образцах его мозга. В более позднем исследовании J.S. Lopez и соавт. [57] идентифицировали дифференциально метилированные гены-мишени *UBE3A*: *H3K4me3*, *XIST*, *TSIX*, *DLK1*, *EEF2*, *KCNQ10T1*, *IGF2*, *GNAS*, *RTL1*, *PEG3* и *RING1B*. Эти гены были обогащены функциями регуляции трансляции (*EEF2*), возбуждающей синаптической передачи (*KCNQ10T1*, *IGF2*, *GNAS*), комплекса Spt-Ada-Gcn5-ацетилтрансферазы (тип SAGA) и аномального импринтинга (*XIST*, *TSIX*, *DLK1*, *RTL1*, *PEG3*). Авторы также показали, что *RING1B* ген-мишень *UBE3A* моноубиквитинирует вариант гистона H2A.Z в нейронах нейробластомы SH-SY5Y, SH(15M) Dup15q человека. Гены с дифференциальными пиками H2A.Z в SH(15M), по сравнению с SH-SY5Y-клетками, обогащены функциями убиквитилирования, протеазной активности и ассоциированы с аутизмом, гипоактивностью и расходом энергии. Эти результаты показывают, что изменение уровня экспрессии *UBE3A* в нейронах регулирует через метилирование гистона H2A.Z генную сеть, ассоциированную с функциями регуляции трансляции, возбуждающей синаптической передачи, аномального импринтинга, гипоактивностью, расходом энергии и аутизмом [57].

Реабилитационные процедуры

Одновременно с генетическими исследованиями в зависимости от наличия и выраженности симптомов у ребенка с расстройством аутистического спектра начинают его реабилитацию. Она направлена на развитие когнитивной, моторной, речевой, эмоциональной функций за счет стимулирования работы всех анализаторов организма (зрительного, слухового, тактильного). Первоначально детей адаптируют к новым условиям окружающей обстановки, медицинским специалистам, принимающим участие в лечении. Для этого применяют различные методы поглаживания, касания частей тела ребенка, похлопывания, покачивания его из стороны в сторону. Такие приемы помогают детям привыкнуть к окружающим их людям и обстановке, у них формируется зрительно-моторный комплекс, реакция оживления, слежения глазами, зрительно-моторная интеграция

[58, 59]. Поскольку уровень развития речи у ребенка тесно связан с состоянием его мелкой моторики, логопеды используют «речевой» массаж рук: пальцев, ладоней, запястий, предплечий, лица, шеи. Упражнения направлены на развитие зрительно-моторной координации. Для развития речи необходимо формирование словарного запаса, слухового внимания, фонематического и речевого слуха. Все фразы педагог сопровождает жестами и показывает картинки [58–60]. Такого плана реабилитационные мероприятия помогают развитию когнитивных, коммуникативных способностей у аутичных детей.

Заключение

Проведенный аналитический обзор исследований, посвященных генетическим и эпигенетическим факторам расстройств аутистического спектра, свидетельствует, что в основе нарушений таких когнитивных процессов, как внимание, скорость обработки информации, рабочая память, обучение, исполнительные функции, эмоциональные фон и обсессивно-компульсивное, повторяющееся поведение лежат эпигенетические (метилирование) изменения экспрессии многих генов, в том числе *FOXP1*, *NF2*, *GTF2I*, *PAK2*, *GABRB3*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *HSD11B2*, *OXTR*, *CAPS2*, *BDNF*, *NGF*, *CNTNAP2*, *RELN*, *FMRI*, *MECP2*, *UBE3A*. Большинство из этих генов (*NF2*, *PAK2*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *HSD11B2*, *OXTR*, *CAPS2*, *BDNF*, *NGF*, *NCAM1*, *FMRI*, *ST8SIA2*, *OR2L13*, *NOX3*, *MECP2*) подвергаются гиперметилированию, уменьшая экспрессию их белков, что нарушает развитие и формирование нервной системы при аутизме. Напротив, другие гены: *FOXP1*, *GABRB3*, *RELN*, *TGFb1*, *DNMT1* и *DNMT3a*,

ZNF587, *C11orf31*, *UBE3A*, ассоциированные с метилированием и окислительным стрессом, гипометилированы при аутизме. Оценка уровня экспрессии и статуса метилирования этих генов может служить генетическими и эпигенетическими биомаркерами для дифференциальной и диагностики клинических симптомов, тяжести расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой хромосомы X, а также способствовать разработке новых методов лечения. Однако для идентификации клинических биомаркеров расстройств аутистического спектра необходимо воспроизвести полученные результаты в дальнейших независимых исследованиях.

Чтобы помочь пациенту с аутизмом, мы должны понять причину (генетическую или эпигенетическую), для определения которой есть методы, исключая наследственную патологию (экзомное секвенирование, геномная гибридизация, полногеномное секвенирование и др.), и методы для изучения статуса метилирования, такие как измерение в плазме уровней метаболитов, необходимых для реакций метилирования ДНК (метионин, S-аденозилметионин и гомоцистеин), бисульфитное секвенирование, полногеномное бисульфитное секвенирование, удлинение однонуклеотидного праймера, чувствительного к метилированию, метил-специфичная ПЦР, метил-специфичный денатурирующий градиентный гель-электрофорез (MS-DGGE) или метил-чувствительных рестриктаз, иммунопреципитация метилированной ДНК, метилочипы и др. Когда в образце тканей от пациента наблюдается достоверное изменение уровня метилирования ДНК, следует использовать эффективные методы реабилитации, в том числе через тактильные контакты.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jasoliya M., Gu J., AlOlaby R.R., Durbin-Johnson B., Chedin F., Tassone F. Profiling Genome-Wide DNA Methylation in Children with Autism Spectrum Disorder and in Children with Fragile X Syndrome. *Genes (Basel)* 2022; 13(10): 1795. DOI: 10.3390/genes13101795
2. Autism spectrum disorders. World Health Organization. Link is active on 03.10.2023. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> / Ссылка активна на 4.12.2023.
3. Maenner M.J., Shaw K.A., Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2020; 69: 1. DOI: 10.15585/mmwr.ss6802a1
4. Stoccoro A., Conti E., Scaffei E., Calderoni S., Coppedè F., Migliore L., Battini R. DNA Methylation Biomarkers for Young Children with Idiopathic Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2023; 24(11): 9138. DOI: 10.3390/ijms24119138
5. Gibney E.R., Nolan C.M. Epigenetics and gene expression. *Heredity* 2010; 105: 4–13. DOI: 10.1038/hdy.2010.54
6. Urich M.A., Nery J.R., Lister R., Schmitz R.J., Ecker J.R. MethylC-seq library preparation for base-resolution whole-genome bisulfite sequencing. *Nature protocols* 2015; 10(3): 475–483. DOI: 10.1038/nprot.2014.114
7. Yong W.-S., Hsu F.-M., Chen P.-Y. Profiling genome-wide DNA methylation. *Epigen Chromatin* 2016; 9(1): 26. DOI: 10.1186/s13072-016-0075-3
8. Herman J.G., Graff J.R., Myöhänen S., Nelkin B.D., Baylin S.B. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proceed National Academy Scie USA* 1996; 93(18): 9821–9826. DOI: 10.1073/pnas.93.18.9821
9. Bonora G., Rubbi L., Morselli M., Ma F., Chronis C., Plath K., Pellegrini M. DNA methylation estimation using methylation-sensitive restriction enzyme bisulfite sequencing (MREBS). *PLoS One* 2019; 14(4): 14(4): e0214368. DOI: 10.1371/journal.pone.0214368
10. Yokoyama S., Kitamoto S., Yamada N., Houjou I., Sugai T., Nakamura S.-I. et al. The application of methylation specific electrophoresis (MSE) to DNA methylation analysis of the 5'CpG island of mucin in cancer cells. *BMC cancer* 2012; 12(1): 67. DOI: 10.1186/1471-2407-12-67
11. Nazmul I.M., Yadav S., Hakimul Haque M., Munaz A., Islam F., Al Hossain M.S. et al. Optical biosensing strategies for DNA methylation analysis. *Biosens Bioelectron* 2017; 92: 668–678. DOI: 10.1016/j.bios.2016.10.034

12. Hernández H.G., Tse M.Y., Pang S.C., Arboleda H., Foreiro D.A. Optimizing methodologies for PCR-based DNA methylation analysis. *BioTechniques* 2013; 55(4): 181–197. DOI: 10.2144/000114087
13. Sepulveda A.R., Jones D., Ogino S., Samowitz W., Gulley M.L., Edwards R. et al. CpG Methylation Analysis—Current Status of Clinical Assays and Potential Applications in Molecular Diagnostics. *J Mol Diagn* 2009; 11(4): 266–278. DOI: 10.2353/jmoldx.2009.080125
14. Qin X., Xu J., Zhong Y. Multidisciplinary Management of Liver Metastases in Colorectal Cancer. *Clin Translat Oncol* 2020; 22(5): 647–662
15. Erny G.L., Acunha T., Simó C., Cifuentes A., Alves A. Background correction in separation techniques hyphenated to high-resolution mass spectrometry — thorough correction with mass spectrometry scans recorded as profile spectra. *J Chromatography A* 2017; 1492: 98–105. DOI: 10.1016/j.chroma.2017.02.052
16. Yasuda Y., Matsumoto J., Miura K., Hasegawa N., Hashimoto R. Genetics of autism spectrum disorders and future direction. *J Hum Genet* 2023; 68: 193–197. DOI: 10.1038/s10038-022-01076-3
17. Min J.L., Hemani G., Hannon E., Dekkers K.F., Castillo-Fernandez J., Luijk R. et al. Genomic and phenotypic insights from an atlas of genetic effects on DNA methylation. *Nat Genet* 2021; 53(9): 1311–1321. DOI: 10.1038/s41588-021-00923-x
18. Duffney L.J., Valdez P., Tremblay M.W., Cao X., Montgomery S., McConkie-Rosell A., Jiang Y.-H. Epigenetics and Autism Spectrum Disorder: A Report of an Autism Case with Mutation in H1 Linker Histone HIST1H1E and Literature Review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018; 177: 426–433. DOI: 10.1002/ajmg.b.32631
19. Williams L.A., LaSalle J.M. Future Prospects for Epigenetics in Autism Spectrum Disorder. *Mol Diagn Ther* 2022; 26: 569–579. DOI: 10.1007/s40291-022-00608-z
20. Jin Y., Allen E.G., Jin P. Cell-free DNA methylation as a potential biomarker in brain disorders. *Epigenomics* 2022; 14: 369–374. DOI: 10.2217/epi-2021-0416
21. Alshamrani A.A., Alshehri S., Alqarni S.S., Ahmad S.F., Alghibawi H., Al-Harbi N.O. et al. DNA Hypomethylation Is Associated with Increased Inflammation in Peripheral Blood Neutrophils of Children with Autism Spectrum Disorder: Understanding the Role of Ubiquitous Pollutant Di(2-ethylhexyl) Phthalate. *Metabolites* 2023; 13: 458. DOI: 10.3390/metabo13030458
22. Kurdyukov S., Bullock M. DNA Methylation Analysis: Choosing the Right Method. *Biology*. 2016; 5: 3. DOI: 10.3390/biology5010003
23. Araujo D.J., Anderson A.G., Berto S., Runnels W., Harper M., Ammanuel S. et al. FoxP1 orchestration of ASD-relevant signaling pathways in the striatum. *Genes Dev* 2015; 29(20): 2081–2096. DOI: 10.1101/gad.267989.115
24. Jensen D., Chen J., Turner J. A., Stephen J. M., Wang Y. P., Wilson T. W. et al. Epigenetic associations with adolescent grey matter maturation and cognitive development. *Front Genet* 2023; 14: 1222619. DOI: 10.3389/fgene.2023.1222619
25. Chau C.M., Ranger M., Sulistyoningrum D., Devlin A.M., Oberlander T.F., Grunau R.E. Neonatal pain and COMT Val158Met genotype in relation to serotonin transporter (SLC6A4) promoter methylation in very preterm children at school age. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 409. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00409
26. Appleton A.A., Lester B.M., Armstrong D.A., Lesseur C., Marsit C.J. Examining the joint contribution of placental NR3C1 and HSD11B2 methylation for infant neurobehavior. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 52: 32–42. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.004
27. Andari E., Nishitani S., Kaundinya G., Caceres G.A., Morrier M.J., Ousley O. et al. Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene: Implications for autism symptom severity and brain functional connectivity. *Neuropsychopharmacology* 2020; 45: 1150–1158. DOI: 10.1038/s41386-020-0610-6
28. Song X., Zhou X., Yang F., Liang H., Wang Z., Li R. et al. Association between prenatal bisphenol A exposure and promoter hypermethylation of CAPS2, TNFRSF25, and HKR1 genes in cord blood. *Environ Res* 2020; 190: 109996. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109996
29. Kundakovic M., Gudsnuik K., Herbstman J. B., Tang D., Perra F.P., Champagne F.A. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(22): 6807–6813. DOI: 10.1073/pnas.1408355111
30. García-Ortiz M.V., de la Torre-Aguilar M.J., Morales-Ruiz T., Gómez-Fernández A., Flores-Rojas K., Gil-Campos M. et al. Analysis of Global and Local DNA Methylation Patterns in Blood Samples of Patients with Autism Spectrum Disorder. *Front Pediatr* 2021; 9: 685310. DOI: 10.3389/fped.2021.685310
31. Schneider E., Hajj N.E., Richter S., Roche-Santiago J., Nanda I., Schempp W. et al. Widespread differences in cortex DNA methylation of the “language gene” CNTNAP2 between humans and chimpanzees. *Epigenetics* 2014; 9(4): 533–545. DOI: 10.4161/epi.27689
32. Gallo R., Stoccoro A., Cagiano R., Nicolò V., Ricciardi R., Tancredi R. et al. Correlation among maternal risk factors; gene methylation and disease severity in females with autism spectrum disorder. *Epigenomics* 2022; 14(4): 175–185. DOI: 10.2217/epi-2021-0494
33. Verheij C., Bakker C.E., de Graaff E., Keulemans J., Willemssen R., Verkerk A.J.M. et al. Characterization and Localization of the FMR-1 Gene Product Associated with Fragile X Syndrome. *Nature* 1993; 363: 722–724. DOI: 10.1038/363722a0
34. Yang X., Li L., Chai X., Liu J. The association between ST-8SIA2 gene and behavioral phenotypes in children with autism spectrum disorder. *Front Behav Neurosci* 2022; 16: 929878. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.929878
35. Zhao Y., Zhou C., Yu H., Zhang W., Cheng F., Yu H. et al. Association between the methylation of six apoptosis-associated genes with autism spectrum disorder. *Mol Med Rep* 2018; 18: 4629–4634. DOI: 10.3892/mmr.2018.9473
36. Jensen Peña C., Monk C., Champagne F.A. Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS One* 2012; 7(6): e39791. DOI: 10.1371/journal.pone.0039791
37. Bahado-Singh R.O., Vishweswaraiah S., Aydas B., Mishra N.K., Yilmaz A., Guda C., Radhakrishna U. Artificial intelligence analysis of newborn leucocyte epigenomic markers for the prediction of autism. *Brain Res* 2019; 1724: 146457. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146457
38. Aspra Q., Cabrera-Mendoza B., Morales-Marin M.E., Márquez C., Chicalote C., Ballesteros A. et al. Epigenome-Wide Analysis Reveals DNA Methylation Alteration in ZFP57 and Its Target RASGFR2 in a Mexican Population Cohort with Autism. *Children* 2022; 9: 462. DOI: 10.3390/children9040462
39. Song Y.S., Lee Y.-S., Narasimhan P., Chan P.H. Reduced Oxidative Stress Promotes NF- κ B-Mediated Neuroprotective Gene Expression after Transient Focal Cerebral Ischemia: Lymphocytotropic Cytokines and Antiapoptotic Factors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 764–775. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600379
40. Bakulski K.M., Dou J.F., Feinberg J.I., Aung M.T., Ladd-Acosta C., Volk H.E. et al. Autism-Associated DNA Methylation at Birth From Multiple Tissues Is Enriched for Autism Genes in the Early Autism Risk Longitudinal Investigation. *Front Mol Neurosci* 2021; 14: 775390. DOI: 10.3389/fnmol.2021.775390
41. Nagarajan R.P., Hogart A. R., Gwye Y., Martin M.R., LaSalle J.M. Reduced MeCP2 expression is frequent in autism frontal cortex and correlates with aberrant MEC2 promoter

- methylation. *Epigenetics* 2006; 1(4): e1–11. DOI: 10.4161/epi.1.4.3514
42. Jiang Y.-H., Sahoo T., Michaelis R.C., Bercovich D., Bressler J., Kashork C.D. et al. A mixed epigenetic/genetic model for oligogenic inheritance of autism with a limited role for UBE3A. *Am J Med Genet A* 2004; 131(1): 1–10. DOI: 10.1002/ajmg.a.30297
 43. Stoccoro A., Gallo R., Calderoni S., Cagiano R., Muratori F., Migliore L. et al. Artificial neural networks reveal sex differences in gene methylation; and connections between maternal risk factors and symptom severity in autism spectrum disorder. *Epigenomics* 2022; 14: 1181–1195. DOI: 10.2217/epi-2022–0179
 44. Wheeler A.C., Mussey J., Villagomez A., Bishop E., Raspa M., Edwards A. et al. DSM-5 Changes and the Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Symptoms in Fragile X Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2015; 45: 816–829. DOI: 10.1007/s10803–014–2246-z
 45. Nardone S., Sams D.S., Zito A., Reuveni E., Elliott E. Dysregulation of Cortical Neuron DNA Methylation Profile in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex* 2017; 27(12): 5739–5754. DOI: 10.1093/cercor/bhx250
 46. Baudouin S.J., Gaudias J., Gerharz S., Hatstatt L., Zhou K., Punnakal P. et al. Shared synaptic pathophysiology in syndromic and nonsyndromic rodent models of autism. *Science* 2012; 338(6103): 128–132. DOI: 10.1126/science.1224159
 47. Provenzi L., Fumagalli M., Sirgiovanni I., Giorda, R., Pozzoli U., Morandi F. et al. Pain-related stress during the Neonatal Intensive Care Unit stay and SLC6A4 methylation in very preterm infants. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 99. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00099
 48. Devlin A.M., Brain U., Austin J., Oberlander T.F. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PLoS One* 2010; 5(8): e12201. DOI: 10.1371/journal.pone.0012201
 49. Folger A.T., Ding L., Ji H., Yolton K., Ammerman R.T., Van Ginkel J.B., Bowers K. Neonatal NR3C1 Methylation and Social-Emotional Development at 6 and 18 Months of Age. *Front Behav Neurosci* 2019; 13: 14. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00014
 50. Lester B.M., Marsit C.J., Giarraputo J., Hawes K., LaGasse L.L., Padbury J.F. Neurobehavior related to epigenetic differences in preterm infants. *Epigenomics* 2015; 7(7): 1123–36. DOI: 10.2217/epi.15.63
 51. Rijlaarsdam J., van IJzendoorn M.H., Verhulst F.C., Jaddoe V.W.V., Felix J.F., Tiemeier H., Bakermans-Kranenburg M.J. Prenatal stress exposure, oxytocin receptor gene (OXTR) methylation, and child autistic traits: The moderating role of OXTR rs53576 genotype. *Autism Res* 2017; 10: 430–438. DOI: 10.1002/aur.1681
 52. Grove T. B., Burghardt K. J., Kraal A. Z., Doughert R. J., Taylor S. F., Ellingrod V.L. Oxytocin Receptor (OXTR) Methylation and Cognition in Psychotic Disorders. *Molr Neuropsychiatry*. 2016; 2(3): 151–160. DOI: 10.1159/000448173
 53. Provenzano G., Pangrazzi L., Poli A., Corsi M. Role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in autism spectrum disorders. *J Clin Med* 2019; 8(5): 627. DOI: 10.3390/jcm8050627
 54. Connor S.A., Wang Y.T. A Place at the Table: LTD as a mediator of memory genesis. *Neuroscientist* 2016; 22(4): 359–371. DOI: 10.1177/1073858415588498
 55. Nguyen A., Rauch T.A., Pfeifer G.P., Hu V.W. Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *FASEB J* 2010; 24(8): 3036–3051. DOI: 10.1096/fj.10–154484
 56. Gallo R., Stoccoro A., Cagiano R., Nicoli V., Ricciardi R., Tancredi R. et al. Correlation among maternal risk factors; gene methylation and disease severity in females with autism spectrum disorder. *Epigenomics* 2022; 14(4): 175–185. DOI: 10.2217/epi-2021–0494
 57. Lopez S.J., Dunaway K., Islam M.S., Mordaunt C., Ciernia A.V., Meguro-Horik M. et al. UBE3A-mediated regulation of imprinted genes and epigenome-wide marks in human neurons. *Epigenetics* 2017; 12(11): 982–990. DOI: 10.1080/15592294.2017.1376151
 58. Булекбаева Ш.А., Байдарбекова А.К., Тлеулинова Р.Р., Абдрахманова У.Ш., Алтынбекова А.Ж. Реабилитация детей с расстройствами аутистического спектра: разносторонняя оценка проблем и триггерных факторов для работы мультидисциплинарной команды. *Kazakh J Phys Med & Rehab* 2019; 2 (27): 4–14. [Bulekbaeva Sh.A., Baydarbekova A.K., Tleulinova R.R., Abdrakhmanova U.Sh., Altynbekova A.Zh. Rehabilitation of children with autism spectrum disorders: a comprehensive assessment of problems and trigger factors for the work of a multidisciplinary team. *Kazakh J Phys Med & Rehab* 2019; 2(27): 4–14. (in Russ.)]
 59. Shahmoradi L., Rezayi S. Cognitive rehabilitation in people with autism spectrum disorder: a systematic review of emerging virtual reality-based approaches. *J NeuroEngineering Rehabil* 2022; 19: 91. DOI: org/10.1186/s12984–022–01069–5
 60. Kalra R., Gupta M., Sharma P. Recent advancement in interventions for autism spectrum disorder: A review. *J Neurorestoratol* 2023; 11(3): 100068. DOI: 10.1016/j.jnrt.2023.100068

Поступила: 01.12.23

Received on: 2023.12.01

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 22–15–00324 «Социальные тактильные контакты и их роль в психоэмоциональной реабилитации» (<https://rscf.ru/en/project/22–15–00324/>).

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project No. 22–15–00324 “Social tactile contacts and their role in psycho-emotional rehabilitation” (<https://rscf.ru/en/project/22–15–00324/>).

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Кифосколиотический тип 1 синдрома Элерса–Данло, обусловленный мутациями гена *PLOD1*: анализ собственных наблюдений

Е.А. Николаева^{1, 2}, А.Н. Семячкина¹, Р.Г. Курамагомедова¹, О.С. Грознова^{1–3}

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии

им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

²Институт непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Россия

Type 1 kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations of the *PLOD1* gene: analysis of own observations

E.A. Nikolaeva^{1, 2}, A.N. Semyachkina¹, R.G. Kuramagomedova¹, O.S. Groznova^{1–3}

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

²Institute of Continuing Education and Professional Development Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Charity Foundation of Medical and Social genetic assistance projects «Genome of Life», Moscow, Russia

Кифосколиотический тип синдрома Элерса–Данло встречается в практике врачей разных специальностей. Основные проявления заболевания — врожденная мышечная гипотония, прогрессирующий кифосколиоз, генерализованная гипермобильность суставов, вывихи/подвывихи суставов. В последние годы особое внимание стали обращать на свойственную пациентам хрупкость сосудов, что обычно имеет тяжелые последствия.

Цель исследования: уточнение клинической характеристики кифосколиотического типа 1 синдрома Элерса–Данло на основе анализа результатов клинического наблюдения 2 больных детей с тяжелыми сосудистыми нарушениями. Представлены данные клинического и молекулярно-генетического обследования 2 детей (девочка и мальчик) 17 и 13 лет из неродственных семей. Диагноз кифосколиотического типа 1 синдрома Элерса–Данло был установлен в соответствии с критериями диагностики согласно международной классификации 2017 г. У детей наблюдались тяжелые сосудистые нарушения в неонатальном периоде, разрывы артерий среднего калибра в подростковом периоде. При геномном секвенировании у обоих пациентов был выявлен патогенный нуклеотидный вариант в гене *PLOD1* — дупликация участка 11959421–11968422 хромосомы 1 в гомозиготном состоянии. Результаты анализа данных литературы и собственных наблюдений 2 больных с кифосколиотическим типом 1 синдрома Элерса–Данло указывают на тяжесть и довольно высокую распространенность сосудистых нарушений, что следует принимать во внимание при разработке рекомендаций по медицинскому ведению пациентов.

Ключевые слова: дети, синдром Элерса–Данло, кифосколиотический тип 1, сосудистые нарушения, ген *PLOD1*, дупликация.

Для цитирования: Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Курамагомедова Р.Г., Грознова О.С. Кифосколиотический тип 1 синдрома Элерса–Данло, обусловленный мутациями гена *PLOD1*: анализ собственных наблюдений. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 45–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-45-51

Kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlo syndrome occurs in the practice of doctors of different specialties. The main manifestations of the disease are congenital muscular hypotonia, progressive kyphoscoliosis, generalized joint hypermobility, dislocation/subluxation of the joints. In recent years, special attention has been paid to the fragility of blood vessels characteristic of patients, which usually has serious consequences.

Purpose: the study aims at clarifying the clinical characteristics of type 1 kyphoscoliotic Ehlers–Danlo syndrome based on the analysis of the clinical findings observed in 2 patients with severe vascular disorders. Data from clinical and molecular genetic examination of 2 children (girl and boy) 17 and 13 years old from unrelated families are presented. The diagnosis of type 1 kyphoscoliotic Ehlers–Danlo syndrome was established in accordance with the diagnostic criteria according to the International Classification 2017. Children showed severe vascular disorders in the neonatal period, ruptures of medium-caliber arteries in adolescence. Genomic sequencing in both patients revealed a pathogenic nucleotide variant in the *PLOD1* gene — duplication of the 11959421–11968422 chromosome 1 region in the homozygous state. The results of literature analysis and own observations of 2 patients with type 1 kyphoscoliotic Ehlers–Danlo syndrome indicate the severity and rather high incidence of vascular disorders, which should be considered when developing recommendations for the medical management of patients.

Key words: children, Ehlers–Danlo syndrome, kyphoscoliotic type 1, vascular disorders, *PLOD1* gene, duplication.

For citation: Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Kuramagomedova R.G., Groznova O.S. Type 1 kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations of the *PLOD1* gene: analysis of own observations. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(1): 45–51 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-45-51

Синдром Элерса–Данло нередко встречается в практике врачей различных специальностей. Главная клиническая характеристика синдрома — гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, повышенная ранимость тканей. Заболевание является генетически гетерогенным, согласно клас-

сификации 2017 г., выделяют 13 клинико-генетических типов, включенных в 7 групп в соответствии с патогенезом [1]. Кифосколиотический тип отнесен в группу В — нарушения пространственной структуры и образования поперечных связей коллагена. С больными, страдающими кифосколиотическим

типом (тип VI по классификации 1997 г.), в своей работе сталкиваются прежде всего педиатры, неврологи и ортопеды.

Кифосколиотический тип наследуется ауто-сомно-рецессивно, его частота предположительно составляет 1:100 тыс. новорожденных, частота носительства — 1:150 [2, 3]. Большие критерии клинической диагностики кифосколиотического типа: врожденная мышечная гипотония (симптомокомплекс «вялого ребенка»), рано манифестирующий кифосколиоз, генерализованная гипермобильность суставов; вывихи/подвывихи суставов (особенно коленных) [1]. К дополнительным (малым) критериям диагностики относят гиперрастяжимость кожи, склонность к возникновению синяков, разрывы/аневризмы артерий среднего калибра, остеопению/остеопороз, голубые склеры, пупочные/паховые грыжи, деформацию грудной клетки, марфаноидное телосложение, эквиноварусную косолапость, нарушения рефракции.

На основании современных генетических данных кифосколиотический тип делят на 2 подтипа. Кифосколиотический тип 1 связан с мутациями гена *PLOD1* (1p36.22), кодирующего лизилгидроксилазу (проколлагенлизин-2-оксоглутарат-5-диоксигеназу) [4]. Этот фермент обеспечивает посттрансляционную модификацию коллагена путем гидроксилирования лизина в его спиральной структуре. Образующиеся радикалы гидроксилизина служат местами присоединения углеводных остатков и участвуют в образовании внутри- и межмолекулярных связей коллагена. Таким образом достигается стабильность коллагеновых волокон и прочность перекрестных связей между фибриллами [5, 6]. Недостаточность лизилгидроксилазы ведет к нарушению структуры коллагена,

уменьшению количества швов между его полипептидными цепями и снижению прочности ткани. Биохимическим маркером кифосколиотического типа 1 служит повышение отношения лизилпириролин/гидроксилизилпириролин в моче.

Кифосколиотический тип 2 обусловлен мутациями гена *FKBP14* (7p14.3), кодирующего белок FKBP22. Этот белок является пептидил-пролил-цис-транс-изомеразой, которая обеспечивает фолдинг молекулы коллагена и служит шапероном коллагенов III, VI, X типов [7]. Таким образом, оба гена *PLOD1* и *FKBP14* участвуют в образовании структуры коллагена.

Клинические признаки двух подтипов сходны между собой, но имеют некоторые различия. При мутациях гена *PLOD1* более выражена ранимость кожи и сосудов, наблюдается микрокорнеа, описаны разрывы склеры и глазного яблока. При кифосколиотическом типе 2 нередко встречаются фолликулярный гиперкератоз, атрофия мышц, дивертикул мочевого пузыря и тугоухость, появляющаяся спустя некоторое время после рождения. Так, у 3 из 6 наблюдавшихся нами больных была диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость I–II степени [8]. В последние годы особое внимание стали обращать на свойственную пациентам хрупкость сосудов, что обычно имеет тяжелые последствия и может вести к летальному исходу [3].

Цель исследования — уточнение клинической характеристики кифосколиотического типа 1 синдрома Элерса–Данло на основе анализа результатов клинического наблюдения 2 больных детей с тяжелыми сосудистыми нарушениями.

Характеристика детей и методы исследования

Под нашим наблюдением находятся 2 ребенка: девочка и мальчик 17 и 13 лет из неродственных семей. В обеих семьях — случаи спорадические, родители и сibsы здоровы, родители не состоят в кровном родстве. Обследование с использованием клинических и лабораторных методов осуществляли в отделе клинической генетики Института Вельтищева. Диагноз кифосколиотического типа 1 синдрома Элерса–Данло устанавливали в соответствии с критериями диагностики согласно международной классификации 2017 г. [1]. Генетическое исследование выполнено методом полногеномного секвенирования ДНК в Медико-генетической лаборатории Evogen при поддержке Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

Результаты

Изучение анамнеза показало, что у обоих детей перинатальный период протекал неблагоприятно, первые признаки заболевания были отмечены при рождении. Тяжелое состояние в неонатальном периоде у девочки было обусловлено субарахноид-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7146–7220 e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

Семячкина Алда 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

Курамагомедова Рабият Газимагомедовна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–0198–2053

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова; дир. Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», ORCID: 0000–0002–7511–3240

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

дальним и внутрижелудочковым кровоизлияниями, у мальчика — церебральной ишемией II степени. Наличие синдрома Элерса–Данло было предположено рано — в возрасте нескольких месяцев и в первые дни жизни соответственно. В дальнейшем у детей развились тяжелые сосудистые нарушения: у девочки — аневризма верхней брыжеечной артерии, потребовавшая резекции и протезирования в возрасте 13 лет; у мальчика — тромбоз и расслоение стенки верхней брыжеечной артерии в 12 лет, разрыв аневризмы левой подколенной артерии в возрасте 12,5 года. Приводим клинические наблюдения.

Клинический случай 1. Девочка А. родилась от второй беременности, протекавшей неблагоприятно (уреоплазмоз, аутоиммунный тиреоидит). Роды вторые на 39–40-й неделе. Масса тела при рождении 3100 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 7/8. К концу 1-х суток после рождения состояние ребенка ухудшилось, появились вялость, гипотония, гипорефлексия. В связи с нарастанием неврологической симптоматики на 2-е сутки жизни девочка переведена в отделение патологии новорожденных, где на 7-е сутки появилась воронкообразная деформация грудной клетки. В возрасте 2 мес девочка выписана домой с диагнозами: субарахноидальное и внутрижелудочковое кровоизлияние III степени; реактивный менингит; внутренняя гидроцефалия; тетрапарез; задержка психомоторного развития.

В возрасте 8 мес проходила обследование в Российской детской клинической больнице по поводу последствий нарушения мозгового кровообращения. Выявлен гипотонически-астатический синдром. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга свидетельствовали о фокальном подостром кровоизлиянии в области задних отделов левой внутренней капсулы. На основании клинических данных (мышечная гипотония, гипермобильность суставов, деформация грудной клетки) был предположен синдром Элерса–Данло.

Психомоторное и речевое развитие ребенка протекало с задержкой. Ходит с поддержкой с 3,5 года, самостоятельная ходьба — после 5 лет. Речь простыми фразами появилась с 2 лет. В возрасте после 3 лет у девочки отмечена повышенная ранимость кожи с образованием синяков и рубцов, обращено внимание на кифосколиоз и деформацию стоп. В дальнейшем наблюдалась врачами различного профиля, в том числе генетиком, ортопедом с диагнозом: синдром Элерса–Данло (классический тип?), диспластический прогрессирующий S-образный груднопоясничной сколиоз III степени; эквино-аддукто-полая деформация правой стопы; плоско-вальгусная установка левой стопы.

В возрасте 13 лет произошло острое ухудшение общего состояния ребенка в виде болей в животе, диагностирована аневризма верхней брыжеечной артерии и выполнена резекция аневризмы с протези-

рованием верхней брыжеечной артерии. Через 3 года появилась вентральная грыжа передней брюшной стенки, по поводу чего проведено оперативное вмешательство.

С диагностической целью выполнено молекулярно-генетическое исследование (лаборатория Genetic). Методом секвенирования полного экзона осуществлен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями соединительной ткани и другими заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Значимых изменений не обнаружено.

Для уточнения диагноза в возрасте 17 лет девочка поступила в отделение врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева. При обследовании обращено внимание на высокие показатели длины тела (>97-го перцентиля) с умеренным дефицитом массы (10–25-й перцентиль). Интеллектуальное развитие нормальное. Походка нарушена, с элементами атаксии. На коже отмечены «папиросные» рубцы, на животе — келоидный рубец после оперативного лечения. Имеются скелетные нарушения: воронкообразная деформация грудной клетки с уплощением в переднезаднем направлении, левосторонний груднопоясничной сколиоз, деформация стоп, контрактура правого локтевого сустава. Выражена гипермобильность суставов — 8 баллов по шкале Бейтона (см. рисунок). Отмечены мышечная гипотрофия, гипотония в дистальных отделах конечностей справа, снижение сухожильных рефлексов в правых конечностях. Во внутренних органах нарушения не выявлены. Зрение — астигматизм; слух нормальный.

При лабораторном исследовании: клинические и биохимические анализы крови и мочи без патологии. На электрокардиограмме регистрировалась умеренная синусовая брадикардия 55–46 уд/мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. При эхокардиографии выявлены пролапс митрального клапана с небольшой регургитацией, умеренная дилатация правого желудочка. По данным суточного мониторинга артериального давления признаков артериальных гипер- и гипотензии не выявлено. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов шеи выявило признаки дисциркуляции в каротидном бассейне. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек обнаружен нефроптоз. Рентгенография груднопоясничного отдела позвоночника (боковая проекция) выявила выпрямление физиологического кифоза, ротацию и неравномерную высоту тел позвонков, сужение межпозвонковых пространств в L₁–L_{II}, L_V–S₁, разрежение костной структуры.

По данным клинического обследования девочке подтвержден диагноз синдрома Элерса–Данло, предположено наличие классического типа. В связи с отсутствием значимых изменений при экзомном



Рисунок. Девочка в возрасте 17 лет с кифосколиотическим типом 1 синдрома Элерса–Данло. а — груднопоясничный кифосколиоз, рекурвация коленных суставов, деформация стоп; б — келоидный рубец на передней брюшной стенке после оперативного вмешательства; в — гипермобильность суставов.

Fig. A 17-year-old girl with kyphoscoliotic type 1 Ehlers–Danlos syndrome.

a — thoracolumbar kyphoscoliosis, recurvatum of the knee joints, foot deformity; b — keloid scar on the anterior abdominal wall after surgery; c — joint hypermobility.

секвенировании ДНК была обоснована рекомендация провести секвенирование полного генома (лаборатория Evogen). В результате исследования был выявлен нуклеотидный вариант в гене *PLOD1* — дупликация участка 11959421–11968422 хромосомы 1 (10–16-й экзоны, размер 9000 нуклеотидов) в гомозиготном состоянии: seq[GRCh38]dup(1)(p36.22) chr1:g.11959421_11968422dup. Этот вариант зарегистрирован в международных базах данных как патогенный. Результат валидирован в формате «трио», дупликация выявлена у родителей в гетерозиготном состоянии. Таким образом, девочке был установлен диагноз: «Синдром Элерса–Данло, кифосколиотический тип 1».

Клинический случай 2. Мальчик родился от третьей беременности, протекавшей на фоне артериальной гипертензии, нефропатии. Роды вторые на 39-й неделе. Масса тела при рождении 3630 г, длина 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 б. В 1-е сутки после рождения состояние было расценено как среднетяжелое вследствие церебральной ишемии II степени, отмечены вялость, мышечная гипотония, цианоз кожных покровов. Диагностированы мегауретер с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, дивертикул мочевого пузыря, предположен синдром Элерса–Данло. Получал лечение в нефрологическом стационаре. С первых месяцев жизни наблюдался неврологом по поводу миопатического синдрома. В возрасте 1–1,5 года появились и прогрессировали деформация

грудной клетки, коленных суставов и стоп, кифоз. В 11 лет в связи с гемиасимметрией конечностей, тяжелым плоскостопием проведена оперативная коррекция, в 12 лет — после реконструкции левой стопы развился тромбоз и частичное расслоение стенки верхней брыжеечной артерии. При обследовании у гематолога был обнаружен дефицит XII фактора свертывания, однако мутации гена *F12* не выявлены. В 12,5 года через 1 мес после легкой травмы диагностирован разрыв аневризмы левой подколенной артерии, приведший к некрозу тканей голени и ампутации стопы по жизненным показаниям.

По рекомендации генетика в лаборатории Медико-генетического научного центра им. Н.П. Бочкова осуществлено секвенирование полного экзона с анализом 22 000 генов. В 26-м экзоне гена *TNXB* выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.9077G>A (p.Arg3026His) в гетерозиготном состоянии, расцененный как вариант с неопределенной клинической значимостью (VUS). Патогенные мутации в указанном гене в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии ассоциированы с классикоподобным типом синдрома Элерса–Данло. Относительно более легкое течение этого типа заболевания, обнаружение только одного нуклеотидного варианта гена *TNXB*, отсутствие указаний на его патогенность не позволили считать диагноз синдрома Элерса–Данло генетически подтвержденным.

Для уточнения типа заболевания семья обратилась за консультацией в отдел клинической генетики Института Вельтищева. При осмотре ребенка в возрасте 13 лет было обращено внимание на высокорослость (168 см, >90-го перцентиля), гиперэластичность и ранимость кожи с наличием множественных келоидных и «папиросных» рубцов, гипермобильный синдром (9 баллов по Бейтону), диффузную мышечную гипотонию, более выраженную в дистальных отделах конечностей, воронкообразную деформацию грудной клетки II степени, кифоз груднопоясничного отдела позвоночника. Выставлен диагноз: синдром Элерса–Данло (классический тип? сосудистый тип?). Для определения типа болезни в связи с ограниченными диагностическими возможностями экзомного секвенирования рекомендовано полногеномное секвенирование ДНК (лаборатория Evogen). У мальчика, как у представленной ранее девочки, был выявлен нуклеотидный вариант в гене *PLOD1* — дупликация участка 11959421–11968422 хромосомы 1 (10–16-й экзоны, размер 9000 нуклеотидов) в гомозиготном состоянии: seq[GRCh38]dup(1)(p36.22) chr1:g.11959421_11968422dup. Этот вариант зарегистрирован в международных базах данных как патогенный. Таким образом, мальчику был установлен диагноз: синдром Элерса–Данло, кифосколиотический тип I. Рекомендовано обследование родителей и здоровых сибсов в целях медико-генетического консультирования.

Обсуждение

Кифосколиотический тип (VI тип) выделен из гетерогенных форм синдрома Элерса–Данло согласно классификации Villefranche 1997 г. [9]. Кифосколиотический тип явился первой наследственной коллагенопатией с установленным метаболическим дефектом — недостаточность лизилгидроксилазы (мутации гена *PLOD1*) [4]. Доказательства существования другого подтипа заболевания, связанного с белком FKBP22 (мутации гена *FKBP14*), были опубликованы в 2012 г., что отражено в классификации 2017 г. [1, 7].

При первоначальной характеристике кифосколиотического типа большое внимание уделялось поражению органа зрения. Сосудистые нарушения считались отличительным признаком сосудистого типа (IV тип) синдрома Элерса–Данло (ген *COL3A1*). В 1989 г. R.J. Wenstrup и соавт. [10] указали на проблему сосудистых осложнений у пациентов с дефицитом лизилгидроксилазы. Позже стало появляться все больше сообщений о сосудистых нарушениях, которые свойственны не только пациентам с сосудистым типом синдрома. Проведенный S. D'hondt и соавт. [11] анализ данных литературы показал, что частота таких нарушений при кифосколиотическом типе I составляет 15% (из 54 пациентов), что,

например, превышает таковую при классическом типе (гены *COL5A1*, *COL5A2*) — от 1,4 до 10% [11, 12]. У больных регистрируются спонтанный или после минимальной травмы разрыв (реже диссекция аневризмы) артерий среднего калибра — бедренных, внутригрудных, позвоночных и др. Причем высказано мнение, что хрупкость артерий при кифосколиотическом типе имеет более ранние проявления, чем при сосудистом типе синдрома Элерса–Данло. Другой вариант поражения — внутрижелудочковые, интрапаренхиматозные и субарахноидальные/субдуральные кровоизлияния в периоде новорожденности [3, 10, 13–16]. У наблюдавшейся нами девочки в периоде новорожденности было диагностировано субарахноидальное и внутрижелудочковое кровоизлияние III степени, подтвержденное данными магнитно-резонансной томографии, у мальчика выявлена церебральная ишемия II степени (результаты нейровизуализации не представлены). В возрасте 13 лет и 12 лет соответственно у детей произошел спонтанный разрыв/расслоение стенки верхней брыжеечной артерии. Через 6 мес у мальчика состояние осложнилось разрывом аневризмы левой подколенной артерии, произошедшим после минимальной травмы, что привело к необходимости ампутации стопы.

У обоих детей детектирована патогенная мутация гена *PLOD1* в гомозиготном состоянии — дупликация участка 11959421–11968422 хромосомы 1 размером 9000 нуклеотидов, захватывающая 10–16-й экзоны. Эта дупликация встречается более чем у 20% пациентов. Дупликация выявлена у разных по национальности больных, в связи с этим в литературе не поддерживается мнение о наличии «эффекта основателя» [17–19].

К настоящему времени у пациентов зарегистрировано около 60 патогенных вариантов гена *PLOD1*. Подчеркивается вариабельность тяжести заболевания даже у сибсов. Четкие клинико-генетические корреляции не установлены. Нет оснований считать, что дупликация экзонов 10–16 *PLOD1* особенно предрасполагает к возникновению сосудистых нарушений. В то же время в литературе имеется сообщение о двух сестрах индийского происхождения с указанной мутацией, у которых в раннем неонатальном периоде было диагностировано кровоизлияние в мозг, затронувшее внутреннюю капсулу и хвостатое ядро [20].

Обращает внимание, что у обоих наблюдаемых нами детей ранее проведено генетическое тестирование методом секвенирования полного экзома, но каузативная дупликация гена *PLOD1* размером 9000 нуклеотидов не была установлена. Это связано с ограничениями метода, который не позволяет, в частности, выявлять структурные перестройки размером более 10 пар нуклеотидов. При генетическом исследовании у мальчика был детектирован неопределенной значимости (VUS) миссенс-вариант гена

TNXB (с.9077G>A). Этот ген кодирует тенасцин — гликопротеин внеклеточного матрикса соединительной ткани, сходный по строению с фибронектином. Тенасцин регулирует сборку коллагена, участвует в организации и поддержании структуры тканей, обеспечивая стабильность эластических волокон [21]. Не исключено, что выявленный нуклеотидный вариант гена *TNXB* оказывает дополнительное неблагоприятное действие на состояние сосудистой стенки, с чем связана тяжесть сосудистых нарушений у больного мальчика.

Согласно сведениям литературы, при кифосколиотическом типе синдрома Элерса—Данло обычно проводится дифференциальный диагноз с классическим и сосудистым типами синдрома, с врожденной миопатией, в том числе Ульриха—Бетлема; в связи с марфаноидной внешностью приходится исключать синдром Марфана. У представленных нами пациентов на основании клинических данных достаточно рано был диагностирован синдром Элерса—Данло, предполагался классический или сосудистый тип, возникало подозрение на синдром вялой кожи

(cutis laxa). Окончательный диагноз был установлен только после получения результатов полногеномного секвенирования.

Патогенетическое лечение пациентов с кифосколиотическими типами синдрома Элерса—Данло не разработано. В связи с тяжестью сосудистых осложнений сделано заключение о необходимости назначения бета-адреноблокаторов как при сосудистом типе [11, 16].

Заключение

Результаты анализа сведений литературы и собственных наблюдений 2 больных с кифосколиотическим типом 1 синдрома Элерса—Данло указывают на тяжесть и довольно высокую распространенность сосудистых нарушений. Эти данные следует принимать во внимание при разработке рекомендаций по медицинскому ведению пациентов после генетического подтверждения диагноза. Изучение патогенеза патологии и создание патогенетически обоснованного метода терапии является насущной задачей ближайшего будущего.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J. et al. The 2017 international classification of the Ehlers—Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
- Rohrbach M., Vandersteen A., Yiş U., Serdaroglu G., Ataman E., Chopra M. et al. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers—Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 46. DOI: 10.1186/1750–1172–6–46
- Henneton P., Legrand A., Giunta C., Frank M. Arterial fragility in kyphoscoliotic Ehlers—Danlos syndrome. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2018224423. DOI: 10.1136/bcr-2018–224423
- Krane S.M., Pinnell S.R., Erbe R.W. Lysyl protocollagen hydroxylase deficiency in fibroblasts from siblings with hydroxylysine deficient collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 2899–2903
- Kivirikko K.I., Myllylä R. Posttranslational Enzymes in the Biosynthesis of Collagen: Intracellular Enzymes. *Methods Enzymol* 1982; 82: 245–304
- Lim P.J., Lindert U., Opitz L., Hausser I., Rohrbach M., Giunta C. Transcriptome Profiling of Primary Skin Fibroblasts Reveal Distinct Molecular Features Between PLOD1- and FKBP14-Kyphoscoliotic Ehlers—Danlos Syndrome. *Genes* 2019; 10(7): 517. DOI: 10.3390/genes10070517
- Baumann M., Giunta C., Krabichler B., Rüschenhoff F., Zoppi N., Colombi M. et al. Mutations in FKBP14 Cause a Variant of Ehlers—Danlos Syndrome with Progressive Kyphoscoliosis, Myopathy, and Hearing Loss. *Am J Hum Genet* 2012; 90(2): 201–216. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.12.004
- Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Galeeva N.Ma., Polyakov A.V., Kurnikova M.A., Belova V.A. et al. Ehlers—Danlos syndrome kyphoscoliotic type 2 caused by mutations in the FKBP14 gene: an analysis of five cases. *F1000Research* 2021; 10: 502. DOI: 10.12688/f1000research.52268.1
- Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R.J. Ehlers—Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers—Danlos National Foundation (USA) and Ehlers—Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77(1): 31–37. DOI: 10.1002/(sici)1096–8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o
- Wenstrup R.J., Murad S., Pinnell S.R. Ehlers—Danlos syndrome type VI: clinical manifestations of collagen lysyl hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1989; 115: 405–409. DOI: 10.1016/S0022–3476(89)80839-X
- D'hondt S., Van Damme T., Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers—Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med* 2018; 20(6): 562–573. DOI: 10.1038/gim.2017.138
- Colman M., Syx D., De Wandele I., Dhooge T., Symoens S., Malfait F. Clinical and molecular characteristics of 168 probands and 65 relatives with a clinical presentation of classical Ehlers—Danlos syndrome. *Hum Mutat* 2021; 42(10): 1294–1306. DOI: 10.1002/humu.24258
- Gok E., Goksel O.S., Alpagut U., Dayioglu E. Spontaneous brachial pseudo-aneurysm in a 12-year-old with kyphoscoliosis-type Ehlers—Danlos Syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44: 482–484. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.08.004
- Van Damme T., Colman M., Syx D., Malfait F. The Ehlers—Danlos Syndromes against the Backdrop of Inborn Errors of Metabolism. *Genes (Basel)* 2022; 13(2): 265. DOI: 10.3390/genes13020265
- Yan X., Shu J., Nie Y., Zhang Y., Wang P., Zhou W. et al. Identification and Functional Analysis of a Homozygous Synonymous Variant in the PLOD1 Gene in a Chinese Neonatal With the Ehlers—Danlos Syndrome. *Front Pediatr* 2022; 10: 813758. DOI: 10.3389/fped.2022.813758
- Foy M., Méta y C., Frank M., Denarié N., Adham S., Billon C. et al. A severe case of PLOD1-related kyphoscoliotic Ehlers—Danlos syndrome associated with several arterial and venous complications: A case report. *Clin Case Rep* 2023; 11(2): e6760. DOI: 10.1002/ccr3.6760
- Heikkinen J., Toppinen T., Yeowell H., Krieg T., Steinmann B., Kivirikko K.I., Myllylä R. Duplication of seven exons in the lysyl hydroxylase gene is associated with longer forms of a repetitive sequence within the gene and is a common cause

- for the type VI variant of Ehlers–Danlos syndrome. Am J Hum Genet 1997; 60(1): 48–56
18. Brady A.F., Demirdas S., Fournel-Gigleux S., Ghali N., Giunta C., Kapferer-Seebacher I. et al. The Ehlers–Danlos syndromes, rare types. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017; 175(1): 70–115. DOI: 10.1002/ajmg.c.31550
19. Shin Y.L., Park Y.N., Jang M.A. Rare Cases of PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers–Danlos Syndrome in a Korean Family Identified by Next Generation Sequencing. J Korean Med Sci 2020; 35(10): e96. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e96
20. Zahed-Cheikh M., Tosello B., Coze S., Gire C. Kyphoscoliotic Type of Ehlers–Danlos Syndrome with Prenatal Stroke. Indian Pediatr 2017; 54(6): 495–497. DOI: 10.1007/s13312-017-1054-x
21. Okuda-Ashitaka E., Matsumoto K.-I. Tenascin-X as a causal gene for classical-like Ehlers–Danlos syndrome. Front Genet 2023; 15: 14: 1107787. DOI: 10.3389/fgene.2023.1107787

Поступила: 07.11.23

Received on: 2023.11.07

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Исследование генетических основ variability клинических проявлений орфанных заболеваний для прогнозирования тяжести их течения и оптимизации лечения детей».

The study was carried out within the framework of state Funding «Study of the genetic basis of variability in the clinical manifestations of orphan diseases to predict the severity of their course and optimize the treatment of children».

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Креатинин как предиктор дефицита мышечной массы у пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича

В.В. Евреинов¹, Т.А. Жирова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, Россия;

²ГАУЗ СО «Уральский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина», Екатеринбург, Россия

Creatinine as a predictor of muscle mass deficiency in patients with severe cerebral palsy

V.V. Evreinov¹, T.A. Zhirova²

¹National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia;

²Chaklin Ural Institute of Traumatology and orthopedics, Yekaterinburg, Russia

Энергетические процессы в мышцах может отражать кретинфосфокиназная система ресинтеза АТФ из АДФ и креатинфосфата. Продуктом неферментативной деградации креатина (креатинфосфата) является креатинин, который накапливается в сыворотке крови, а его концентрация вероятнее всего коррелирует с объемом мышечной ткани пациента, при условии нормального функционирования почек.

Цель исследования. Оценка периоперационного уровня креатинина в сыворотке крови в качестве биологического маркера мышечной массы у пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича (IV–V функциональный уровень по GMFCS) при ортопедических вмешательствах на тазобедренном суставе.

Материалы и методы. Проспективное клиническое наблюдательное исследование включало 82 пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича, спастическими вывихами (подвывихами) бедра, по поводу чего проводились реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренных суставах. Оценивали трофологический статус детей перед операцией, определяли уровень креатинина в сыворотке крови в интраоперационном периоде, в 1-й послеоперационный день и на 5-й день после операции. Результаты. Окружность средней трети плеча у 28% пациентов, а также толщина кожно-жировой складки над трицепсом у 61% детей находились ниже 10-го центиля, что расценивалось как недостаточное питание. Рассчитанная доля телесного жира, равная 10% [8; 20] в комплексе со окружностью мышц средней трети плеча, позволяет предположить у 1/5 пациентов сочетание белково-энергетической недостаточности и дефицита мышечной массы. Уровни креатинина на всех этапах наблюдения соответствовали минимуму возрастной нормы или находились ниже этих значений, имели тенденцию к снижению и случайный характер согласования ($W=0,129$).

Закключение. Уровень креатинина в сыворотке крови коррелирует с таким показателем, как окружность мышц плеча у детей с тяжелыми формами церебрального паралича, выраженными двигательными расстройствами (IV–V функциональный уровень по GMFCS). Уровень креатинина в плазме крови может использоваться в качестве биологического маркера массы скелетной мускулатуры у пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, недостаточное питание, креатинин, мышечная масса.

Для цитирования: Евреинов В.В., Жирова Т.А. Креатинин как предиктор дефицита мышечной массы у пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 52–57. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–52–57

Energy processes in muscles can be reflected by the creatine phosphokinase system of ATP resynthesis from ADP and creatine phosphate. The product of non-enzymatic degradation of creatine (creatine phosphate) is creatinine, which accumulates in the blood serum, and its concentration correlates with the volume of the patient's muscle tissue, subject to the normal functioning of the kidneys. Purpose. To assess the perioperative serum creatinine level as a biological marker of muscle mass in patients with severe forms of cerebral palsy, IV–V level according to GMFCS, during orthopedic interventions on the hip joint.

Material and methods. A prospective clinical observational study included 82 patients with severe forms of cerebral palsy, spastic dislocations (subluxations) of the hips, for which reconstructive or palliative interventions were performed on the hip joints. The trophological status of children was assessed before surgery, the level of serum creatinine was determined in the intraoperative period, on the first postoperative day, and on the fifth day after surgery.

Results. The circumference of the middle third of the shoulder in 28% of patients, as well as the thickness of the skin-fat fold over the triceps in 61% of children were below the 10th centile, which was regarded as malnutrition. The calculated proportion of body fat equal to 10 [8; 20] % in combination with the circumference of the muscles of the middle third of the shoulder suggest a combination of protein-energy deficiency and muscle mass deficiency in 1/5 of the patients. Creatinine indicators at all stages of observation corresponded to the minimum age norm or were below these values, tended to decrease and had a random agreement ($W=0,129$).

Conclusion. The level of creatinine in the blood serum correlates with the «shoulder muscle circumference» parameter in children with severe forms of cerebral palsy, severe movement disorders of IV–V level according to GMFCS. Plasma creatinine can be used as a biological marker of skeletal muscle mass in patients with severe cerebral palsy.

Key words: children, cerebral palsy, malnutrition, creatinine, muscle mass.

For citation: Evreinov V.V., Zhirova T.A. Creatinine as a predictor of muscle mass deficiency in patients with severe cerebral palsy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(1): 52–57 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–52–57

© Евреинов В.В., Жирова Т.А., 2024

Адрес для корреспонденции: Евреинов Вадим Викторович — к.м.н., врач Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. академика Г.И. Илизарова, ORCID: 0000–0002–0964–2718 e-mail: Evreinov2020@mail.ru

640005 Курган, ул. Марии Ульяновой, д. 6

Жирова Татьяна Александровна — д.м.н., врач-методист Центра специализированных видов медицинской помощи Уральского института травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина, ORCID: 0000–0001–6911–0812 620014 Екатеринбург, пер. Банковский, д. 7

Спастичность как результат поражения двигательных нейронов головного мозга в перинатальном периоде или первые годы жизни — один из основных инвалидизирующих факторов у детей с церебральным параличом. Гипертонус приводит к формированию вторичных контрактур, деформации скелета, ограничению функциональных возможностей пациентов [1, 2]. Выраженные моторные нарушения при детском церебральном параличе (IV–V функциональный уровень GMFCS) в 58–86% случаев коррелируют с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, орофарингеальной дисфункцией, патологией пищевода, что удлиняет время кормления, служит причиной недостаточного поступления макронутриентов и, как следствие, приводит к дефициту массы тела [3–7].

В совокупности сопутствующие заболевания, белково-энергетическая недостаточность, спастичность способствуют снижению мышечной массы, обуславливают изменения архитектуры скелетной мускулатуры. В мышечных волокнах чрезмерно удлиняются саркомеры, отмечается жировая инфильтрация, во внеклеточном матриксе увеличивается отложение коллагена, снижаются содержание стволовых клеток и их активность [8–11]. Энергетические процессы в мышцах может отражать кретинфосфокиназная система ресинтеза АТФ из АДФ и креатинфосфата. Продуктом неферментативной (спонтанной) деградации креатина (креатинфосфата) является креатинин (S-Crea), который накапливается в сыворотке крови, а его концентрация, вероятнее всего, отражает объем мышечной ткани пациента при условии нормального функционирования почек [12–14].

В настоящее время в медицинском сообществе активно ведется дискуссия по использованию S-Crea в качестве суррогатного показателя массы скелетной мускулатуры у пациентов с нейромышечными заболеваниями [12, 15]. Этот биохимический индикатор также применяют при оценке недостаточного питания и саркопении на фоне хронических заболеваний [14, 16]. Вопрос о целесообразности применения креатинина как диагностического маркера у пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича при мальнутриции и измененной морфологии мышц остается открытым.

Цель исследования: оценка периоперационного уровня креатинина в сыворотке крови в качестве биологического маркера мышечной массы у пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича (IV–V функциональный уровень по GMFCS) при ортопедических вмешательствах на тазобедренном суставе.

Характеристика детей и методы исследования

Нулевая гипотеза основана на предположении, что уровень креатинина в сыворотке крови коррелирует с таким показателем, как окружность мышц плеча и может использоваться в качестве биологического маркера массы скелетной мускулатуры у пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича.

Проспективное клиническое наблюдательное исследование включало 82 пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича, спастическими вывихами (подвывихами) бедра, по поводу чего проводились реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренных суставах. Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России в период с октября 2021 г. по январь 2023 г. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения (протокол № 2(70) от 21 октября 2021 г.) и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Критерии включения: возраст от 5 до 17 лет; тяжелые формы детского церебрального паралича (IV–V функциональный уровень по GMFCS); односторонние или двусторонние спастические вывихи (подвывихи) бедра; реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренном суставе.

Критерий исключения: одномоментные двусторонние реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах за одну операционную сессию.

В исследуемую группу вошли 55 мальчиков и 27 девочек. Медиана (Me) и межквартильный интервал [Q1; Q3] возраста составили 9 [7; 11] лет, массы тела — 22 [17; 29] кг. Спастическая диплегия (синдром Литтля) диагностирована у 37 (45%) пациентов, двойная гемиплегия — у 26 (32%), гемипаретические формы — у 19 (23%) [17]. Двигательные нарушения на фоне детского церебрального паралича по шкале GMFCS у 54 (66%) больных соответствовали IV функциональному уровню, у 28 (34%) — V уровню.

Способность принимать пищу и жидкость в повседневной жизни оценивали по классификации EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System): 27 (33%) детей были отнесены к I уровню, 28 (34%) — ко II, 20 (24%) — к III, 7 (9%) — к IV [18]. Нутритивный статус пациентов определяли на основании данных колиперометрии. Процентное содержание телесного жира высчитывали по уравнению Слотера. Объем мышечной ткани устанавливали по окружности мышц плеча, калькулируемой исходя из толщины кожно-жировой складки над трицепсом и окружности средней трети плеча [14]. Состояние питания в предоперационном периоде также идентифицировалось по данным лабораторных методов исследования [19, 20].

В предоперационном периоде оценивали: толщину кожно-жировой складки над трицепсом; толщину кожно-жировой складки под лопаткой; процентное содержание телесного жира; окружность мышц плеча; абсолютное число лимфоцитов в циркулирующей крови; альбумин плазмы крови; общий белок плазмы крови. Уровень креатинина в плазме крови (S-Crea) оценивали в день операции, в 1-е и 5-е сутки после операции.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Stat Plus 7. При подчинении числовых значений критериям гауссовского распределения (Колмогорова–Смирнова/Лиллифорса) количественные признаки описывали с помощью среднего и стандартного отклонения. В случае если оцениваемые показатели не отвечали параметрам нормального распределения, рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал [Q1; Q3]. Наличие связи между переменными определяли по коэффициенту парной линейной корреляции (R), а силу связи — по шкале Чеддока. Долю дисперсии оценивали по коэффициенту детерминации (R²). Математическую зависимость переменных устанавливали по критерию Фишера на основании парной линейной регрессии. Для определения степени согласованности использовали коэффициент конкордации Кендалла (W).

Результаты

Окружность средней трети плеча у 23 (28%) пациентов, а также толщина кожно-жировой складки над трицепсом у 50 (61%) детей находились ниже 10-го цен-

тиля, что, согласно рекомендациям ESPGHAN (Европейское общество гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов), расценивалось как недостаточное питание [21]. Рассчитанная доля телесного жира, равная 10 [8; 20] % (при норме ≤10% для мальчиков и ≤15% для девочек), в комплексе с окружностью мышц средней трети плеча у 17 (21%) больных ниже 10-го центиля позволяют предположить, что как минимум у 20% пациентов имеется сочетание белково-энергетической недостаточности и дефицита мышечной массы.

Уровни альбумина, общего белка в плазме крови, абсолютного числа лимфоцитов в циркулирующей крови находились в пределах референсных границ и не отражали выраженность недоедания (табл. 1).

На основании корреляционной матрицы (табл. 2) между уровнем креатинина в плазме крови перед операцией и окружностью мышц плеча зафиксирована статистически значимая взаимосвязь (R=0,4), которая расценивалась как умеренная. Доля дисперсии зависимой переменной (S-Crea) равнялась 16%. Соответствующие результаты получены как в 1-й (R=0,547; R²=30%), так и на 5-й (R=0,454; R²=21%) день после операции. Значимость связи между окруж-

Таблица 1. Трофологический статус детей с IV–V функциональным уровнем по GMFCS

Table 1. Trophological status of children with IV – V levels according to GMFCS

ТКСЛ, см	ТКСТ, см	Центиль*		ОП, см	Центиль*	
0,4 [0,4; 0,8]	0,6 [0,4; 1,0]	Выше 90-го	0	19 [17; 22]	Выше 90-го	10 (12)
		50–90-й	21 (26)		50–90-й	23 (28)
		10–49-й	11 (13)		10–49-й	26 (32)
		Ниже 10-го	50 (61)		Ниже 10-го	23 (28)
ОМП, см	Центиль*		% жира	Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л
16 [16; 19]	Выше 90-го	13 (16)	10 [8; 20]	2,5 [2,1; 3,2]	63 [60; 67]	40 [38; 41]
	50–90-й	31 (38)				
	10–49-й	21 (25)				
	Ниже 10-го	17 (21)				

Примечание. Данные представлены в виде медианы [Q1; Q3] или * — абсолютного числа пациентов (%). ТКСЛ — толщина кожно-жировой складки над лопаткой; ТКСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом; ОП — окружность средней трети плеча; ОМП — окружность мышц средней трети плеча.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции изучаемых показателей

Table 2. Correlation coefficients of indicators

	ТКСЛ	Креатинин	% жира	ТКСТ	ОМП	Общий белок	Альбумин	Лимфоциты
ТКСЛ	1							
Креатинин	0,063	1						
% жира	0,926	–0,016	1					
ТКСТ	0,840	–0,041	0,924	1				
ОМП	0,516	0,400	0,448	0,389	1			
Общий белок	0,100	0,002	0,084	0,066	0,201	1		
Альбумин	0,028	0,087	–0,037	–0,028	0,043	–0,027	1	
Лимфоциты	–0,026	–0,071	–0,006	0,058	–0,261	0,110	0,157	1

Примечание. ТКСЛ — толщина кожно-жировой складки над лопаткой; ТКСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом; ОМП — окружность мышц средней трети плеча.

ностью мышц плеча и S-Crea подтверждается также регрессионным анализом (см. рисунок). Уровни креатинина на всех этапах наблюдения соответствовали минимуму возрастной нормы или располагались ниже этих значений (в день операции — 50 [46; 53] мкмоль/л; в 1-е сутки после операции — 47 [44; 52] мкмоль/л; на 5-е сутки после операции — 46 [42; 51] мкмоль/л), имели тенденцию к снижению и случайный характер согласования ($W=0,129$).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить недостаточное питание у детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича (IV–V функциональный уровень по GMFCS) на фоне ограниченных возможностей приема пищи (EDACS I–IV). Низкое содержание подкожного жира в сочетании с дефицитом мышечной массы свидетельствовали о нарушении трофологического статуса как минимум у 20% пациентов [14, 21, 22].

Альбумин, обладая длительным периодом жизни — до 14 сут, способен мигрировать из интерстициального пространства в сосудистое русло при уменьшении его концентрации в крови и не может в кратчайшие сроки отражать степень недостаточного поступления макронутриентов. Уровень общего белка как суммарный показатель демонстрирует только грубые хронические нарушения белкового обмена. Абсолютное же число лимфоцитов в циркулирующей крови как маркер уровня иммуноглобулинов также оперативно не отражает степень нарушения метаболизма белка на фоне недоедания. Таким образом, перечисленные биохимические и иммунологические показатели оценки синдрома мальнутриции обладают низкой чувствительностью [19, 23].

По данным литературы, у пациентов с выраженными моторными нарушениями (IV–V функциональный уровень по GMFCS), спастичностью, недостаточной физической активностью, алиментарными нарушениями наблюдается достоверное снижение массы скелетной мускулатуры на фоне функциональных ограничений и морфологических перестроек мышц [24, 25]. У детей с церебральным параличом при магнитно-резонансной томографии на срезах конечностей определяется повышенное содержание субфасциального и внутримышечного жира по сравнению с таковым у здоровых детей [26, 27]. Кроме того, при церебральном параличе в жировой ткани синтезируется провоспалительный пептид (фактор некроза опухоли), который снижает функцию кальций-активируемых миофибрилярных белков, уменьшает удельную силу сокращений [28]. F.V. Von Walden и соавт. (2021) [29] сообщают, что в миоцитах детей с детским церебральным параличом определяется низкий уровень митохондрий и белков, участвующих в тканевом дыхании. Суммарно отмечается дефицит макроэргических соединений (АТФ), снижение интенсивности процессов окислительного и субстратного фосфорилирования. Выявленный в нашем исследовании низкий уровень креатинина, имеющий тенденцию к снижению на всех этапах наблюдения, согласуется с имеющимися сведениями по данной тематике и допускает принять нулевую гипотезу [29, 30]. Таким образом, формирование комплексного суждения о трофологическом статусе детей с детским церебральным параличом при использовании имеющегося арсенала средств и данных современных методов исследования (рентгенологических, микроскопических, генетических и т.д.), позволяет определить стратегию лечения и реабилитации пациентов.

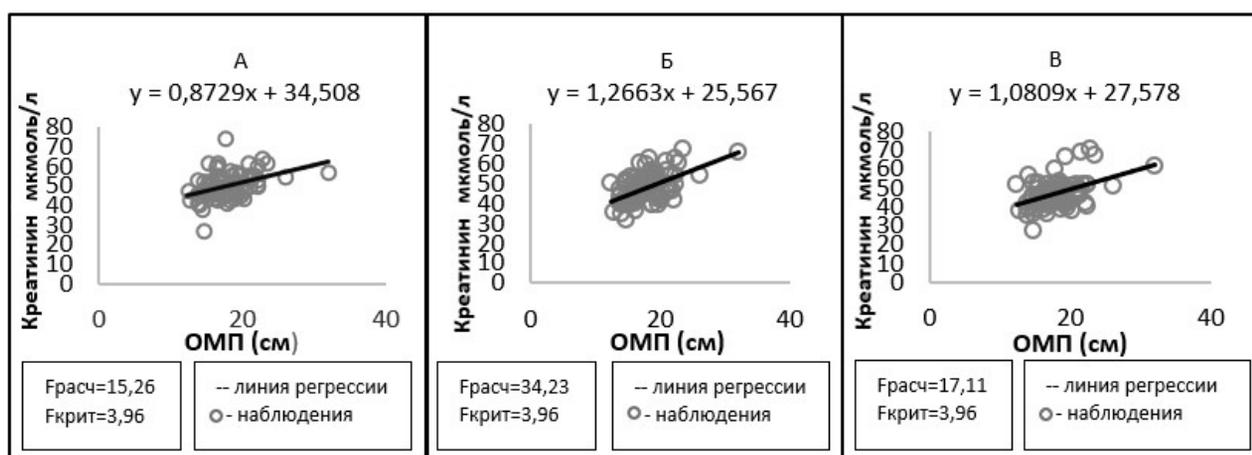


Рисунок. Данные регрессионного анализа взаимосвязи окружности мышц плеча и уровня креатинина в крови. А — интраоперационный день; Б — 1-й послеоперационный день; В — 5-й послеоперационный день; Грассч — расчетное значение критерия Фишера; Фкрит — критическое значение критерия Фишера; ОМП — окружность мышц средней трети плеча.
 Figure. Data from regression analysis of the relationship between shoulder muscle circumference and blood creatinine level. А — intraoperative day; Б — first postoperative day; В — fifth postoperative day; Грассч — is the calculated value of the Fisher criterion; Фкрит — critical value of Fisher’s criterion; ОМП — muscle circumference of the middle third of the shoulder.

Выводы

1. Уровень креатинина в сыворотке крови коррелирует с таким показателем, как окружность мышц плеча у детей с тяжелыми формами церебрального паралича, выраженными двигательными

расстройствами (IV–V функциональный уровень по GMFCS).

2. Креатинин плазмы крови может использоваться в качестве биологического маркера массы скелетной мускулатуры у пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bar-On L., Molenaers G., Aertbeliën E., Van Campenhout A., Feys H., Nuttin B., Desloovere K. Spasticity and its contribution to hypertonia in cerebral palsy. *Biomed Res Int* 2015; 2015:317047. DOI: 10.1155/2015/317047
2. Larkin-Kaiser K.A., Howard J.J., Leonard T., Joumaa V., Gauthier L., Logan K. et al. Relationship of muscle morphology to hip displacement in cerebral palsy: a pilot study investigating changes intrinsic to the sarcomere. *J Orthop Surg Res* 2019; 14(1):187. DOI: 10.1186/S13018-019-1239-1
3. 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: 214–223. DOI: 10.1111/J.1469-8749.1997.TB07414.X
4. González-Rozo N., Pérez-Molina J.J., Quiñones-Pacheco Y.B., Flores-Fong L.E., Rea-Rosas A., Cabrales-deAnda J.L. Online ahead of print. Factors associated with oropharyngeal dysphagia diagnosed by videofluoroscopy in children with cerebral palsy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2021; 8: S0375–0906(21)00003–3. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.09.008
5. Northam G.B., Morgan A.T., Fitzsimmons S., Baldeweg T., Liégeois F.J. Corticobulbar Tract Injury, Oromotor Impairment and Language Plasticity in Adolescents Born Preterm. *Front Hum Neurosci* 2019; 13: 45. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00045
6. Marpole R., Blackmore A.M., Gibson N., Cooper M.S., Langdon K., Wilson A.C. Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children With Cerebral Palsy. *Front Pediatr* 2020; 8: 333. DOI: 10.3389/fped.2020.00333
7. Caramico-Favero D.C.O., Guedes Z.C.F., Morais M.B. Food intake, nutritional status and gastrointestinal symptoms in children with cerebral palsy. *Arq Gastroenterol* 2018; 55(4): 352–357. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-78
8. Khuu S., Fernandez J.W., Handsfield G.G. A Coupled Mechanobiological Model of Muscle Regeneration In Cerebral Palsy. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9: 689714. DOI: 10.3389/fbioe.2021.689714
9. Von Walden F., Gantelius S., Liu C., Borgström H., Björk L., Gremark O. et al. Muscle contractures in patients with cerebral palsy and acquired brain injury are associated with extracellular matrix expansion, pro-inflammatory gene expression, and reduced rRNA synthesis. *Muscle Nerve* 2018; 58(2): 277–285. DOI: 10.1002/mus.26130
10. Howard J.J., Herzog W. Skeletal Muscle in Cerebral Palsy: From Belly to Myofibril. *Front Neurol* 2021; 12: 620852. DOI: 10.3389/fneur.2021.620852
11. Johnson D.L., Miller F., Subramanian P., Modlesky C.M. Adipose tissue infiltration of skeletal muscle in children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2009; 154(5): 715–720. DOI: 10.1016/J.jpeds.2008.10.046
12. Pino M.G., Rich K.A., Kolb S.J. Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. *Biomark Insights* 2021; 16:11772719211035643. DOI: 10.1177/11772719211035643
13. Freigang M., Wurster C.D., Hagenacker T., Stolte B., Weiler M., Kamm C. et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(5): 1049–1063. DOI: 10.1002/acn3.51340
14. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом: Учебно-методическое пособие. Составители: Д.О. Иванов [и др.]. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2020; 102 с [Diagnosis and correction of nutritional status in children with cerebral palsy: teaching aid. Compilers: D.O. Ivanov [et al.]. St. Petersburg: SPbGPMU, 2020; 102 p. (in Russ.)]
15. Alves C.R.R., Zhang R., Johnstone A.J., Garner R., Nwe P.H., Siranosian J.J. et al. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2020; 94(9): e921–e931. DOI: 10.1212/wnl.00000000000008762
16. Patel S.S., Molnar M.Z., Tayek J.A., Ix J.H., Noori N., Benner D. et al. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4(1): 19–29. DOI: 10.1007/S13539-012-0079-1
17. Шалькевич Л.В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем. *Медицинские новости* 2021; 1(316): 19–23. [Shalkevich L.V. Cerebral palsy: modern conception of classification system. *Meditsinskie novosti* 2021; 1(316): 19–23. (in Russ.)]
18. Sellers D., Mandy A., Pennington L., Hankins M., Morris C. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 245–251. DOI: 10.1111/dmcn.12352
19. Перфилова О.В., Храмова Е.Б., Шайтарова А.В., Крамаренко В.В. Биохимические маркеры оценки нутритивного статуса у детей с церебральным параличом. *Медицинская наука и образование Урала* 2020; 21(1): 30–33. [Perfilova O.V., Khramova E.B., Shaitarova A.V., Kramarenko V.V. Biochemical markers for assessing nutritional status in children with cerebral palsy. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2020; 21(1): 30–33. (in Russ.)]
20. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К., Рылова Н.В., Корсунская М.И., Колесникова Е.А. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения. *Терапевтический архив* 2017; 12(2): 216–225. [Kostyukevich O.I., Sviridov S.V., Rylova A.K., Rylova N.V., Korsunskaya M.I., Kolesnikova E.A. Malnutrition: from pathogenesis to current methods for diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2017; 12(2): 216–225. (in Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh20178912216-225
21. Romano C., van Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65(2): 242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
22. Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф. Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(5): 212–216. [Kamalova A.A., Rahmaeva R.F. Features of nutritional status assessment in children with cerebral palsy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2018; 63(5): 212–216 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-212-216

23. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков: учеб. пособие для врачей-педиатров. Под ред. В.П. Новиковой. СПб.: Спец Лит, 2014. [Methods for studying the nutritional status in children and adolescents: teaching aid. Edited by V.P. Novikovej. SPb.: SpecLit, 2014. (in Russ.)]
24. Więch P., Ćwirlej-Sozańska A., Wiśniowska-Szurlej A., Kilian J., Lenart-Domka E., Bejer A. et al. The Relationship Between Body Composition and Muscle Tone in Children with Cerebral Palsy: A Case-Control Study. *Nutrients* 2020; 12(3): 864. DOI: 10.3390/NU12030864
25. Whitney D.G., Hurvitz E.A., Ryan J.M., Devlin M.J., Caird M.S., French Z.P. et al. Noncommunicable disease and multimorbidity in young adults with cerebral palsy. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 511–519. DOI: 10.2147/cep.S159405
26. Noble J.J., Charles-Edwards G.D., Keevil S.F., Lewis A.P., Gough M., Shortland A.P. Intramuscular fat in ambulant young adults with bilateral spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 236. DOI: 10.1186/1471–2474–15–236
27. Whitney D.G., Singh H., Miller F., Barbe M.F., Slade J.M., Pohlig R.T. et al. Cortical bone deficit and fat infiltration of bone marrow and skeletal muscle in ambulatory children with mild spastic cerebral palsy. *Bone* 2017; 94: 90–97. DOI: 10.1016/j.bone.2016.10.005
28. Hardin B.J., Campbell K.S., Smith J.D., Arbogast S., Smith J., Moylan J.S. et al. TNF-alpha acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2008; 104(3): 694–699. DOI: 10.1152/jappphysiol.00898.2007
29. Von Walden F., Vechetti I. J. Jr., Englund D., Figueiredo V.C., Fernandez-Gonzalo R., Murach K. et al. Reduced mitochondrial DNA and OXPHOS protein content in skeletal muscle of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2021; 63(10): 1204–1212. DOI: 10.1111/dmcn.14964
30. Verschuren O., Peterson M.D., Balemans A.C., Hurvitz E.A. Exercise and physical activity recommendations for people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(8): 798–808. DOI: 10.1111/dmcn.13053

Поступила: 18.09.23

Received on: 2023.09.18

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 and financial support of interest, which should be reported.

Сравнительная оценка кишечной микробиоты при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени у детей

А.В. Никитин^{1,2}, Г.В. Волынец^{1,2}, А.С. Потапов³, В.В. Дудурич⁴, Л.Г. Данилов^{4,5}

¹ОСП «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;

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

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Медико-генетический центр «CERBALAB», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Comparative assessment of intestinal microbiota in autoimmune and non-autoimmune liver diseases in children

A.V. Nikitin^{1,2}, G.V. Volynets^{1,2}, A.S. Potapov³, V.V. Dudurich⁴, L.G. Danilov^{4,5}

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;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴Medical Genetic Center CERBALAB, St. Petersburg, Russia;

⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Влияние кишечной микробиоты на развитие различных заболеваний вызывает огромный интерес исследователей. Исследования показали, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени доминирующими таксонами кишечной микробиоты были *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis*, а у здоровых детей — *Neisseria flavescens*. Сравнительный анализ данных о таксономическом разнообразии кишечной микробиоты при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени у детей отсутствует.

Цель исследования. Изучение различий в таксономическом разнообразии фекальной микробиоты у пациентов с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени, а также оценка потенциальных биомаркеров ампликонов гена *16S* рРНК при этих заболеваниях путем сравнения таксономического состава.

Материалы и методы. Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты 24 детей с хроническими заболеваниями печени (средний возраст 10,3±4,7 года) с выделением региона гена *16S* рРНК. В группу вошли 18 детей с аутоиммунными заболеваниями печени и 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени.

Результаты. Выявлено 684 вида микроорганизмов в исследуемых образцах кала пациентов. Анализ показал, что в образцах кала детей с аутоиммунными заболеваниями печени доминирующих таксонов не выявлено, а у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени доминирующим таксонами были *Veillonella dispar*, *Veillonella parvula*, *Cloacibacillus porcorum*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii*.

Заключение. Выявлены различия в составе кишечной микробиоты у детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота, аутоиммунные болезни печени, неаутоиммунные болезни печени.

Для цитирования: Никитин А.В., Волынец Г.В., Потапов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. Сравнительная оценка кишечной микробиоты при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 58–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-58-65

The influence of the gut microbiota on the development of various diseases is of great interest to researchers. The conducted studies showed that in patients with chronic liver diseases, the dominant taxa of the gut microbiota were *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis*, and in healthy children — *Neisseria flavescens*. There is no comparative analysis of data on the taxonomic diversity of the intestinal microbiota in autoimmune and non-autoimmune liver diseases in children.

Purpose. To investigate differences in the taxonomic diversity of fecal microbiota in patients with autoimmune and non-autoimmune liver diseases, as well as to evaluate potential biomarkers of 16S rRNA gene amplicons in these diseases by comparing the taxonomic composition. **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 isolation of the 16S rRNA gene region. The group included 18 children with autoimmune liver diseases and 6 children with non-autoimmune liver diseases.

Results. The conducted study revealed 684 types of microorganisms in the studied samples of patients' feces. The analysis of the conducted studies showed that no dominant taxa were found in the fecal samples of children with autoimmune liver diseases, while *Veillonella dispar*, *Veillonella parvula*, *Cloacibacillus porcorum*, *Prevotella histicola* and *Bacteroides eggerthii* were the dominant taxa in patients with non-autoimmune liver diseases.

Conclusion. Studies have shown differences in the composition of the gut microbiota in children with autoimmune and non-autoimmune liver diseases.

Key words: children, gut microbiota, autoimmune liver diseases, autoimmune liver diseases.

For citation: Nikitin A.V., Volynets G.V., Potapov A.S., Dudurich V.V., Danilov L.G. Comparative assessment of intestinal microbiota in autoimmune and non-autoimmune liver diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(1): 58–65 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-58-65

Изучение роли кишечной микробиоты в здоровье человека находится на пике популярности. Давно признаны такие биохимические и физиологические функции кишечных бактерий, как метаболизм желчных кислот и адсорбция жирорастворимых витаминов. Однако предполагается, что огромное количество микроорганизмов, населяющих кишечник и по количеству в 10 раз превышающих количество клеток нашего организма, должно выполнять дополнительные функции. В состав кишечного микробиома входит множество сообществ микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Структура сообщества микробиоты на таксономическом уровне резко различается у разных людей и популяций, хотя метагеномная оценка комплементов микробных генов показывает, что закодированные биохимические функции разнообразного и динамичного сообщества кишечной микробиоты обычно стабильны на исходном уровне [1, 2]. Однако стабильность структуры и функции этого сообщества могут быть нарушены внешними воздействиями. Структура и численность сообщества на уровне видов варьируют в зависимости от изменений в рационе [3, 4]. Кроме того, глубоко и устойчиво изменить общую структуру сообщества и разнообразие микробиоты может использование антибиотиков, а также воздействие ксенобиотиков [5, 6]. В результате члены этого сообщества могут исчезнуть из микробиоты, что приведет к потере их видового (и биохимического) разнообразия [7].

Исследования выявили тесную взаимосвязь кишечного микробиома с развитием таких заболеваний органов пищеварения, как воспалительные заболевания кишечника, болезни печени, онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта [8].

© Коллектив авторов, 2024

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: volynec_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
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, ORCID: 0000–0003–4905–2373
119296 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

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

Данилов Лаврентий Глебович — биоинформатик лаборатории «СЕРБАЛАБ», мл. науч. сотр. кафедры генетики и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0002–4479–3095
199106 Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, 90, корп. 2

Предполагается, что этиопатогенез болезни Крона и язвенного колита — хронических и рецидивирующих форм воспалительных заболеваний кишечника, — является многофакторным процессом, связанным со сложным взаимодействием генетических факторов, факторов окружающей среды, иммунной дисрегуляцией слизистой оболочки и инфекционными агентами [9–12].

Накапливаются данные о том, что кишечная микробиота, содержащая гораздо больше генов, чем наш человеческий геном, стала ключевым фактором окружающей среды, участвующим по оси кишечник–печень в развитии заболеваний печени [13–17]. Предварительные доказательства участия кишечной микробиоты в патогенезе аутоиммунного гепатита показаны в модели на мышах [18, 19].

Все больше внимания уделяется печени как центральному «игроку» во взаимодействии хозяина и кишечной микробиоты. Этот орган не находится в физическом контакте с люминальной микробиотой, как в случае с кишечным эпителием. Однако печень имеет четкую функциональную связь с микробиотой кишечника. Поскольку значительная часть венозного кровотока кишечника впадает в портальное кровообращение, печень является первым и основным системным органом, взаимодействующим не только с питательными веществами и макромолекулами пищи, но и с множеством метаболитических продуктов кишечной микробиоты, которые включают продукты самого бактериального метаболизма, а также продукты биотрансформации поступающих с пищей (или фармакологических) веществ [20]. Печень находится на границе между системным кровообращением и потоком молекул ксенобиотиков и микробно-ассоциированных молекулярных комплексов, поступающих в кровотоки в результате абсорбции в кишечнике. Метаболиты, генерируемые микробами, могут варьировать в зависимости от состава микробиоты. Они шунтируются вдоль воротной вены и вызывают активацию множественных сигнальных путей. Чрезмерное их воздействие может привести к воспалению.

Печень также служит местом образования желчи и играет очевидную роль в энтерогепатической циркуляции. Один из первых описанных физиологических процессов, на которые влияет кишечная микробиота, — внутрипросветный биопроцессинг желчных кислот. Желчные кислоты (например, холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота), вырабатываемые в печени, конъюгируются с глюкуроновой кислотой. После выброса в просвет двенадцатиперстной кишки желчные кислоты проходят по всей длине тонкой кишки, кишечные бактерии метаболизируют и деконъюгируют желчные кислоты, которые затем реабсорбируются в основном в дистальном отделе подвздошной кишки и транспортируются обратно в печень (энтерогепатическая циркуляция) [21, 22].

Желчные кислоты контролируют сообщество кишечной микробиоты и влияют на него за счет внутренней микробной модулирующей активности и через набор специализированных рецепторов, включая рецептор-1 желчных кислот, связанный с белком G (TGR5), и фарнезоидный X-рецептор выполняют сигнальные функции [23, 24]. Нарушение химического и микробного взаимодействия в энтерогепатической циркуляции может привести к образованию генотоксичных и/или провоспалительных промежуточных метаболитов. Таким образом, кишечная микробиота и продукты ее жизнедеятельности влияют на функцию печени и метаболизм желчных кислот.

Наконец, в то время как кишечный эпителиальный барьер обеспечивает ключевую функцию в секвестрации микробиоты в просвете кишечника, печень представляет собой системный «защитный фильтр» благодаря фагоцитарной функции выстилающих синусоиды клеток Купфера, которые играют роль в устранении комменсальных бактерий, попадающих в портальную циркуляцию [25–27]. Повышенная подверженность печени комменсальным микробам и их продуктам — особенность патогенеза многих ее заболеваний. Из-за изменений барьерной функции слизистой оболочки кишечника на печень могут воздействовать микробно-ассоциированные молекулярные комплексы, которые также могут приводить к усилению передачи сигналов врожденного иммунитета через распознающие паттерны, приводящие к целому ряду воспалительных реакций [27].

В целом понятно, что концепция, согласно которой печень рассматривается как биореактор, распространяется на ее взаимодействие с микробиотой. Однако, несмотря на огромный интерес к исследованиям, в проблеме влияния кишечной микробиоты и ее дисбаланса на развитие заболеваний печени нерешенных вопросов остается значительно больше, чем полученных ответов. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области, особенно у детей.

Цель исследования: изучение различий в таксономическом разнообразии фекальной микробиоты у пациентов с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени, а также оценка потенциальных биомаркеров ампликонов гена *16S* рРНК при этих заболеваниях путем сравнения таксономического состава.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты 24 детей с хроническими заболеваниями печени (средний возраст $10,3 \pm 4,7$ года) с выделением региона гена *16S* рРНК. В группу вошли 18 детей с аутоиммунными заболеваниями печени. Группу сравнения составили 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени. Исследование сплошное: материал собирали

одновременно у всех детей с заболеваниями печени, находившихся на обследовании на момент проведения сбора материала.

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

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

Биоинформационный анализ секвенирования *16S* рРНК. Данные секвенирования *16S* рРНК 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 обрезали в начале парных считываний, при этом пары считываний, не содержащие праймерных последовательностей, отбрасывали. Затем обрезали 25 пар оснований с конца каждого прочтения как некачественные основания и обрабатывали полученные данные с помощью пайплайна DADA2 для идентификации точных вариантов последовательности [28]. После определения точных вариантов последовательности прямые и обратные чтения объединяли путем конкатенации и полученные последовательности использовали для наивной байесовской таксономической классификации с применением базы данных SILVA v138 в качестве эталона [29, 30]. Определение вида выполняли 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 осуществляли с помощью критерия *U* Манна–Уитни (для парных сравнений). Коррекцию множественных тестов проводили с помощью метода Бенджамин–Хохберга в программной среде 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. Для идентификации специальных таксонов для каждой группы был проведен анализ sPLS-DA с помощью пакета *multiomix* на языке программирования R.

Результаты

Проведенное исследование выявило 684 вида микроорганизмов в исследуемых образцах фекалий пациентов.

Анализ исследований показал, что образцы кала детей с аутоиммунными заболеваниями печени и пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени различаются по бактериальному разнообразию (рис. 1). Доминирующими таксонами у детей неаутоиммунными заболеваниями печени были *Veillonella dispar*, *Veillonella parvula*, *Cloacibacillus porcorum*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii*, а у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени доминирующих таксонов не выявлено (рис. 2). При этом статистически значимо различалось процентное соотношение доминирующих видов кишечной микробиоты у детей с неаутоиммунными и аутоиммунными заболеваниями печени: *V. dispar*, *V. parvula*, *C. porcorum*, *P. histicola* и *B. eggerthii* в образцах кала пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени значительно выше, чем в образцах кала у детей с аутоиммунными заболеваниями (рис. 3).

Обсуждение

Появляется все больше доказательств того, что изменения в кишечном микробиоме коррелируют почти со всеми известными заболеваниями печени или иммунологическими заболеваниями [13, 17, 31, 32]. Несмотря на значительное разнообразие кишечной микробиоты у здоровых людей, исследования показывают ее дисбаланс при воспалительных заболеваниях кишечника со значительным снижением количества таких микробов, как *Prevotella copri* или бактерия *Faecalibacterium prauznitzii*,

продуцирующими бутират, тогда как у здоровых людей отмечается высокое содержание таких бактерий, как *Ruminococceae* [2, 33]. При этом печень как орган, функция которого непосредственно связана с функциями кишечника вследствие того, что она находится на границе между системным кровообращением и потоком молекул ксенобиотиков и микробно-ассоциированных молекулярных комплексов, поступающих в результате абсорбции в кишечнике, еще служит продуцентом желчных кислот, метаболизм которых тесно ассоциирован с деятельностью кишечной микробиоты.

Известно, что иммунные/аутоиммунные воспалительные заболевания билиарной системы связаны с изменениями микробиоты. Первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит относятся к хроническими прогрессирующими воспалительными заболеваниями с поражением как крупных, так и мелких желчных протоков, которые приводят к циррозу и печеночной недостаточности. Хорошо известная ассоциация первичного склерозирующего холангита с язвенным колитом и снижением функции эпителиального барьера кишечника подчеркивает косвенную связь первичного склерозирующего холангита с кишечной микробиотой. Многочисленные таксономические анализы образцов кала и слизистой оболочки пациентов выявили дисбаланс кишечной микробиоты с обычно применимыми оговорками относительно коррелятивного характера этих исследований [34].

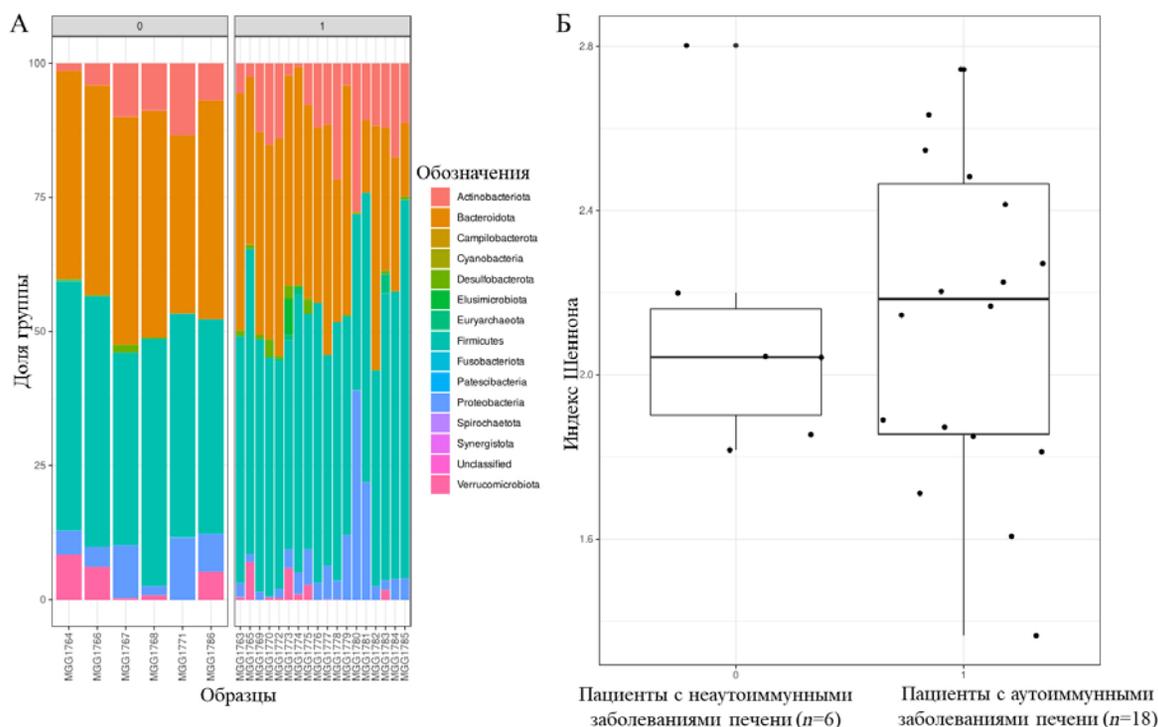


Рисунок 1. Различия по бактериальному разнообразию кишечной микробиоты у детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени.

Figure 1. Differences in bacterial diversity of the gut microbiota in children with autoimmune and non-autoimmune liver diseases.

Однако эти исследования проводились у взрослых. Таких исследований у детей в доступной литературе мы не обнаружили. Механически перенос микробиоты человека, страдающего первичным склерозирующим холангитом, стерильным мышам вызывал

снижение барьерной функции эпителия кишечника и индукцию печеночных Th17-ответов [35]. Кроме того, в этих моделях описаны изменения проницаемости кишечника и опосредованное инфламмасомой NLRP3 воспаление печени [36]. Инфламмасома

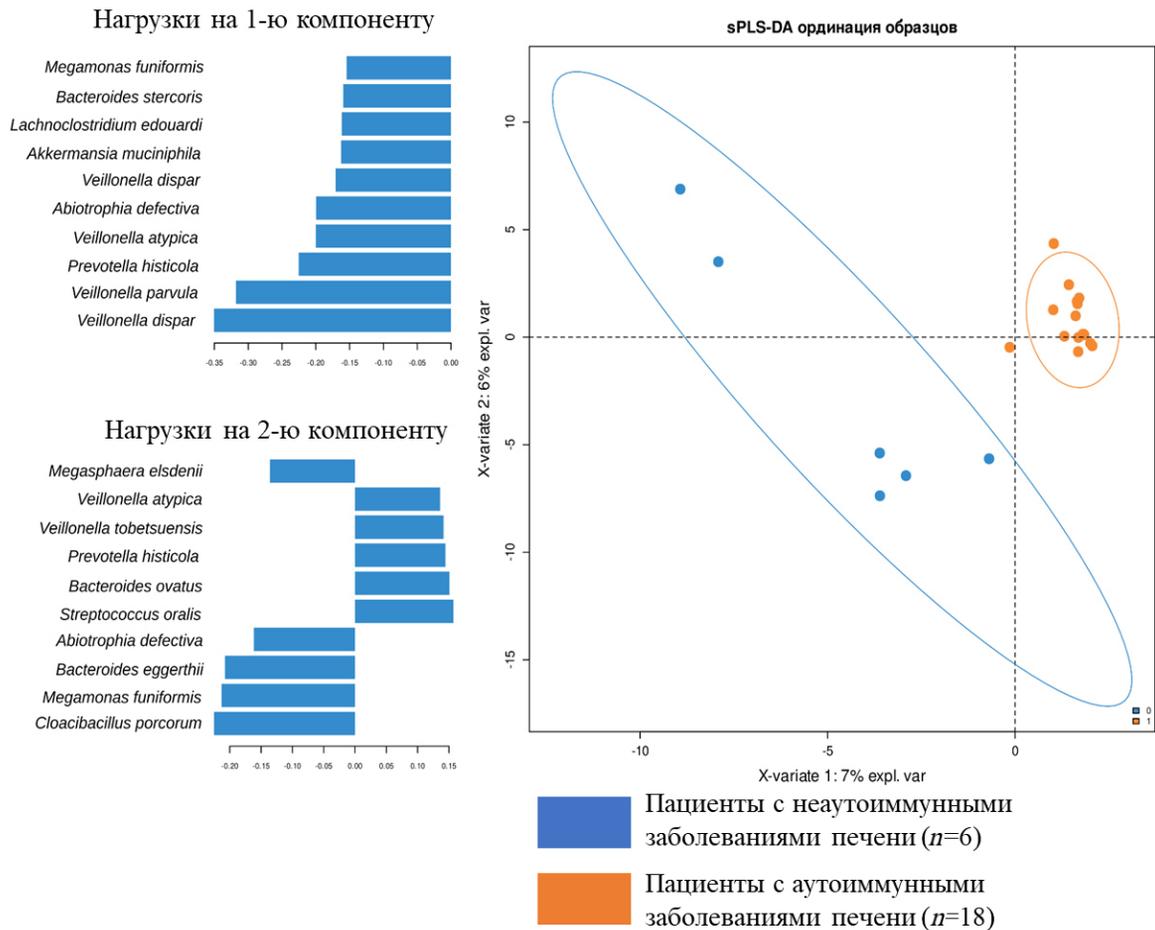


Рисунок 2. Таксономический состав кишечной микробиоты у детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени.

Figure 2. Taxonomic composition of the gut microbiota in children with autoimmune and non-autoimmune liver diseases.

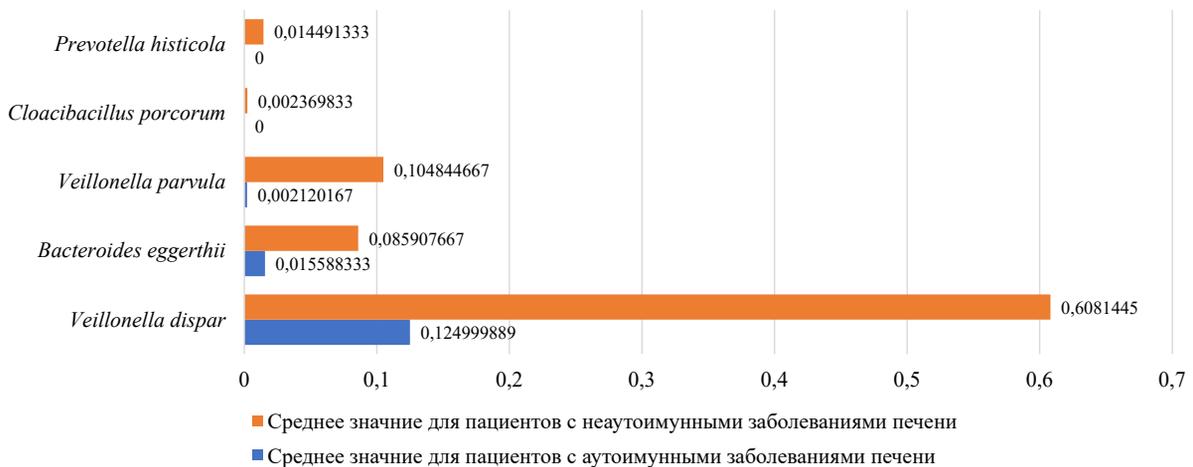


Рисунок 3. Процентное соотношение видов бактерий кишечной микробиоты у детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени.

Figure 3. Percentage of bacterial species of the gut microbiota in children with autoimmune and non-autoimmune liver diseases.

NLRP3 представляет собой внутриклеточный белковый комплекс, ответственный за запуск воспалительных процессов, регулируя созревание и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18; она представляет собой основной медиатор в оси кишечник–печень. Показано, что воспаление кишечника развивается из-за активации инфламмосомы NLRP3. Кроме того, высокие уровни вторичных желчных кислот способствуют образованию активных форм кислорода и азота и связаны с нарушением целостности кишечного эпителия наряду с воспалением [37].

Представленные нами данные различий структуры сообщества фекальной микробиоты у детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени, диагностированные с помощью секвенирования гена *16S* рРНК, показывают, что дисбаланс микробиоты у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени характеризуется более бедным бактериальным разнообразием и отсутствием доминирующих таксонов, в то время как у детей с неаутоиммунными заболеваниями печени в кишечной микробиоте определялись такие доминирующие таксоны, как *Veillonella dispar*, *Veillonella parvula*, которые ферментируют уксусную, молочную и пировиноградную кислоты. Обычно *V. dispar* считается непатогенной бактерией, но предполагается возможная роль ее в воспалении и колоректальном раке [38, 39]. Исследования также показывают, что *Veillonella* продуцирует липополисахариды [40]. Сообщалось, что они участвуют в нескольких тяжелых воспалительных состояниях, включая рецидивирующую болезнь Крона, остеомиелит и эндокардит [41–43]. Показано, что при аутоиммунном гепатите у взрослых по мере прогрессирования заболевания от легкого до тяжелого воспаления число *V. dispar* значительно увеличивается [44]. Эти результаты дают убедительные доказательства потенциала неинвазивного анализа кала для помощи в диагностике и стратификации пациентов с аутоиммунным гепатитом. По нашим данным, у детей и *V. parvula*, и *V. dispar* значительно преобладали при неаутоиммунных заболеваниях печени.

Доминирующим таксоном при неаутоиммунных заболеваниях печени в нашем исследовании также оказалась *Prevotella histicola* — сахаролитик, который производит уксусную кислоту и янтарную кислоту в качестве основных конечных продуктов ферментации, а также незначительное количество изовалериановой кислоты и молочной кислоты [45]. Она также продуцирует такие витамины, как биотин и фолат, и участвует в переваривании сложных углеводов и производстве ацетата. В моделях на животных показано, что *P. histicola* — одна из терапевтических бактерий, которую используют при лечении таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аутоиммунная энцефалопатия [46–48].

Доминирующим таксоном при неаутоиммунных заболеваниях печени у детей также были *Bacteroides*

eggerthii — условно-патогенные микроорганизмы, которые, однако, могут вызывать гнойно-воспалительные заболевания различной локализации. Установлено, что этот микроорганизм продуцирует гепариназу I, которая может быть субстратом для получения гепарина [49]. *Bacteroidetes* выделяют ферменты, эффективно разрушающие сложные углеводы [50, 51].

Доминировал также *Cloacibacillus porcorum*, относящийся к роду *Clostridium*, который продуцирует ацетат, пропионат, формиат и бутират, участвует в синтезе нуклеотидов для ДНК и РНК; однако этот микроорганизм известен как потенциальный патоген для человека, в модели на животных способный разрушать муциновый слой в кишечнике и вызывать энтеропатию [52, 53].

Заключение

Мы описали структуру сообщества фекальной микробиоты у детей с аутоиммунными заболеваниями печени в сравнении с неаутоиммунными заболеваниями, полученной с помощью секвенирования гена *16S* рРНК. Наши данные показывают, что у детей дисбаланс кишечной микробиоты при аутоиммунных заболеваниях печени характеризуется более бедным бактериальным разнообразием, отсутствием доминирующих таксонов, в отличие от фекальной микробиоты детей с неаутоиммунными заболеваниями печени.

Для обобщения этих результатов потребуются многоцентровые исследования. Это исследование предоставляет доказательства корреляции, а не причинно-следственной связи. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, играют ли ассоциированные с заболеванием бактерии роль в иммунной дисфункции и воспалении печени, а также их роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Тем не менее полученные данные исследования микробиоты кишечника детей с заболеваниями печени дают новое представление о патогенезе заболеваний, а также повышают возможность использования неинвазивных биомаркеров в их стратификации.

Хотя метагеномные исследования еще не получили широкого распространения, они использовались для диагностики инфекций у детей, выявления генов резистентности в клинических образцах и характеристики вспышек заболеваний. При этом высокая стоимость и длительность выполнения работ ограничивают его применение в клинических лабораториях, но новые платформы и повышенный комфорт при использовании этих методов продолжают продвигать диагностическую метагеномику в клиническую педиатрию. В этой области еще предстоит провести много исследований. В ближайшем будущем педиатры будут все чаще использовать метагеномные методы при обследовании детей и выборе метода их лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. He Y., Wu W., Zheng H.M., Li P., McDonald D., Sheng H.F. et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med* 2018; 24(10): 1532–1535. DOI: 10.1038/s41591-018-0164-x
2. Huttenhower C., Gevers D., Knight R., Abubucker S., Badger J.H., Chinwalla A.T. et al. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207–214. DOI: 10.1038/nature11234
3. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820
4. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529(7585): 212–215. DOI: 10.1038/nature16504
5. Modi S.R., Collins J.J., Relman D.A. Antibiotics and the gut microbiota. *Clin Invest* 2014; 124(10): 4212–4218. DOI: 10.1172/JCI172333
6. Maurice C.F., Haiser H.J., Turnbaugh P.J. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013; 152(1–2): 39–50. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.052
7. Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535(7610): 56–64. DOI: 10.1038/nature18846
8. 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
9. Xu X.R., Liu C.Q., Feng B.S., Liu Z.J. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(12): 3255–3264. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3255
10. Carrière J., Darfeuille-Michaud A., Nguyen H.T. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(34): 12102–12117. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12102
11. Abraham C., Cho J.H. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2066–2078. DOI: 10.1056/NEJMra0804647
12. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R.S. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573–621. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225
13. Adolph T.E., Grandner C., Moschen A.R., Tilg H. Liver-Microbiome Axis in Health and Disease. *Trends Immunol* 2018; 39(9): 712–723. DOI: 10.1016/j.it.2018.05.002
14. Kummen M., Holm K., Anmarkrud J.A., Nygård S., Vesterhus M., Hoivik M.L. et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut* 2017; 66(4): 611–619. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310500
15. Sabino J., Vieira-Silva S., Machiels K., Joossens M., Falony G., Ballet V. et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016; 65(10): 1681–1689. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311004
16. Tang R., Wei Y., Li Y., Chen W., Chen H., Wang Q. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67(3): 534–541. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332
17. Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A., Karin M., Loomba R., Schnabl B. et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(7): 397–411. DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z
18. Manfredo Vieira S., Hiltensperger M., Kumar V., Zegarra-Ruiz D., Dehner C., Khan N. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; 359(6380): 1156–1161. DOI: 10.1126/science.aar7201
19. Yuksel M., Wang Y., Tai N., Peng J., Guo J., Beland K. et al. A novel «humanized mouse» model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation. *Hepatology* 2015; 62(5): 1536–1550. DOI: 10.1002/hep.27998
20. Klaassen C.D., Cui J.Y. Review: mechanisms of how the intestinal microbiota alters the effects of drugs and bile acids. *Drug Metab Dispos* 2015; 43(10): 1505–1521. DOI: 10.1124/dmd.115.065698
21. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res* 2015; 56(6): 1085–1099. DOI: 10.1194/jlr.R054114
22. Sayin S.I., Wahlström A., Felin J., Jäntti S., Marschall 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
23. 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
24. Wahlström A., Sayin S.I., Marschall 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
25. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A. et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015; 350(6262): 830–834. DOI: 10.1126/science.aad0135
26. Balmer M.L., Slack E., de Gottardi A., Lawson M.A., Hapfelmeier S., Miele L. et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014; 6(237): 237ra66. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008618
27. Chen F., Stappenbeck T.S. Microbiome control of innate reactivity. *Curr Opin Immunol* 2019; 56: 107–113. DOI: 10.1016/j.coi.2018.12.003
28. 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
29. 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
30. 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–D596. DOI: 10.1093/nar/gks1219
31. Blander J.M., Longman R.S., Iliev I.D., Sonnenberg G.F., Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol* 2017; 18(8): 851–860. DOI: 10.1038/ni.3780
32. Clemente J.C., Manasson J., Scher J.U. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ* 2018; 360: j5145. DOI: 10.1136/bmj.j5145
33. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A., Vázquez-Baeza Y., Van Treuren W., Ren B. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15(3): 382–392. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005
34. Kummen M., Hov J.R. The gut microbial influence on cholestatic liver disease. *Liver Int* 2019; 39(7): 1186–1196. DOI: 10.1111/liv.14153
35. Nakamoto N., Sasaki N., Aoki R., Miyamoto K., Suda W., Teratani T. et al. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in prima-

- ry sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol* 2019; 4(3): 492–503. DOI: 10.1038/s41564-018-0333-1
36. Liao L., Schneider K.M., Galvez E.J.C., Frissen M., Marshall H.U., Su H. et al. Intestinal dysbiosis augments liver disease progression via NLRP3 in a murine model of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019; 68(8): 1477–1492. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316670
37. Zhao S., Gong Z., Zhou J., Tian C., Gao Y., Xu C. et al. Deoxycholic Acid Triggers NLRP3 Inflammasome Activation and Aggravates DSS-Induced Colitis in Mice. *Front Immunol* 2016; 7: 536. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00536
38. Deng X., Li Z., Li G., Li B., Jin X., Lyu G. Comparison of Microbiota in Patients Treated by Surgery or Chemotherapy by 16S rRNA Sequencing Reveals Potential Biomarkers for Colorectal Cancer Therapy. *Front Microbiol* 2018; 9: 1607. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01607
39. Kasai C., Sugimoto K., Moritani I., Tanaka J., Oya Y., Inoue H. et al. Comparison of human gut microbiota in control subjects and patients with colorectal carcinoma in adenoma: Terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing analyses. *Oncol Rep* 2016; 35(1): 325–33. DOI: 10.3892/or.2015.4398
40. Matera G., Muto V., Vinci M., Zicca E., Abdollahi-Roodsaz S., van de Veerdonk F.L. et al. Receptor recognition of and immune intracellular pathways for *Veillonella parvula* lipopolysaccharide. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(12): 1804–1809. DOI: 10.1128/CVI.00310-09
41. De Cruz P., Kang S., Wagner J., Buckley M., Sim WH., Prideaux L. et al. Association between specific mucosa-associated microbiota in Crohn's disease at the time of resection and subsequent disease recurrence: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(2): 268–278. DOI: 10.1111/jgh.12694
42. Bongaerts G.P., Schreurs B.W., Lunel F.V., Lemmens J.A., Pruszczynski M., Merckx M.A. Was isolation of *Veillonella* from spinal osteomyelitis possible due to poor tissue perfusion? *Med Hypotheses* 2004; 63(4): 659–661. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.02.052
43. Rovero C., Etienne A., Foucault C., Berger P., Brouqui P. *Veillonella montpellierensis* endocarditis. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(7): 1112–1114. DOI: 10.3201/eid1107.041361
44. Wei Y., Li Y., Yan L., Sun C., Miao Q., Wang Q. et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut* 2020; 69(3): 569–577. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317836
45. Downes J., Hooper S.J., Wilson M.J., Wade W.G. *Prevotella histicola* sp. nov., isolated from the human oral cavity. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58(Pt 8): 1788–1791. DOI: 10.1099/ijs.0.65656-0
46. Balakrishnan B., Luckey D., Bodhke R., Chen J., Marietta E., Jeraldo P. et al. *Prevotella histicola* Protects From Arthritis by Expansion of Allobaculum and Augmenting Butyrate Production in Humanized Mice. *Front Immunol* 2021; 12: 609644. DOI: 10.3389/fimmu.2021.609644
47. Mangalam A.K., Murray J. Microbial monotherapy with *Prevotella histicola* for patients with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2019; 19(1): 45–53. DOI: 10.1080/14737175.2019.1555473
48. Shahi S.K., Jensen S.N., Murra A.C., Tang N., Guo H., Gibson-Corley K.N. et al. Human Commensal *Prevotella histicola* Ameliorates Disease as Effectively as Interferon-Beta in the Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol* 2020; 11: 578648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.578648
49. Liu C.Y., Su W.B., Guo L.B., Zhang Y.W. Cloning, expression, and characterization of a novel heparinase I from *Bacteroides eggerthii*. *Prep Biochem Biotechnol* 2020; 50(5): 477–485. DOI: 10.1080/10826068.2019.1709977
50. Kmezic C., Krska D., Mazurkewich S., Larsbrink J. Characterization of a novel multidomain CE15–GH8 enzyme encoded by a polysaccharide utilization locus in the human gut bacterium *Bacteroides eggerthii*. *Sci Rep* 2021; 11(1): 17662. DOI: 10.1038/s41598-021-96659-z
51. Petersen A.B., Christensen I.A., Ronne M.E., Stender E.G.P., Teze D., Svensson B. et al. ^1H , ^{13}C , ^{15}N resonance assignment of the enzyme KdGF from *Bacteroides eggerthii*. *Biomol NMR Assign* 2022; 16(2): 343–347. DOI: 10.1007/s12104-022-10102-6
52. Domingo M.C., Yansouni C., Gaudreau C., Lamothe F., Lévesque S., Tremblay C. et al. *Cloacibacillus* sp., a Potential Human Pathogen Associated with Bacteremia in Quebec and New Brunswick. *Clin Microbiol* 2015; 53(10): 3380–3. DOI: 10.1128/JCM.01137-15
53. Puón-Peláez X.D., McEwan N.R., Gómez-Soto J.G., Álvarez-Martínez R.C., Olvera-Ramírez A.M. Metataxonomic and Histopathological Study of Rabbit Epizootic Enteropathy in Mexico. *Animals (Basel)* 2020; 10(6): 936. DOI: 10.3390/ani10060936

Поступила: 23.05.23

Received on: 2023.05.23

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

The study was carried out with partial financial support from the Biocodex Microbiota Foundation, National Grant 2021, Russia

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

«Маски» лихорадки неясного генеза у детей

Р.М. Файзуллина¹, Н.В. Самигуллина^{1,2}, В.В. Викторов¹¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия²ГБУЗ Республики Башкортостан «Клиническая больница скорой медицинской помощи города Уфы», Уфа, Россия

«Masks» of fever of unknown origin in children

R.M. Fayzullina¹, N.V. Samigullina^{1,2}, V.V. Victorov¹¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia²Clinical Emergency Hospital, Ufa, Russian Federation

Резюме. В статье приведен анализ случаев госпитализированных детей с лихорадкой неясного генеза. Цель: изучение нозологической структуры причин лихорадки неясного генеза у госпитализированных детей. Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей, госпитализированных в педиатрическое отделение в 2022–2023 гг. Всем детям проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование. Результаты. Наибольшую долю (43,9%) составили дети школьного возраста, имевшие помимо лихорадки жалобы на слабость (87,8%) и снижение аппетита (85,4%). В результате обследования чаще всего регистрировалась анемия (51,2%), ускорение СОЭ (47,6%) и увеличение С-реактивного белка (45,1%). Причинами лихорадки неясного генеза у 65,9% детей являлись инфекционные заболевания, у 19,5% — синдром вегетативной дисфункции с нарушением терморегуляции, у 6,1% — системные заболевания соединительной ткани, у 4,9% — онкологическая патология, у 2,4% — воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Заключение. Результаты исследования могут быть применены в педиатрической практике, наблюдении за детьми с инфекционной патологией.

Ключевые слова: дети, лихорадка неясного генеза, вирусные инфекции.

Для цитирования: Файзуллина Р.М., Самигуллина Н.В., Викторов В.В. «Маски» лихорадки неясного генеза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 66–73. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-66-73

The article presents an analysis of cases of hospitalized children with fever of unknown origin. Purpose: to study the nosological structure of the causes of fever of unknown genesis in hospitalized children. Material and methods: a retrospective analysis of the medical histories of children hospitalized in the pediatric department was carried out for 2022–2023. All children underwent a comprehensive laboratory and instrumental examination. Results: the largest proportion (43,9%) were school-age children who, in addition to fever, had complaints of weakness (87,8%) and decreased appetite (85,4%). Anemia (51,2%), acceleration of ESR (47,6%) and an increase in C-reactive protein (45,1%) were most often recorded in the analyses. The causes of fever of unknown origin in 65,9% of children were infectious diseases, in 19,5% — autonomic dysfunction syndrome with a violation of thermoregulation, in 6,1% — systemic connective tissue diseases, in 4,9% — oncological pathology, in 2,4% — inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. The results of the study can be applied in pediatric practice, monitoring of children with infectious pathology.

Key words: children, fever of unknown origin, viral infections.

For citation: Fayzullina R.M., Samigullina N.V., Victorov V.V. «Masks» of fever of unknown origin in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 66–73 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-66-73

Повышение температуры тела у ребенка является одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью [1–3]. В большинстве случаев лихорадка возникает одновременно с другими симптомами заболевания, что облегчает постановку диагноза, но может и развиваться раньше других проявлений болезни и быть единственным манифестирующим синдромом [1, 4]. Эта ситуация может вызвать затруднения у врачей, так как повышенная температура тела может быть как проявлением мани-

фестации тяжелого заболевания, которое требует своевременной диагностики и лечения, так и симптомом нетяжелой вирусной инфекции, не вызывающей опасений [4, 5].

В современной педиатрической литературе высокая лихорадка без других проявлений болезни считается отдельной диагностической категорией [2, 6]. Особую сложность представляют собой лихорадки неясного генеза. По мнению одних авторов, лихорадка неясного генеза — это клинические состояния,

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Самигуллина Наталья Владимировна (автор, ответственный за переписку) — к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; рук. Консультативно-диагностического центра для детей Клинической больницы скорой медицинской помощи; ORCID: 0000-0003-3415-0595; e-mail: samigullinanw@gmail.com

450106, г. Уфа, ул. Батырская, д. 39/2

Файзуллина Резеда Мансафовна — д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным

центром ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0002-9001-1437;

e-mail: fayzullina@yandex.ru

Викторов Виталий Васильевич — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО Башкирского государственного медицинского университета Башкирского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0001-5260-2319;

e-mail: surgped@mail.ru

450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

при которых лихорадка является основным или единственным признаком, другие ученые считают, что это многократное повышение температуры тела выше 38 °С в течение более трех недель при невозможности установления диагноза при обследовании пациента в условиях стационара в течение недели [2, 7–10]. Наиболее распространенным определением лихорадки неясного генеза в настоящее время является следующее — лихорадка более 38,3°С не реже одного раза в день продолжительностью не менее 8 дней [3, 5, 11]. Лихорадка неясного генеза является, по мнению авторов, диагнозом исключения, который выставляется после проведения всевозможных исследований, когда так и не удастся выявить истинных причин лихорадки [12, 13]. Считается, что у примерно 10% пациентов в результате обследования с применением самых современных методов диагностики установить этиологию лихорадки не представляется возможным [14, 15]. По данным современной литературы, наиболее частой причиной лихорадки неясного генеза являются заболевания, которые условно можно разделить на несколько групп: инфекционно-воспалительные процессы системного или локализованного характера (30–50%); опухолевые заболевания (20–30%); системные поражения соединительной ткани (10–20%); прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, методам диагностики, лечения и прогнозу (10–20%); побочные проявления медикаментов в виде лихорадки (3–5%). Удельный вес каждой из этих групп значительно колеблется по данным разных авторов, что может определяться различными факторами [1, 8, 16, 17].

По данным О.И. Пикуза с соавторами, причину лихорадки неясного генеза в педиатрической практике удастся установить более чем в 90% случаев [5]. По данным Y.L. Chien с соавторами, инфекционная патология как причина лихорадки неясного генеза составила 37,4%, онкологические заболевания — 16,1%, системные заболевания соединительной ткани — 14,0% [18]. Л.А. Муковозова с соавторами провели исследование 71 истории болезни пациентов с диагнозом «Лихорадка неясного генеза», среди причин лихорадочных состояний у 70,4% пациентов были выявлены инфекционные заболевания и локальные инфекционно-воспалительные процессы [16]. Исследование, проведенное Н. Bing с соавторами, показало, что инфекционные заболевания были причиной лихорадки неясного генеза у 50,9% детей, при этом у детей до 1 года преобладали бактериальные инфекции, а у детей старше 1 года — вирусные агенты [19]. Согласно данным, полученным учеными из Тайваня, наиболее частыми патогенами у детей с лихорадкой неясного генеза были вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус [20]. Ученными из Индии во главе с D. Rahul также были получены данные о лидирующей роли вирус Эпштейна–Барр в этиологии лихорадочных состояний неясного

генеза у детей, особенно в сочетании с лимфоаденопатией и фарингитом [17]. По данным О.И. Мешковой с соавторами, в педиатрической практике онкологические заболевания как причина лихорадочных состояний неясного генеза составляют не более 10% случаев [14]. В работе Д.С. Близняковой было показано, что в этиологической структуре причин повышения температуры тела у детей чаще выявляются герпес-вирусная и стрептококковая инфекции, реже микоплазмоз, паразитозы [11].

По мнению большинства авторов, алгоритм диагностического поиска при лихорадке неясного генеза должен строиться поэтапно, по принципу «от простого к сложному» [5, 8, 14]:

- данные анамнеза: оценка жалоб; подробный семейный анамнез; сведения о вакцинации и туберкулиновых пробах; история развития настоящего заболевания; факторы, предшествующие заболеванию; учет места жительства и эпидемиологическое окружение; контакт с животными;

- физикальные данные: оценка общего состояния; оценка вариантов лихорадки; оценка данных объективного осмотра; оценка системных проявлений заболевания; оценка динамики течения процесса;

- параклинические исследования: лабораторные — общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, уровень С-реактивного белка; для исключения инфекционного процесса осуществляются микробиологические исследования и ПЦР крови и других биологических жидкостей и сред; серологические методы диагностики; прокальцитонинный тест; по показаниям проводится обследование на ревматические заболевания — ревматоидный фактор, антинуклеарные и антицитоплазматические антитела; оценка иммунологической реактивности — иммунограмма с определением сывороточных иммуноглобулинов, клеточные субпопуляции лимфоцитов, фагоцитоз; обследование на ВИЧ-инфекцию, сифилис, вирусные гепатиты;

- инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография; рентгенография; ультразвуковая диагностика; по показаниям — компьютерная или магнитно-резонансная томография, скintiграфия; пункция костного мозга, биопсия печени, почек, лимфатических узлов; люмбальная пункция.

Целью настоящего исследования было изучение нозологической структуры причин лихорадки неясного генеза у госпитализированных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей, госпитализированных в педиатрическое отделение с диагнозом «Лихорадка неясного генеза» в 2022–2023 гг. Всего в исследование было включено 82 ребенка. На догоспитальном этапе им было проведено исследование мазка из носо-

глотки методом иммунохроматографии для исключения новой коронавирусной инфекции. В стационаре было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включающее общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, маркеры воспаления — С-реактивный белок, прокальцитонин, бактериологическое исследование крови и мочи; а также инструментальные методы диагностики: рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Кроме того, всем детям проводилась отоскопия и по показаниям — серологическое исследование крови на вирус Эпштейна–Барр, простого герпеса, цитомегаловирус, герпес 6 типа, парвовирус, энтеровирус, хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, онкомаркеры, маркеры аутоиммунных заболеваний; ревмотесты; иммунологическое обследование, включающее определение субпопуляций лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов, показателей фагоцитоза; гормональные исследования, анализы кала на кальпротектин, скрытую кровь, гельминтозы. При необходимости проводилось ПЦР-исследование биологических сред (крови, слюны, мочи) для верификации этиологии заболевания. Также по показаниям проводилось расширенное инструментальное обследование: эхографическое исследование сердца и магистральных сосудов, фиброгастроуденоскопия, методы лучевой диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная томография). По показаниям проводились консультации профильных специалистов.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены дети, имеющие критерии соответствия определению «Лихорадка неясного генеза», из которых 43 (52,4%) составили мальчики, 39 (47,5%) — девочки. Детей раннего возраста (до 3 лет) было 3 (3,7%), дошколь-

ников (4–6 лет) — 15 (18,3%), школьного возраста (8–14 лет) — 36 (43,9%), подростков (15–17 лет) — 28 (34,1%). Наибольшее число пациентов составили дети в возрасте от 8 лет до 17 лет.

Клинически у детей, помимо лихорадки, наблюдались различные симптомы/симптомокомплексы (рис. 1). Чаще всего у детей на фоне лихорадки неясного генеза отмечались жалобы на слабость и снижение аппетита; более половины пациентов имели увеличение одной или нескольких групп лимфатических узлов. У трети детей отмечалась потливость и головная боль. У четверти детей выявлены нарушения со стороны опорно-двигательной системы: артралгии и миалгии. У одной пятой части детей отмечалось нарушение стула и боли в животе; реже беспокоили тошнота, рвота. Экзантема отмечалась у одной десятой доли пациентов. Также у небольшого числа пациентов отмечались гепатомегалия и спленомегалия.

Анализ проведенных лабораторных исследований показал (рис. 2), что у большинства детей отмечались анемия и ускорение СОЭ. Почти у половины детей были выявлены увеличение С-реактивного белка и повышение прокальцитонина. Более чем у трети детей отмечены лейкоцитоз с нейтрофилезом. В биохимическом анализе крови у одной пятой части пациентов было выявлено повышение печеночных трансаминаз (аланин- и аспаратаминотрансферазы), реже встречались гипопроотеинемия, гипоальбуминемия. В общем анализе мочи у детей были зафиксированы: бактериурия, лейкоцитурия и протеинурия.

С учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных, было установлено, что наиболее частыми причинами лихорадки неясного генеза являлись инфекционные заболевания (рис. 3 и 4): инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция; инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1, 2 типов и вирусом герпеса 6 типа, парвовирусом; микоплазменная инфекция, хламидийная инфекция,

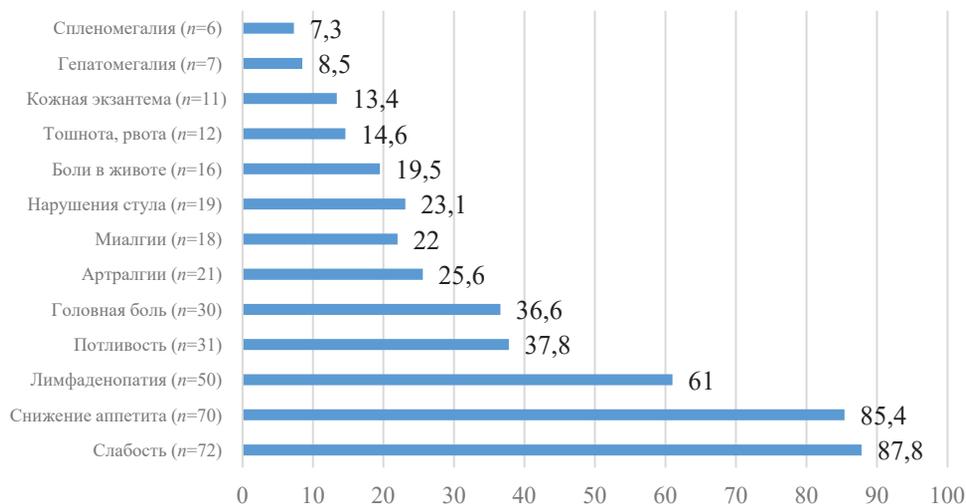


Рис. 1. Клинические симптомы и синдромы у детей с лихорадкой неясного генеза.

Fig. 1. Clinical symptoms and syndromes in children with fever of unknown origin.

туберкулез, лямблиоз, аскаридоз; инфекция, вызванная β-гемолитическим стрептококком группы А; бруцеллез; пиелонефрит, вызванный *E.coli*. У одной пятой части детей причиной лихорадки неясного генеза являлась вегетативная дистония с нарушением терморегуляции. Относительно редко у детей причинами лихорадки неясного генеза были системные заболевания соединительной ткани: узловая эритема, дебют ювенильного ревматоидного артрита, дебют системной красной волчанки. У 4 пациентов с лихорадкой неясного генеза была диагностирована онкологическая патология: острый лимфобластный лейкоз, нейробластома и канцероматоз брю-

шины. Относительно редко у детей с лихорадкой неясного генеза были диагностированы заболевания желудочно-кишечного тракта— рефлюкс-эзофагит и болезнь Крона.

Согласно представленным данным, у наибольшей части пациентов были выявлены инфекции, вызванные вирусами — 29 (35,4%) и атипичной бактериальной флорой — 13 (15,9%). На долю типичных бактериальных возбудителей пришлось лишь 5 (6,1%), паразитозов — 4 (4,9%). У 3 (3,7%) детей в процессе обследования была выявлена туберкулезная инфекция на основании положительных результатов туберкулиновых проб, результатов ПЦР-исследования

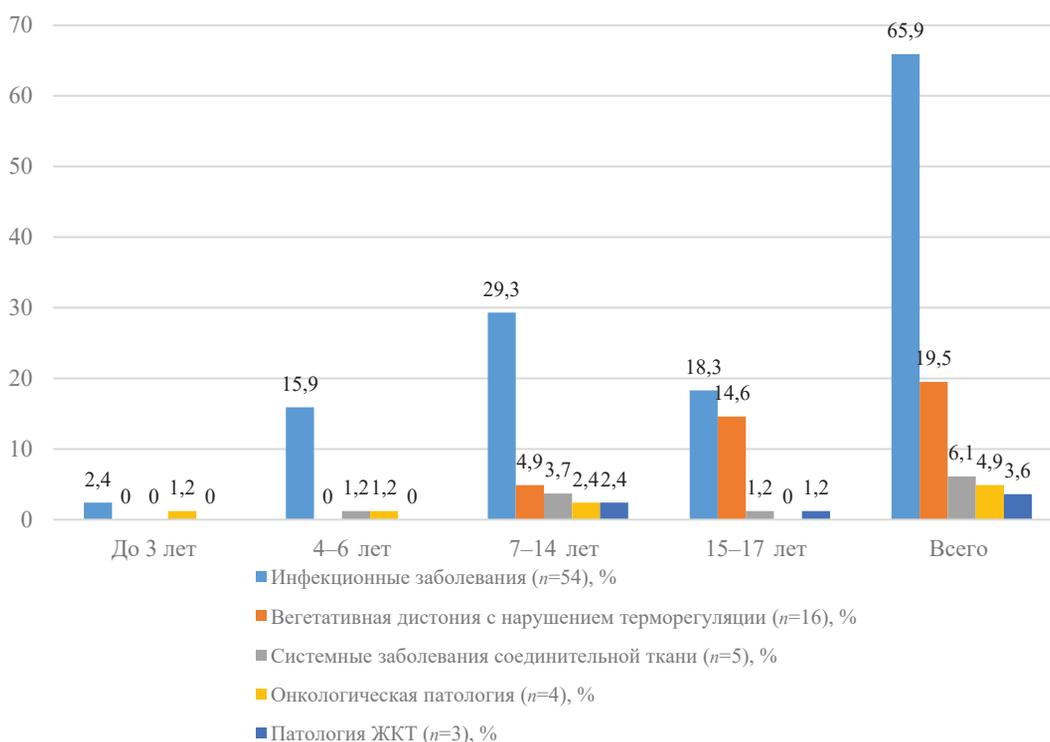


Рис. 2. Изменения в рутинных лабораторных анализах у детей с лихорадкой неясного генеза.

Fig. 2. Changes in routine laboratory tests in children with fever of unknown origin.

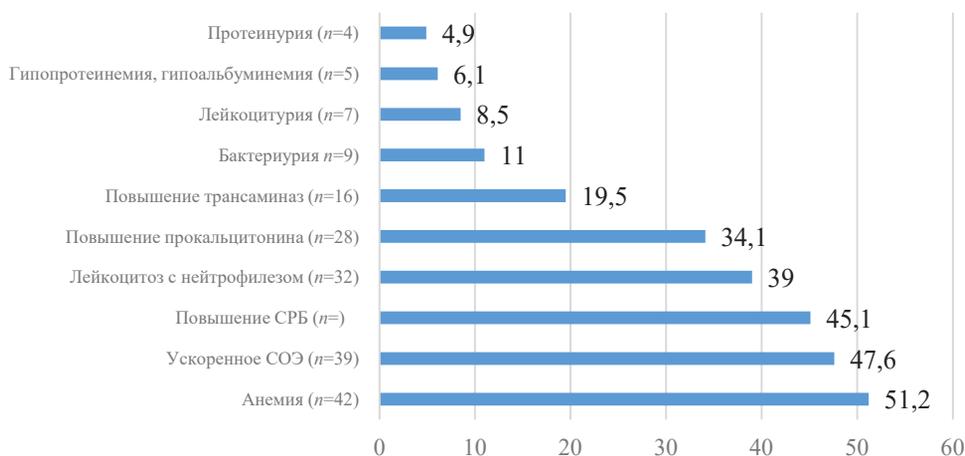


Рис. 3. Структура причин лихорадки неясного генеза у детей различных возрастных групп.

Fig. 3. The structure of the causes in children of different age groups with fever of unknown origin.

(обнаружение ДНК *M. tuberculosis*) и заключения фтизиатра был выставлен диагноз «Туберкулезная интоксикация».

Далее нам хотелось бы продемонстрировать выявленные клинические особенности у детей с лихорадками неясного генеза на конкретных примерах из реальной клинической практики.

Клинический случай 1

Девочка Д., 15 лет, поступила в клинику с жалобами на ежедневные эпизоды лихорадки до 37–39,6°C, слабость, потерю веса до 9 кг, выпадение волос.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен около 5 месяцев. В дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до 37,5 °С. По месту жительства в анализах крови отмечались изменения в виде ускорения СОЭ до 59 мм/ч, повышения С-реактивного белка (++++). Получала амоксициллин 5 дней, без эффекта. Ребенок был госпитализирован в инфекционный стационар по месту жительства с диагнозом «Острая респираторная вирусная инфекция, острый бронхит». Получила курс антибактериальной терапии цефтазидимом в средней возрастной дозе в течение 5 дней. Состояние на фоне лечения с незначительным улучшением. В анализах крови сохранялись изменения в виде повышения СОЭ до 54 мм/ч и С-реактивного белка до 75,1 мг/л. Далее, после выписки из стационара, жалобы на лихорадку с ежедневными подъемами до 37,2–39,6 °С сохранялись. По месту жительства проводились компьютерная томография органов грудной полости и ультразвуковое исследование органов брюшной полости

и малого таза, при которых патологических изменений не выявлено; при магнитно-резонансной томографии — признаки субцеребральной арахноидальной кисты; была исключена периодическая болезнь (мутации гена *MEFV* не выявлено). Неоднократно консультирована специалистами (невролог, аллерголог-иммунолог, гастроэнтеролог, офтальмолог, инфекционист, кардиолог): органической патологии выявлено не было. В течение 3 месяцев сохранялись жалобы на слабость, утомляемость, головокружение, головную боль, интенсивное выпадение волос, стул со склонностью к запорам, артралгии при повышении температуры. Сохранялось повышение температуры в течение дня, сопровождалось ознобом (ночью во время сна не измеряли). За 3 месяца потеря в весе составила 9 кг.

При осмотре состояние девочки средней тяжести за счет лихорадки, астенического синдрома. Активная, аппетит несколько снижен. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, в зеве без катаральных явлений. Периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыханий 17/мин, дыхание везикулярное, проводится с обеих сторон, хрипов нет. Частота сердечных сокращения 72 уд/мин, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, доступен пальпации во всех отделах, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Очаговых и менингеальных симптомов нет. Ото- и риноскопия без патологических изменений. На рентгенограмме органов грудной клетки инфильтративных изменений не обнаружено. В клинике было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование ребенка. В клиническом анализе крови отмечалось

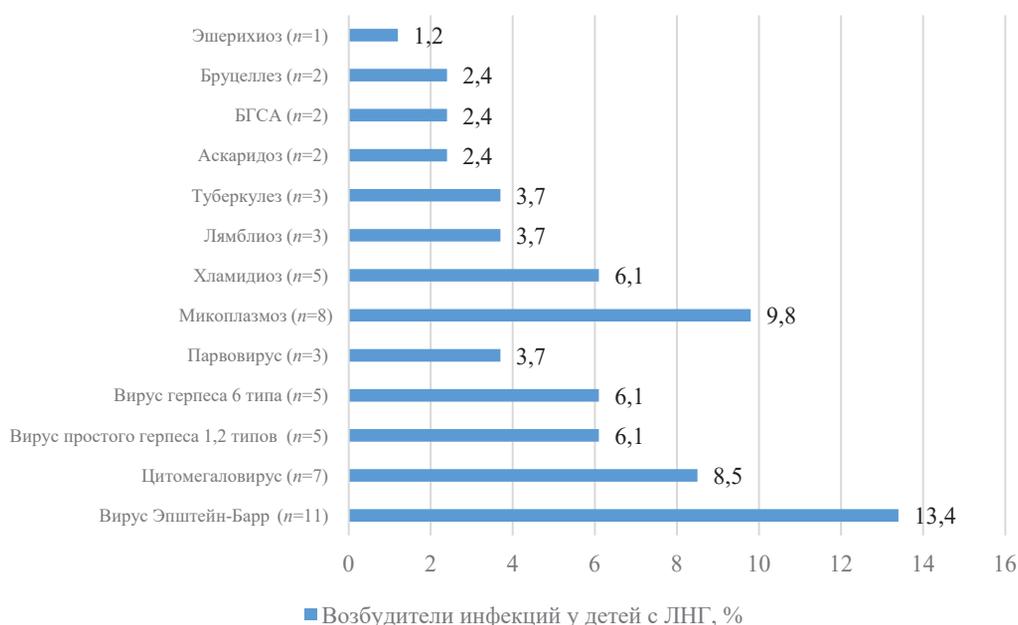


Рис. 4. Структура возбудителей инфекционных заболеваний, диагностированных у детей с лихорадкой неясного генеза (ЛНГ).

Fig. 4. Structure of pathogens of infectious diseases diagnosed in children with fever of unknown origin.

увеличение СОЭ до 76 мм/ч, в биохимическом анализе крови — гипоальбуминемия 32 г/л, отмечалось также увеличение С-реактивного белка до 105,5 мг/л. Остальные показатели анализов крови оставались в пределах референсных значений. Общий анализ мочи без патологических изменений. При дальнейшем углубленном обследовании был получен резко положительный анализ на фекальный кальпротектин — 772 мкг/г. Эндоскопическое исследование (колоноскопия) и молекулярно-генетическое обследование (выявлена мутация гена *DLG5*) позволили в дальнейшем установить у ребенка диагноз «болезнь Крона».

В данном случае дебютом системного воспалительного заболевания были внекишечные проявления. В то же время при отсутствии характерных жалоб на боли в животе, диареюстораживающими признаками у ребенка являлись потеря веса, астенический синдром, выпадение волос, артралгии. Таким образом, лихорадка неясного генеза у ребенка являлась дебютом хронического воспалительного заболевания кишечника.

Клинический случай 2

Мальчик К., 8 лет, поступил в клинику с жалобами на ежедневные эпизоды лихорадки до 37,5–38,5 °С, слабость, потерю веса до 10 кг, тошноту, рвоту, артралгии.

Из анамнеза известно, что ребенок болен в течение 3 месяцев, когда он предположительно перенес новую коронавирусную инфекцию. Через месяц родители заметили ежедневные эпизоды лихорадки до 37,5–38,5 °С, месяц назад началась ежедневная рвота до 5 раз в день, диарея до 4–5 раз в сутки. Проведено лечение в инфекционном стационаре, на фоне лечения стул, со слов мамы, нормализовался. Однако ребенок продолжал лихорадить, наблюдалась рвота 1 раз в 3–4 дня независимо от приема пищи. В анализах отмечались изменения: увеличение С-реактивного белка до 105 мг/л и кальпротектина до 55 мкг/г. За 2,5 месяца потеря в весе составила 10 кг. В течение последних 2 недель появились жалобы на мигрирующие боли во всех группах суставов.

При осмотре состояние мальчика средней тяжести за счет лихорадки, астенического синдрома, интоксикации. Положение пассивное, аппетит снижен. Кожные покровы бледные, чистые, в зеве без катаральных явлений. Периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыханий 20/мин, дыхание везикулярное, проводится с обеих сторон, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 92 уд/мин, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, доступен пальпации во всех отделах, умеренно болезненный во всех отделах, печень и селезенка не увеличены. Очаговых и менингеальных симптомов нет. Ото- и риноскопия без патологических изменений. На рентгенограмме органов грудной клетки инфильтративных изменений

не обнаружено. В клинике было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование ребенка. В клиническом анализе крови отмечалась анемия средней степени тяжести 87 г/л, увеличение СОЭ до 84 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращал на себя повышенный уровень лактатдегидрогеназы до 445 МЕ/л. Маркеры воспаления также были повышены: С-реактивный белок до 102 мг/л, прокальцитонин до 0,176 нг/мл. Поскольку отмечалось повышение маркера тканевого повреждения (лактатдегидрогеназы), было выполнено определение онкомаркеров и выявлено повышение альфафетопротеина до 30781 МЕд/мл. Также была проведена компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастированием: по всей брюшине, а также с распространением на сальник определяются множественные узловые образования до 26 мм толщиной, с тенденцией к слиянию и образованию конгломерата, активно накапливающие контрастный препарат. По данным компьютерной томографии грудной полости в плащевых отделах определялись единичные точечные очаги, вероятнее всего, поствоспалительной природы; легкие умеренно пневматизированы, очаговых и инфильтративных изменений не выявлено; в средостении — единичные лимфатические узлы до 6х3 мм, в подмышечных областях — до 6х4 мм, в надключичных областях — до 5 мм, подключичные — до 4 мм. Таким образом, имела место картина опухолевого поражения брюшины, возможно первичного генеза (миксома, мезотелиома), возможно метастатической из не выявленного первичного очага, лимфопролиферативное заболевание менее вероятно. Рекомендована гистологическая верификация. Ребенку была проведена диагностическая лапароскопия с забором гистологического материала. Впоследствии диагностирован канцероматоз брюшины, лечение проводилось по соответствующим протоколам лечения онкологической патологии.

Таким образом, в данном случае имеет место дебют онкологического заболевания у ребенка, проявляющийся в форме лихорадки неясного генеза. Присоединение симптомов интоксикации и болевого синдрома позволяло предположить наличие органной патологии. Обнаружение повышенных уровней маркеров тканевого повреждения и онкомаркеров позволило направить ребенка на необходимое исследование и установить верный диагноз.

Клинический случай 3

Мальчик Л., 13 лет, поступил в клинику с жалобами на ежедневные эпизоды лихорадки до 37,1–37,8 °С, слабость, утомляемость.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен в течение 1 месяца. В начале заболевания отмечалась боль в горле в течение 3 дней, затем сохранялась лишь лихорадка.

При осмотре состояние мальчика средней тяжести за счет лихорадки, астенического синдрома. Положение активное, аппетит снижен. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, в зеве без катаральных явлений. Периферические лимфоузлы увеличены в передне-шейной группе, при пальпации безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Частота дыханий 18/мин, дыхание везикулярное, проводится с обеих сторон, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 74 уд/мин, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, доступен пальпации во всех отделах, печень до +1 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Очаговых и менингеальных симптомов нет. Ото- и риноскопия без патологических изменений. На рентгенограмме органов грудной клетки инфильтративных изменений не обнаружено. В клинике было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование ребенка. В клиническом анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз нейтрофильного характера (лейкоциты — 12,7 тыс/мкл, нейтрофилы абс. — 9,0 тыс/мкл, отн. — 61%), увеличение СОЭ до 17 мм/ч. В биохимическом анализе крови: умеренное повышение уровня трансаминаз не выше 2 норм (аланинаминотрансферазы — 85 Ед/л, аспартатаминотрансферазы — 62 Ед/л), остальные показатели в пределах референсных значений. Уровни воспалительных маркеров: С-реактивного белка — 25 мг/л, прокальцитонина — 0,077 нг/мл. Поскольку клинико-anamnestические данные свидетельствовали о возможной инфекционной патологии, было проведено обследование и выявлены положительные

серологические маркеры инфицирования вирусом Эпштейна–Барр: выделение ДНК вируса в крови, положительные титры IgM VCA EBV, IgG EA EBV.

В данном случае лихорадка неясного генеза являлась симптомом течения инфекционного заболевания при стертой клинической картине и отсутствии явных клинических признаков.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что у абсолютного большинства детей путем тщательного клинического обследования и использования современных лабораторных и инструментальных методов диагностики имеется возможность установить причины лихорадки неясного генеза. Лихорадка неясного генеза чаще наблюдается у детей старшего возраста и причиной в большинстве случаев являются инфекционные болезни преимущественно вирусного генеза. Кроме того, туберкулез, онкозаболевания, болезни соединительной ткани, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, гельминтозы и паразитозы могут дебютировать с лихорадки неясного генеза.

По нашим данным, меньшую долю составили нарушения терморегуляции, особенно в группе детей старшего возраста. Особую настороженность вызывает возможность дебюта системных заболеваний соединительной ткани и онкологической патологии под маской лихорадки неясного генеза. Дети с лихорадкой неясного генеза требуют пристального внимания педиатров и расширенного диагностического поиска и углубленного обследования, часть из которых можно провести на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Довнар-Запольская О.Н. Лихорадка неясного генеза у детей: этиология, выбор оптимальной жаропонижающей терапии. Педиатрия. Восточная Европа 2018; 6(3): 496–501 [Dovnar-Zapol'skaya O.N. Fever of unknown origin in children: etiology, choice of optimal antipyretic therapy. *Pediatrics. Vostochnaja Evropa* 2018; 6(3): 496–501. (in Russ.)]
2. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадка неясной этиологии у детей. Инфекционные болезни 2008; 6(2): 78–81 [Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Fever of unknown etiology in children. *Infekcionnye bolezni* 2008; 6(2): 78–81. (in Russ.)]
3. Antoon J.W., Peritz D.C., Parsons M.R., Skinner A.C., Lohr J.A. Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children. *Hosp Pediatr* 2018; 8 (3): 135–140. DOI: 10.1542/hpeds.2017–0098
4. Tolan R.W. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49 (3): 207–213. DOI: 10.1177/0009922809347799
5. Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Закирова А.М., Пикуза А.В., Рашитов Л.Ф. Синдром лихорадки неясного генеза в педиатрической практике. Современные проблемы науки и образования 2018; 6: 90 [Pikuzha O.I., Sulejmanova Z.Ya., Zakirova A.M., Pikuzha A.V., Rashitov L.F. Fever syndrome of unknown origin in pediatric practice. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2018; 6: 90 (in Russ.)]
6. Michael G.C. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64 (1): 205–230. DOI: 10.1016/j.pcl.2016.08.014/
7. Ильмухина Л.В., Галаявин А.В., Свешникова М.А. Лихорадка неясного генеза в клинике инфекционных болезней. Ульяновский медико-биологический журнал 2013; 3: 34–39 [Il'muhina L.V., Galyavin A.V., Sveshnikova M.A. Fever of unknown origin in the clinic of infectious diseases. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal* 2013; 3: 34–39. (in Russ.)]
8. Cunha A.B., Hage J.E., Nouri Y. Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart Lung* 2012; 41 (2): 177–80. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2011.01.002
9. Rajeshwar D., Dipti A. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian J Pediatr* 2016; 83 (1): 38–43. DOI: 10.1007/s12098–015–1724–4
10. Rigante D., Esposito S. A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26 (2): 315–26. DOI: 10.1177/039463201302600205
11. Близнякова Д.С., Григорчук В.А. Тактика ведения детей с лихорадкой неясного генеза в амбулаторных условиях. *Forcipe* 2021; 4(S1): 344 [Bliznyakova D.S., Grigorchuk V.A. Management tactics for children with fever of unknown origin in outpatient settings. *Forcipe* 2021; 4(S1): 344 (in Russ.)]

12. Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза: реальна ли расшифровка? Медицинский вестник Северного Кавказа 2018; Т. 13(2): 422–425 [Dvoreckij L.I. Fever of unknown origin: is the decoding real? Medical Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2018; T. 13(2): 422–425. (in Russ.)]
13. Мухин Н.А. Лихорадка неясного генеза. Фарматека 2011; 19(232): 9–14 [Muhin N.A. Fever of unknown origin. Pharmateca 2011; 19(232): 9–14 (in Russ.)]
14. Мешкова О.И., Мельников В.Л., Гербель М.Н. Лихорадка неясного генеза у детей в практике инфекциониста. Вестник Пензенского Государственного университета 2020; 1(29): 90–95 [Meshkova O.I., Mel'nikov V.L., Gerbel' M.N. Fever of unknown origin in children in the practice of an infectious disease specialist. Vestnik Penzenskogo Gosudarstvennogo universiteta 2020; 1(29): 90–95 (in Russ.)]
15. Fusco F.M., Pisapia R., Nardiello S., Cicala S.D., Gaeta G.V., Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. BMC Infect Dis 2019; 19 (1): 653. DOI: 10.1186/s12879–019–4285–8
16. Муковозова Л.А., Токарева А.З., Алиев Б.А., Левашова Л.Г., Сибиряков А.К., Сутормина А.В., Байтулеуова Н.Ж. Лихорадка неясного генеза. Наука и здравоохранение 2013; 3: 27–28 [Mukovozova L.A., Tokareva A.Z., Aliev B.A., Levashova L.G., Sibiryakov A.K., Sutormina A.V., Bajtuleuova N.Zh. Fever of unknown origin. Nauka i zdavoohranenie 2013; 3: 27–28. (in Russ.)]
17. Dhodapkar R., Mugunthan M., Thangaveli K., Sivaraji M., Veerappan K., Gunalan A. Epstein-Barr Virus: An Infrequent Pathogen of Acute Undifferentiated Febrile Illness From a Tertiary Care Hospital in Southern India. Cureus 2021; 13 (9): 18207. DOI: 10.7759/cureus.18207
18. Chien Y.L., Huang F. L., Huang Ch. M., Chen P. Y. Clinical approach to fever of unknown origin in children. J Microbiol Immunol Infect 2017; 50 (6): 893–898. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.08.007
19. Bing H., Tian-Ming Ch., Shu-Ping L., Hui-Li H., Ling-Yun G., He-Ying Ch., Shao-Ying L., Gang L. Fever of unknown origin (FUO) in children: a single-centre experience from Beijing, China. BMJ Open 2022; 12(3): 049840. DOI: 10.1136/bmjopen-2021–049840
20. Cho Ch.Yi., Chou-Cheng Li, Lee M.L., Hsu Ch.L. Chen Ch.J., Chang L.Y., Lo Ch.W., Chiang Sh.F., Wu K.G. Clinical analysis of fever of unknown origin in children: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center. J Microbiol Immunol Infect 2017; 50 (1): 40–45. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.01.001

Поступила: 30.10.23

Received on: 2023.10.30

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.

Узловатая эритема у детей

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, К.А. Макарова², С.В. Халиуллина¹, А.Х. Булатова³, С.Ю. Юмашева²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Городская детская больница №1», Казань, Россия;³Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

Erythema nodosum in children

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, K.A. Makarova², S.V. Khaliullina¹, A.Kh. Bulatova³, S.Yu. Yumasheva²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia;³Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Один из редких кожных проявлений в практике педиатра и детского инфекциониста — узловатая эритема, развитие которой часто ассоциируется с инфекционными заболеваниями.

Цель исследования. Изучение клинико-лабораторных проявлений узловой эритемы у детей.

Материал и методы. В исследование вошли 17 детей с узловатой эритемой в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в Городской детской больнице №1 Казани.

Результаты. У 6 (35%) детей выявлены повышенные уровни антистрептолизина-О, у 5 (29%) — высокие титры антител к сальмонеллам, в 1 (12%) случаях — IgM к *Chlamidia pneumonia*, у 2 (12%) других детей — IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, в 1 (6%) случае — IgM к *Mycoplasma pneumonia*. Повышение в крови СОЭ и уровня С-реактивного белка отмечалось у 15 (88%) и 12 детей (70%) соответственно. У 12 (70%) выявлено повышение в крови уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса.

Заключение. Узловатая эритема у детей в большинстве случаев ассоциируется со стрептококковой инфекцией и сальмонеллезом. Иммуновоспалительный процесс при узловатой эритеме сопровождается повышением в крови уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса.

Ключевые слова: дети, узловатая эритема, инфекционные причины.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А., Халиуллина С.В., Булатова А.Х., Юмашева С.Ю. Узловатая эритема у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 74–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-74-77

Erythema nodosum, which is often associated with infectious diseases, is one of the rare skin manifestations in the practice of pediatricians and pediatric infectious disease specialists.

Purpose. The purpose was to study the clinical and laboratory manifestations of erythema nodosum in children.

Material and methods. The study included 17 children with erythema nodosum aged 2 to 17 years who were hospitalized at the City Children's Hospital No. 1 of Kazan.

Results. In 6 (35%) children, elevated values of antistreptolysin-O were detected, in 5 (29%) — high titers of antibodies to *Salmonella*, in 2 (12%) cases — IgM to *Chlamidia pneumonia*, in 2 (12%) other children — IgM to capsid antigen of EBV, in one case (6%) — IgM to *Mycoplasma pneumonia*. Increased erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level was observed in 15 (88%) and 12 (70%) children, respectively. In 12 (70%) of 17 children, increased level of soluble fibrin-monomer complex was detected in the blood.

Conclusion. Erythema nodosum in children in most cases is associated with streptococcal infection and salmonellosis. The immune-inflammatory process in erythema nodosum is accompanied with an increase in the level of soluble fibrin-monomer complex in the blood.

Key words: children, erythema nodosum, etiology.

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Makarova K.A., Khaliullina S.V., Bulatova A.Kh., Yumasheva S.Yu. Erythema nodosum in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(1): 74–77 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-74-77

Одним из редких кожных проявлений в практике педиатра и детского инфекциониста является узловатая эритема. Она представляет собой вариант панникулита — группы гетерогенных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки и нередко протекающих с вовлече-

нием опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1, 2]. Узловатая эритема впервые описана в 1798 г. английским дерматологом R. Willan и характеризуется развитием на голених, в области коленных и голеностопных суставов болезненных эритематозных узлов диаметром от 1 до 5 см [3]. Кожные выс-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9013-4402
e-mail: khalit65@yandex.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1050-9081

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7763-5512

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Макарова Ксения Александровна — врач отделения педиатрии №1 городской детской больницы №1 Казани, ORCID: 0000-0001-8539-7139

Юмашева Светлана Юриевна — врач отделения педиатрии №1 городской детской больницы №1 Казани, ORCID: 0009-0000-0357-3232

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125 А, корп. 1

Булатова Асия Халитовна — асп. кафедры инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-6167-1882

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

пания могут сопровождаться повышением температуры тела, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями [3]. Распространенность узловатой эритемы в мире составляет 1–5 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от географических районов [4]. Высокая заболеваемость (12–14 случаев на 100 тыс. населения) регистрируется в Скандинавии [5]. Узловатая эритема развивается в основном у взрослых 18–40 лет, у детей встречается редко [4, 6]. Развитие узловатой эритемы может сопровождать различные заболевания: инфекционные (вызванные как бактериями, так и вирусами, простейшими, грибами), системные заболевания соединительной ткани (ревматические заболевания, болезнь Шегрена, синдром Бехчета, саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкопроцессы) [3, 6, 7]. Описана манифестация узловатой эритемы в результате использования антибиотиков (пенициллинов, макролидов и цефалоспоринов) [8]. Причиной развития узловатой эритемы чаще всего служат следующие инфекционные агенты: β -гемолитический стрептококк группы А, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia* и *Salmonellae* [6].

Цель исследования: оценка возможной этиологии и клинико-лабораторных проявлений современной узловатой эритемы у детей.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 17 детей с узловатой эритемой в возрасте от двух до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в Городской детской больницы №1 Казани с 5 апреля 2022 г. по 16 июня 2023 г. У всех детей регистрировали болезненные эритематозные узлы на ногах (см. рисунок). Активность воспаления оценивали по количеству лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровню С-реактивного белка; состояние гемостаза — по содержанию в крови фибриногена и растворимого фибрин-мономерного комплекса. У всех пациентов определяли в крови антистрептолизин-О, специфические иммуноглобулины класса М к *Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, антитела к иерсиниям и сальмонеллам, маркеры вирусных гепатитов В и С (Hbs-антиген, антитела к вирусу гепатита С). Все пациенты получали антибактериальную терапию (амоксиклав, цефтриаксон — в 6 и 11 случаях соответственно, 3 детей — кларитромицин), нестероидные противовоспалительные препараты (дети до 6 лет — ибупрофен, старше 6 лет — диклофенак), аппликации гепариновой мази на элементы сыпи. Во всех случаях отмечалась положительная динамика, пациенты выписывались в отсутствие новых элементов сыпи и при нормализации уровня маркеров воспаления в крови. Продолжительность пребывания детей в стационаре варьировала от 7 до 15 дней и в среднем составила 11,5 дня.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica for Windows 6,1 (Statsoft, США).

Результаты

Дети школьного возраста составили 59% пациентов с узловатой эритемой. Возраст их варьировал от 2 до 17 лет, медиана — 8 лет. Из 17 больных 9 (53%) были мальчики. Кожные проявления во всех случаях локализовались только на ногах и были двусторонними, у одного ребенка отмечалось развитие суставного синдрома в виде артрита левого коленного сустава. Развитию узловатой эритемы во всех случаях предшествовали эпизоды острых инфекционных заболеваний: в 6 случаях — острый тонзиллит, у 5 детей — острая кишечная инфекция, у 4 — острая респираторная вирусная инфекция, в 2 случаях — инфекционный мононуклеоз. Определение маркеров инфекционных заболеваний у 6 (35%) детей выявило повышенные уровни антистрептолизина-О (400 МЕ/мл и выше при норме менее 200 МЕ/мл), у 5 (29%) — высокие титры антител к сальмонеллам (1:1280 и выше), в 2 (12%) случаях — IgM к *C. pneumoniae*, у 2 (12%) других детей — IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, в 1 (6%) случае — IgM к *M. pneumoniae*. Только у одного ребенка не были выявлены маркеры инфекционного процесса.

Среди маркеров воспаления чаще регистрировали повышение в крови СОЭ и концентрации С-реактивного белка — у 15 (88%) и 12 (70%) детей соответственно. Медиана СОЭ составила 37 мм/ч, уровня С-реактивного белка — 16,7 мг/л (см. таблицу). Увеличение числа лейкоцитов и повы-



Рисунок. Узловатая эритема у ребенка 7 лет.
Figure. Erythema nodosum in a 7-year-old child.

шение концентрации фибриногена наблюдали реже: в 6 (35%) и 2 (12%) случаях соответственно. У 12 (70%) из 17 детей отмечалось повышение в крови уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса, медиана которого была в 1,6 раза выше верхних значений нормы.

Обсуждение

Согласно современным представлениям узловая эритема представляет собой септальный панникулит, протекающий с васкулитом либо без него и проявляющийся неспецифическим иммуновоспалительным процессом, провоцируемым воздействием инфекционных агентов, приемом лекарственных препаратов [9]. Узловая эритема может возникнуть в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на 20–30 лет [7]. У взрослых заболевание чаще встречается у женщин, соотношение их с мужчинами составляет 6:1 [7, 10]. У детей соотношение полов примерно 1:1 [11]. В нашем исследовании половых различий у детей с узловой эритемой не выявлено.

Считается, что узловая эритема у детей — достаточно редкое заболевание. Ее обычно ассоциируют с инфекционной патологией и в целом рассматривают как вариант гиперергической реакции на нее [12]. Тем не менее узловатую эритему, как известно, регистрируют при ряде неинфекционных заболеваний: системных процессах в соединительной ткани, аутоиммунной и онкопатологии, саркоидозе и др. [3, 6, 7]. Бета-гемолитический стрептококк группы А считается основной инфекционной причиной узловой эритемы у детей и выявляется в 22–48% случаев [11, 13]. Реже регистрируют *M. pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* и *M. tuberculosis* [6]. Есть описания развития узловой эритемы у пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, вирусами гепатитов В и С, парвовирусом B19 [6]. Недавние исследования показали, что SARS-CoV2 также может индуцировать формирование симптомокомплекса узловой эритемы [14]. Причины узловой эритемы часто определяются географией заболевания. В частности, Т. Aydin-Teke и соавт. [15] сообщают о значимой роли туляремии, которая стала причиной 10,2% всех случаев узловой эритемы у детей в Турции. В некоторых регионах мира (Индия, Южная Африка) возбудителем этой патологии чаще всего служит туберкулез [6]. В нашем исследовании основными причинами были стрептококки и сальмонеллы — в 35 и 29% случаев соответственно, реже развитие узловой эритемы ассоциировалось с вирусом Эпштейна–Барр, *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Обращает внимание довольно высокая доля сальмонелл, что следует учитывать при диспансерном наблюдении реконвалесцентов сальмонеллеза.

Болезненные эритематозные узелки округлой или овальной формы — основное клиническое проявление узловой эритемы. Они располага-

Таблица. Маркеры воспаления крови и гемостаза у детей с узловой эритемой

Table. Markers of blood inflammation and hemostasis in children with erythema nodosum

Показатель	Пациенты с узловой эритемой	Референсные значения
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	9,05 [7,7; 10,5]	4–10
СОЭ, мм/ч	37 [17; 45]	1–10
С-реактивный белок, мг/л	16,7 [3,8; 43]	0–5
Фибриноген, г/л	4,0 [3,3; 4,7]	2–4
РФМК, мг/дл	6,7 [4,5; 13,0]	3–4

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]). СОЭ — скорость оседания эритроцитов; РФМК — растворимый фибрин-мономерный комплекс.

ются, как правило, симметрично на разгибательной поверхности ног, но могут поражаться предплечья, бедра и туловище [4, 11]. Реже поражения могут сливаться или возникать на ягодицах или лице [6]. При одной из разновидностей заболевания — мигрирующей узловой эритеме — кожные элементы односторонние и мигрирующие, относительно безболезненные, локализуются латерально [6]. У 70% взрослых с узловой эритемой развивается артрит [3, 6]. При этом чаще поражаются голеностопный и коленный суставы [3]. У детей артрит регистрируют редко — в 15% случаев [11]. В нашем исследовании кожные высыпания во всех случаях локализовались только на ногах и процесс был двусторонним, только у 1 (6%) ребенка развился артрит коленного сустава.

Основой или один из ключевых патофизиологических механизмов узловой эритемы — иммуновоспалительный процесс [9]. Гистологическое исследование кожных биоптатов выявляет островоспалительную реакцию в нижних слоях дермы и подкожной жировой клетчатке, а также картину инфильтративного васкулита мелких сосудов дермы [3, 7]. Развитие узловой эритемы связывают с образованием иммунных комплексов, накапливающихся внутри и вокруг венозных сосудов и атакующих клетки перегородок соединительной ткани в подкожной жировой клетчатке [3]. В крови и в узелковых элементах кожи выявляются высокие уровни провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины-6, 8, 12, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) [16]. В нашем исследовании воспалительные изменения в крови были у большинства детей и проявлялись повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка. Лейкоцитоз имел меньшую диагностическую ценность, поскольку увеличение числа лейкоцитов регистрировалось лишь в 35% случаев.

Как отмечалось ранее, патогенез узловой эритемы связан с развитием васкулита сосудов дермы.

Очевидно, что данный процесс может и должен сопровождаться изменениями в свертывающей системе крови. В литературе отсутствуют описания состояния гемостаза у пациентов с узловатой эритемой. При этом известно, что у больных указанной группы на эндотелиальных клетках обнаруживают молекулы адгезии нейтрофилов E- и P-селектины, молекулы адгезии тромбоцитов, молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа и молекулы межклеточной адгезии 1-го типа [17]. Экспрессия этих белков на поверхности эндотелия, инфильтрация стенки сосуда нейтрофилами и иммунными комплексами провоцирует тромботические изменения. Растворимый фибрин-мономерный комплекс — количественный показатель уровня растворимого фибрина плазмы или уровня тромбинемии [18]. Среди обследованных нами детей у 70% отмечался рост этого

показателя. Однако он был сравнительно умеренно выраженным (медиана была выше верхних значений нормы в 1,6 раза) и мы не зарегистрировали ни одного случая клинически выраженных тромботических осложнений. Такого рода изменения могут служить обоснованием проведения при изучаемом заболевании местной гемостатической терапии гепариновой мазью.

Заключение

Как показывают наши исследования, современная узловатая эритема у детей в большинстве случаев ассоциирована со стрептококковой инфекцией и сальмонеллезом. Иммуновоспалительный процесс при узловатой эритеме сопровождается повышением в крови уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Wick M.R. Panniculitis: a summary. *Seminars in diagnostic pathology*. 2017; 34(3): 261–272. DOI: 10.1053/j.semdp.2016.12.004
2. Caputo V., Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatologic diseases. *Giornale italiano di dermatologia e Venereologia* 2018; 53(2): 194–207. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05845-X
3. Егорова О.Н., Белов Б.С. Узловатая эритема при ревматических заболеваниях. *Медицинский совет* 2019; 6: 95–99. [Egorova O.N., Belov B.S. Erythema nodosum in rheumatic diseases. *Meditsinskii sovet* 2019; 6: 95–99. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-95-99
4. Leung A.K.C., Leong K.F., Lam J.M. Erythema nodosum. *World J Pediatr* 2018; 14: 548–554. DOI: 10.1007/s12519-018-0191-1
5. Porges T., Shafat T., Sagy I., Zeller L., Bartal C., Khutarnik T. et al. Clinical, epidemiological, and etiological changes in erythema nodosum. *Isr Med Assoc J* 2018; 20: 770–772
6. Trapani S., Rubino C., Lodi L., Resti M., Indolfi G. Erythema Nodosum in Children: A Narrative Review and a Practical Approach. *Children* 2022; 9: 511. DOI: 10.3390/children9040511
7. Schwartz R.A., Nervi S.J. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Family Physician* 2007; 75(5): 695–700
8. Polcari I.C., Stein S.L. Panniculitis in childhood. *Dermatol Ther* 2010; 23: 356–367. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01336.x
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с узловатой эритемой. Москва, 2016; 24 с. [Federal clinical guidelines for the management of patients with erythema nodosum. Москва, 2016; 24. (in Russ.)] <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 12.12.2023
10. Mert A., Ozaras R., Tabak F., Pekmezci S., Demirkesen C., Ozturk R. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 424–427. DOI: 10.1080/00365540410027184
11. Kakourou T., Drosatou P., Psychou F., Aroni K., Nicolaidou P. Erythema nodosum in children: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 17–21. DOI: 10.1067/mjd.2001.1110877
12. Вермель А.Е. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина* 2004; 4: 4–9. [Ver-mel A.E. Erythema nodosum in the internal medicine clinic. *Klinicheskaya meditsina* 2004; 4: 4–9. (in Russ.)]
13. Labbé L., Perel Y., Maleville J., Taïeb A. Erythema nodosum in children: A study of 27 patients. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 447–450.
14. Parker E.R., Fitzpatrick A. A case report of COVID-19-associated erythema nodosum: A classic presentation with a new trigger. *Fam Pract* 2022; 24; 39(5): 936–938. DOI: 10.1093/fampra/cmab177
15. Aydın-Teke T., Tanvr G., Bayhan G.İ., Metin Ö., Öz N. Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients. *Turkish J Pediatr* 2014; 56: 144–149
16. De Simone C., Caldarola G., Scaldaferrri F., Petito V., Perino F., Arena V. et al. Clinical, histopathological, and immunological evaluation of a series of patients with erythema nodosum. *Int J Dermatol* 2016; 55: e289–e294. DOI: 10.1111/ijd.13212
17. Pérez-Garza D.M., Chavez-Alvarez S., Ocampo-Candiani J., Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22: 367–378. DOI: 10.1007/s40257-021-00592-w
18. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 3-е. М.: НЬЮ-ДИАМЕД, 2008; 292 с. [Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. 3rd ed. M.: NEWDIAMED, 2008; 292. (in Russ.)]

Поступила: 30.10.23

Received on: 2023.10.30

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.

Синдром Крузона: особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей

М.А. Соколова¹, Е.А. Саркисян¹, П.В. Шумилов¹, Л.Д. Ворона^{1,2}, Л.А. Левченко¹,
Ю.Л. Ишутина^{1,2}, Е.И. Шабельникова¹, А.И. Крапивкин^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Москва, Россия

Crouzon syndrome: features of clinical manifestations, management and outcomes in children

M.A. Sokolova¹, E.A. Sarkisyan¹, P.V. Shumilov¹, L.D. Vorona^{1,2}, L.A. Levchenko¹,
Yu.L. Ishutina^{1,2}, E.I. Shabelnikova¹, A.I. Krapivkin^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Voyno-Yasenyetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Среди наследственных патологий особую группу составляют синдромальные краниосиностозы. Один из них — синдром Крузона — наследуемая по аутосомно-доминантному типу патология первичного нарушения сращения черепных швов, которая встречается с частотой 1: 60 тыс. новорожденных. Заболевание ведет за собой целый ряд нарушений: экзофтальм, ортогнатические проблемы, нарушение зрения, слуха, дыхания, отставание в нейропсихическом развитии. Развитие синдрома Крузона связано с мутацией в гене рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*FGFR2*). В современной медицине также известен вариант синдрома Крузона с черным акантозом, развитие которого связано с мутацией в гене *FGFR3*. Схожесть клинических проявлений синдрома Крузона с другими синдромальными краниосиностозами, а также между двумя вариантами синдрома Крузона приводит к возникновению сложностей в дифференциально-диагностическом поиске. Осведомленность о полной клинической картине этого синдрома повышает возможность своевременной диагностики, лечения, предотвращения тяжелых осложнений и повышения качества жизни пациентам с синдромом Крузона. В настоящей статье приводится описание двух клинических случаев с мутациями в генах *FGFR2* и *FGFR3*.

Ключевые слова: дети, синдром Крузона, краниосиностоз, экзофтальм, гипертелоризм, микрогнатия верхней челюсти, ген *FGFR2*, ген *FGFR3*.

Для цитирования: Соколова М.А., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Ишутина Ю.Л., Шабельникова Е.И., Крапивкин А.И. Синдром Крузона: особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 78–85. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–78–85

Syndromic craniosynostosis is a special group of hereditary pathologies. One of the syndromic craniosynostoses is Crouzon syndrome, an autosomal dominant pathology of the primary violation of the fusion of cranial sutures. It occurs with a frequency of 1:60,000 newborns. The disease leads to a number of secondary complications, such as exophthalmos, orthognathic problems, impaired vision, hearing, breathing, lag in neuropsychic development. The development of Crouzon syndrome is associated with a missense mutation in the fibroblast growth factor receptor-2 (*FGFR2*) gene. In modern medicine, a variant of Crouzon syndrome with black acanthosis is also known, the development of which is associated with a mutation in the *FGFR3* gene. The similarity of clinical manifestations as with others syndromic craniosynostoses, also between 2 variants of Crouzon syndrome, leads to difficulties in differential diagnostic search. Knowledge and awareness of the full clinical presentation of this syndrome makes it possible to timely diagnose and treat, prevent possible severe complications and improve the quality of life of patients with Crouzon syndrome. This article describes 2 clinical cases with mutations in the *FGFR2* and *FGFR3* genes.

Key words: children, Crouzon syndrome, craniosynostosis, exophthalmos, hypertelorism, maxillary micrognathia, *FGFR2* gene, *FGFR3* gene.

For citation: Sokolova M.A., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Vorona L.D., Levchenko L.A., Ishutina Yu.L., Shabelnikova E.I., Krapivkin A.I. Crouzon syndrome: features of clinical manifestations, management and outcomes in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 78–85 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–78–85

Существует множество наследственных заболеваний, требующих комплексного подхода с участием различных врачей-специалистов в диагностике, лечении и реабилитации. Среди таких заболеваний особую группу составляют синдромальные краниосиностозы [1]. Синдром Крузона (Crouzon syndrome, черепно-лицевой дизостоз Крузона, «попугайная» болезнь, МКБ 10 — Q75.1) — наследственный синдром, основным проявлением которого служит краниосиностоз, приводящий к деформациям мозгового и лицевого черепа [2]. Синдром

впервые описан в 1912 г. французским врачом Октавом Крузоном (Octave Crouzon) после того, как он выявил у своих пациентов так называемый черепно-лицевой дизостоз. Благодаря трудам ученого была описана характерная триада: деформации черепа, лицевые аномалии и экзофтальм. Впоследствии в научной медицинской литературе синдром стал известен под его именем [2–4].

Выявлены генетические и молекулярные причины развития заболевания [2]. Синдром Крузона наследуется по аутосомно-доминантному типу и вызывается

мутациями в гене рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*FGFR2*), который связан с хромосомным локусом 10q25–10q26 [5, 6]. Синдром Крузона с черным акантозом (CAN, МКБ 10 — Q75.1) в настоящее время рассматривается как отдельное заболевание, вызванное высокоспецифичной мутацией рецептора *FGFR3*, и отличается от синдрома Крузона дополнительным наличием аномалий кожи — толстой, темной, бархатистой кожей в складках тела (*acanthosis nigricans*), аномальной дерматоглифией пальцев [7]. В отличие от синдрома Крузона наличие черного акантоза облегчает раннюю диагностику, но иногда характерные кожные проявления могут отсутствовать [7]. Синдром Крузона с черным акантозом встречается у 1 из 60 тыс. новорожденных [2]. Это второй по распространенности синдром краниосиностозов, уступающий по частоте синдрому Мюнке. Считается наиболее легкой и благоприятной формой среди всех краниосиностозов [2, 8]. Патология с одинаковой вероятностью поражает как мальчиков, так и девочек [2].

Обычный физикальный осмотр делает возможным обнаружение характерных клинических проявлений

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Соколова Мария Алексеевна — студентка VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0003–6463–2576

Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7305–9036
e-mail: heghinesarg@gmail.com

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–9567–6761

Ворона Любовь Дмитриевна — к.м.н., врач-неонатолог, педиатр, вед. науч. сотр. научного отдела Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0336–5761

Левченко Людмила Анатольевна — д.м.н., доц., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0172–0520

Ишутина Юлия Леонидовна — неонатолог, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–2561–7491

Шабельникова Екатерина Игоревна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0001–1938–8346

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–4653–9867

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

синдрома Крузона. Наиболее часто встречаются брахицефалия (уменьшение размеров черепа в переднезаднем направлении), гипертелоризм, экзофтальм, уплощенный лоб, крючковатый нос и гипоплазия верхней челюсти. Перечисленные симптомы образуют медицинское понятие «крузоноидное лицо» [2]. При синдроме Крузона брахицефалия служит наиболее распространенным проявлением деформации черепа, вследствие сращения коронарного шва. Однако нередко тригоцефалия (килевидная, треугольная деформация черепа), скафоцефалия (уменьшение поперечного и компенсаторное увеличение переднезаднего размера черепа, ладьевидная деформация), акроцефалия (вытянутая башнеобразная форма черепа) [9, 10]. Микрогнатия верхней челюсти часто приводит к развитию прогнатии. Гипоплазия верхней челюсти наиболее выражена в предчелюстной области и обычно вызывает скученность зубов [6, 11]. Такое недоразвитие средней части лица часто приводит к функциональным и эстетическим проблемам, включая неадекватное смыкание век и вторичный кератит, неврологическую дисфункцию, обструкцию верхних дыхательных путей, с частыми респираторными инфекциями, а также апноэ во сне, легочное сердце, повреждения головного мозга, серозный отит и ортогнатические проблемы. Глазное яблоко, выходящее за пределы неглубокой глазницы, также подвержено риску травмирования, нередко встречается косоглазие [5, 8]. Помимо перечисленных патологий, у пациентов с синдромом Крузона могут встречаться расщелины верхней губы и неба, так как гены *FGF–FGFR* принимают участие в генезе небных структур. В 5% случаев генетические мутации в генных группах *FGF* могут способствовать развитию аномалий челюстей [12].

Важная деталь, на которую следует обратить внимание, — это нормальные кисти и ступни у пациентов с синдромом Крузона, что отличает их от пациентов с синдромом Аперта (аналогичным, но более тяжелым синдромом краниосиностоза, при котором наблюдается выраженная синдактилия конечностей) [13–15]. Синдром Пфайффера — другой краниосиностоз, характеризующийся короткими широкими большими пальцами на ногах в отличие от ранее упомянутых нормальных пальцев у пациентов с синдромом Крузона [8, 16–18].

Ранняя диагностика — важный фактор своевременной организации лечебных мероприятий для предотвращения характерных неблагоприятных исходов синдрома Крузона [2]. Обычно диагноз «синдром Крузона» ставится в неонатальном и/или раннем детском возрасте, в некоторых случаях клиническая картина проявляется позже и диагноз ставится в более старшем возрасте [2].

Хирургическое лечение признано методом выбора для пациентов с синдромом Крузона. Оно позволяет выполнить коррекцию лицевого черепа и глазниц с целью оптимизации мозгового кровотока, предот-

вращения последствий повышенного внутричерепного давления, слепоты и умственной отсталости [19].

В статье приведено описание двух клинических синдромов с мутациями в генах *FGFR2* и *FGFR3* и диагностированных в разные периоды детства. Цель работы — демонстрация особенностей клинических проявлений синдрома Крузона и синдрома Крузона с черным акантозом, особенностей диагностических и лечебных мероприятий, а также сравнение полученных данных с источниками литературы.

Клинический случай 1. Девочка А. в возрасте 7 лет в плановом порядке поступила в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» с жалобами на затрудненное носовое дыхания в связи с искривлением носовой перегородки, гнусавый оттенок голоса, экзофтальм, отек век и покраснение глаз.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от здоровой матери. Данная беременность вторая по счету, протекала с острой респираторной вирусной инфекцией в I триместре и завершилась вторыми своевременными самопроизвольными родами (40 нед). Масса тела при рождении 3600 г, длина 56 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21st рост и масса тела ребенка при рождении соответствовали возрастным нормам. Диагноз «краниосиностоза синостозная лобная плагиоцефалия справа» был поставлен в неонатальном периоде, оперативное лечение не проводилось. Наличие синдромальных краниосиностозов в семейном анамнезе родители отрицали.

При осмотре нейropsychическое развитие соответствовало возрасту. Отмечались нарушение конфигурации черепа по типу синостозной лобной плагиоцефалии справа (подтвержденное результатом компьютерной томографии), сглаженность и деформация лобной области в виде уплощения, смещение лобного бугра вверх и наружу. Наблюдались уменьшение, укорочение и подъем верхнего края глазницы, смещение ушной раковины вперед и вниз по отношению к контралатеральной стороне, справа отмечалось компенсаторное выбухание лобно-височной области.

Ребенку было выполнено оперативное вмешательство в объеме краниопластики с фиксацией титановыми минипластинами. Вторым этапом оперативного лечения было удаление металлоконструкции через 6 мес. Были выявлены и офтальмологические проблемы: конъюнктивит, эрозия роговицы правого глаза, экзофтальм. Рекомендована блефарорафия для профилактики ксероза, кератита, вторичных инфекционных осложнений и потери зрения в дальнейшем.

На основании характерного симптомокомплекса (деформация черепа, аномалии лица и экзофтальм) и проведенного молекулярно-генетического исследования в генетической лаборатории ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» (в 9-м экзоне гена *FGFR2* обнаружена пато-

генная мутация с. 1127A>G, р.Тур376Cys) поставлен диагноз: синдром Крузона. Ребенок выписан домой. На момент выписки физическое и нейropsychическое развитие ребенка 7 лет соответствовало возрасту. Было рекомендовано наблюдение педиатра, невролога, оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга, нейрохирурга в поликлинике и специализированных учреждениях по месту жительства.

Клинический случай 2. Девочка Б. в возрасте 2 сут жизни госпитализирована в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» с предварительным диагнозом: синдром Крузона для дообследования и лечения.

Ребенок от матери с отягощенным соматическим анамнезом (хронический пиелонефрит). Данная беременность вторая. В I триместре протекала с острой респираторной вирусной инфекцией без подъема температуры тела. На сроке гестации 28 нед диагностирован врожденный порок развития плода — краниосиностоз. Ребенок от вторых своевременных самопроизвольных родов на 39-й неделе гестации в заднем виде затылочного предлежания. Масса тела новорожденного 3200 г, длина 52 см, окружность головы 35 см, окружность груди 32 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Физическое развитие соответствовало 50-му перцентилю таблицы INTERGROWTH-21st. При рождении имелись нарастающие признаки дыхательных расстройств в виде втяжения уступчивых мест грудной клетки и стридорозного дыхания. Носовое дыхание было затруднено. В связи с несостоятельностью внешнего дыхания осуществлены интубация трахеи и перевод ребенка на принудительную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в триггерных режимах. При ультразвуковом исследовании подтверждено наличие синостоза коронарных и ламбдовидных швов (acroцефалия). Согласно семейному анамнезу синдромальных краниосиностозов не встречалось.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям общее состояние пациента оценивалось как тяжелое. Определялись неврологические признаки синдрома угнетения (реакция на осмотр минимальной двигательной активацией). Наблюдалась дистония мышечного тонуса: его повышение в разгибателях верхних конечностей и ослабление в нижних. На болевые раздражители реакция хаотичная. Фиксация взора отсутствовала. Отмечалось нарушение глотания. Аускультативно выслушивалось небольшое количество проводных влажных хрипов на фоне продолжающейся аппаратной ИВЛ. Отмечались множественные врожденные пороки развития: башенная форма черепа с вытянутой лобно-теменной частью, короткая шея, гипертелоризм, экзофтальм, низкорасположенные ушные раковины, врожденная узость носовых ходов с подозрением на атрезию хоан

(частичная односторонняя атрезия хоан, не требующая хирургической коррекции), гипоплазия средней части лица, короткая широкая спинка носа с утолщенными ноздрями и расширенным основанием носа, anomальная дерматоглифика. По данным нейросонографии отмечалась выраженная дилатация передних рогов боковых желудочков. Диагностировано сопутствующее органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора.

Ввиду наличия врожденного краниосиностоза с формированием деформации черепа и развитием относительного дефицита внутричерепного пространства в плановом порядке было проведено черепно-лицевое оперативное пособие, направленное на поэтапное устранение врожденной деформации черепа. Проведены двусторонняя линейная краниотомия, теменно-затылочная краниоэктомия. По данным повторной нейросонографии, после оперативного лечения отмечалась дилатация передних рогов боковых желудочков с положительной динамикой (в сравнении с предоперационным исследованием), также визуализированы гигромы теменных областей, больше выраженные справа.

Синдромальный характер краниосиностоза подтвердило проведенное в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» молекулярно-генетическое исследование: в 9-м экзоне гена *FGFR3* обнаружена патогенная мутация с. 1172C>A, р. Ala391Glu.

На основании физикального осмотра, инструментальных и молекулярно-генетических исследований сформировано заключение: множественные пороки

развития, синдром Крузона с черным акантозом, множественный краниосиносто́з, врожденная компенсированная гидроцефалия, anomальная дерматоглифика. В результате операции был удален синустозированный сагиттальный шов черепа, выполнена краниопластика, была устранена компрессия головного мозга, созданы условия для дальнейшего свободного роста и развития головного мозга (см. рисунок). Умеренные субдуральные гигромы с двух сторон носили компенсаторный характер, были транзиторными в результате увеличения объема черепа. На данном этапе нейрохирургическое лечение завершено. На момент выписки у ребенка в возрасте 2 мес в неврологическом статусе в динамике отмечалось нарастание общей двигательной и эмоциональной активности, улучшение мышечного тонуса, увеличение периода бодрствования, сохранялись признаки синдрома вегетативной дисфункции смешанного генеза, мышечная дистония, гипорефлексия.

Рекомендовано наблюдение педиатра, невролога, оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга, нейрохирурга в поликлинике и специализированных учреждениях по месту жительства. Среди рекомендаций оценка увеличения окружности головы и нейросонография в динамике с целью своевременного обнаружения признаков нарастающей гидроцефалии.

Обсуждение

Краниосиносто́зы — обширная группа патологии преждевременного сращения черепных швов. Синдром Крузона — лишь одна из синдромальных



Рисунок. Фенотип ребенка Б. с синдромом Крузона с черным акантозом в 1,5 мес жизни до операции (а) после операции (б).
Figure. Phenotype of a babies B. with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans in 1.5 months of life before surgery (a) and after surgery (б).

Информированное согласие.

Авторы получили информированные согласия законных представителей пациентов на опубликование информации о них в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Фотографии проведены и опубликованы с разрешения родителей.

Informed consent.

The authors have received informed consent from the legal representatives of patients to publish information about them in a medical publication, copies of which are in the editorial office.

наследственных форм. Важны как ранняя диагностика, так и правильный подход в дифференциальной диагностике при данном заболевании. В табл. 1 и 2 приведены основные дифференциально-диагностические особенности наблюдаемых детей, сходства и отличия от данных, приведенных в мировой научной литературе.

При постановке диагноза «синдром Крузона» семейный анамнез — первый пункт, на который лечащий врач должен обратить внимание [2]. Это обусловлено аутосомно-доминантной моделью наследования данного синдрома. Оценка синдрома Крузона относительно проста при наличии подобной патологии в родословной, поскольку характерные результаты физикального обследования подтверждают диагноз [2]. У представленных нами пациентов данные о семейном наследовании данного синдрома отсутствуют.

Вторым шагом в оценке пациентов с аномальной формой черепа является клиническое обследование, при котором могут быть диагностированы почти все формы краниосиностозов [2]. У пациентки А., 7 лет, имелась классическая симптоматическая картина синдрома Крузона: нарушение конфигурации черепа, экзофтальм, нарушение форм и размеров правой глазницы, затруднение носового дыхания за счет искривления носовой перегородки. По данным литературы изменение формы черепа чаще развивается по типу брахицефалии, однако у пациентки А. диагностирован более редкий вариант лобной правой плагиоцефалии за счет преждевременного сращения левого коронарного шва [9, 20]. У ребенка Б., 1,5 мес, помимо классических «лицевых» аномалий и дыхательных нарушений, имелась аномальная дерматоглифика пальцев, что соответствует характерным проявлениям синдрома Крузона с черным акантозом.

Таблица 1. Сравнительная характеристика генетических и фенотипических характеристик ребенка А., имеющего синдром Крузона, с данными научной литературы [1, 5–8, 16, 20]

Table 1. Comparative characteristics of the genetic and phenotypic characteristics of child A. having Crouzon syndrome with the data of scientific literature [1, 5–8, 16, 20]

Данные анализа литературы	Ребенок А.
Сходства	
Наличие аутосомно-доминантной мутации в гене <i>FGFR-2</i>	
«Крузоноидное лицо» — гипертелоризм, экзофтальм, уплощенный лоб, крючковатый нос и гипоплазия верхней челюсти	
Нормальное развитие конечностей	
Отсутствие кожных проявлений	
Различия	
Изменение формы черепа по типу брахицефалии	Лобная плагиоцефалия справа
Обструкция верхних дыхательных путей вследствие гипоплазии верхней челюсти и атрезии хоан	Затруднение носового дыхания за счет искривления носовой перегородки
Наличие неврологической дисфункции	Отсутствие неврологической дисфункции

Таблица 2. Сравнительная характеристика генетических и фенотипических характеристик ребенка Б., имеющего синдром Крузона с черным акантозом, с данными научной литературы [1, 5–8, 16, 20]

Table 2. Comparative characteristics of the genetic and phenotypic characteristics of child B. having Crouzon syndrome with black acanthosis [1, 5–8, 16, 20]

Данные анализа литературы	Ребенок Б.
Сходства	
Наличие аутосомно-доминантной мутации в гене <i>FGFR3</i>	
«Крузоноидное лицо» — гипертелоризм, экзофтальм, гипоплазия верхней челюсти	
Обструкция верхних дыхательных путей вследствие гипоплазии верхней челюсти с частичной односторонней атрезией хоан, не требующей хирургической коррекции	
Наличие неврологической дисфункции	
Нормальное развитие конечностей	
Различия	
Изменение формы черепа по типу брахицефалии	Акроцефалия (аномальная вытянутая башнеобразная форма черепа)
Наличие кожного проявления — acanthosis nigricans	Отсутствие acanthosis nigricans. Наличие аномальной дерматоглифики

зом [7]. Однако при этом наблюдается полное отсутствие основного кожного проявления — *acanthosis nigricans*, что затрудняет точную постановку предварительного диагноза.

Важнейшее звено в диагностике — молекулярно-генетическое тестирование, направленное на выявление патогенных мутаций (в данном случае в генах *FGFR2* и *FGFR3*). *FGFR* относится к группе трансмембранных белковых рецепторов фактора роста фибробластов, ответственных за их дифференцировку во время эмбриологического развития [21, 22]. Мутации в генах *FGFR2* и *FGFR3* приводят к запуску целого каскада передачи сигналов, усилению функции остеобластов и последующему ускорению их дифференцировки [23]. Именно этот процесс расценивается как ведущий фактор, участвующий в преждевременном сращении швов. По данным молекулярно-генетического исследования у пациентки А. в 9-м экзоне гена *FGFR-2* обнаружена патогенная мутация в гетерозиготном состоянии, что соответствует классическому синдрому Крузона, а у пациентки Б. — патогенная мутация в 9-м экзоне гена *FGFR-3*, что соответствует синдрому Крузона с черным акантозом. Помимо данных, характеризующих синдром Крузона, в научной медицинской литературе появились данные о генно-инженерных препаратах, ингибирующих эффект мутации в системе гена *FGFR*. Но, к сожалению, препараты тирозинкиназы пока протестированы только на животных [24].

Важно отметить необходимость использования инструментальных методов исследования при постановке диагноза. В специализированных учреждениях могут быть использованы пренатальное генетическое тестирование и углубленное ультразвуковое исследование плода в целях выявления краниосиностоза. Кроме того, для пренатальной диагностики могут быть выполнены амниоцентез и забор ворсинок хориона [20]. Следует подчеркнуть, что при наличии высокого риска передачи синдрома Крузона потомству (болен один из родителей) имеется возможность использования вспомогательных репродуктивных технологий с генетическим тестированием на самых ранних стадиях развития эмбриона. В таком случае исчезнет необходимость решения сложного вопроса о прерывании беременности (при поражении плода) и хирургическом лечении при пролонгировании беременности. В случае пролонгирования беременности с помощью ультразвукового исследования можно визуализировать характерную дисморфологию голени и сделать вывод о наличии преждевременного сращения швов [19]. Ультразвуковые признаки краниосиностоза следующие: 1) потеря гипозоженной волокнистой щели между гиперзоженными пластинками тела; 2) неправильный, утолщенный внутренний шовный край; 3) потеря скошенного края; 4) асимметричные

роднички [9]. Увеличение ширины черепных швов может свидетельствовать о возможном повышении внутричерепного давления — основном осложнении краниосиностоза [9].

У пациентки Б. в III триместре при гестационном возрасте 28 нед при ультразвуковом исследовании диагностирован краниосиносто́з и после рождения тем же методом подтверждено наличие синосто́за коронарных и ламбовидных швов. У пациентки А. в диагностике синдрома Крузона была применена компьютерная томография, по результату которой подтверждена правосторонняя лобная синосто́зная плагиоцефалия. Диагностическая визуализация необходима для установления сросшегося шва и оценки сопутствующих деформаций черепа, внутричерепной патологии и других осложнений. Преждевременно сросшийся шов на обычной рентгенографии черепа или при компьютерной томографии визуализируется как периостальный склероз, линейность, уменьшенная зубчатость, костные перемычки или полное отсутствие шва. В тяжелых случаях наблюдаются вторичные признаки повышенного внутричерепного давления, например так называемый медный оттенок — результат множественной рентгенопросветности костей черепа [9].

При синдроме Крузона, как и при всех краниосиносто́зах, развиваются психомоторные нарушения. Но их частота при синдроме Крузона колеблется от 35 до 50% и они имеют сравнительно более благоприятные исходы [25]. В клиническом случае №1 при наличии классической клинической симптоматики нейропсихические нарушения у ребенка не выявлены. В клиническом случае №2 к моменту операции у пациента была констатирована выраженная неврологическая симптоматика (оглушенное сознание, дистония мышечного тонуса, нарушение глотания, гидроцефалия с расширением передних рогов боковых желудочков).

Ранняя хирургическая коррекция дефектов на первом году жизни (что и было сделано в клиническом случае №2), как правило, сводит к минимуму когнитивные нарушения, позволяет предотвратить обструкцию дыхательных путей, нарушение зрения и приводит к хорошим прогностическим результатам [2]. В клиническом случае №1 иллюстрируется классический поэтапный подход к хирургическому лечению краниосиносто́зов. Большинство черепно-лицевых хирургов в настоящее время считают, что одношовный краниосиносто́з может быть устранен только одной операцией, в то время как при краниосиносто́зах с несколькими швами требуется поэтапный подход, чтобы в процессе коррекции соответствовать темпам роста лицевого черепа. Если скорректировать аномалии развития свода, то в дальнейшем у пациентов с синдромом Крузона будут нормально развиваться когнитивные функции, зрение и слух [2, 16].

Заключение

Синдром Крузона — наследственная патология, требующая врачебной настороженности с антенатального периода развития ребенка. Нередко заболевание манифестирует в неонатальном периоде. Имеются случаи более поздней диагностики. Раннее начало более характерно для тяжелых форм краниосиностозов. Положительный семейный анамнез помогает постановке диагноза. Однако заболевание нередко развивается в результате мутаций *de novo*, и ребенок с синдромом Крузона может быть первым и единственным в семье при здоровых родителях, братьях и сестрах.

Не всегда заболевание протекает только с классическими симптомами. При синдроме Крузона, наряду с брахицефалией, могут выявляться и другие варианты деформаций черепа, а при синдроме Крузона с черным акантозом кожные проявления могут проявляться только в виде нарушений дерматоглифики. Наличие характерных черепных патологий, наряду с другими врожденными пороками развития и/или стигмами дизэмбриогенеза, служит

показанием к молекулярно-генетическому исследованию. Психомоторное развитие ребенка зависит от характера костно-шовных аномалий, степени поражений головного мозга в результате повышенного внутричерепного давления за счет раннего сращения черепных костей. При этом чем раньше манифестирует заболевание, тем выше возможность последующих нарушений нейропсихического развития, более выраженных при синдроме Крузона с черным акантозом.

При современном комплексном подходе к антенатальной диагностике возможно наиболее раннее выявление синдрома Крузона. При наличии высокого риска передачи синдрома Крузона потомству использование вспомогательных репродуктивных технологий с генетическим тестированием на самых ранних стадиях развития эмбриона поможет решать вопрос о пролонгировании беременности. В случае пролонгирования беременности для коррекции дефектов костей и швов черепа в дальнейшем, по всей вероятности, будут внедрены методы фетальной нейрохирургии, но будущее за ингибиторами тирозинкиназы при мутациях, связанных с *FGFR*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Sawh-Martinez R., Steinbacher D.M.* Syndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg* 2019; 46(2): 141–155. DOI: 10.1016/j.cps.2018.11.009
2. *Conrady C.D., Patel B.C.* Crouzon Syndrome. *StatPearls Publishing*; 2023 Aug; PMID: 30085540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518998/> / Ссылка активна на 12.12.2023.
3. *Кулаков А.А.* Челюстно-лицевая хирургия. Под ред. А.А. Кулакова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 692 с. [*Kulakov A.A.* Maxillofacial surgery. Ed. A.A. Kulakov. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 692 p. (in Russ.)]
4. *Cunningham M.L., Seto M.L., Ratisoontorn C., Heike C.L., Hing A.V.* Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod Craniofac Res* 2007; 10(2): 67–81. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2007.00389.x
5. *Pal U.S., Gupta C., Chellappa A.A.* Crouzon syndrome with primary optic nerve atrophy and normal brain functions: A case report. *J Oral Biol Craniofac Res* 2012; 2(2): 116–118. DOI: 10.1016/j.jobcr.2012.03.011
6. *Reardon W., Winter R.M., Rutland P., Pulleyn L.J., Jones B.M., Malcolm S.* Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1994; 8(1): 98–103.
7. *Di Rocco F., Collet C., Legeai-Mallet L., Arnaud E., Le Merrier M., Hadj-Rabia S., Renier D.* Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: a case-based update. *Childs Nerv Syst* 2011; 27(3): 349–354. DOI: 10.1007/s00381-010-1347-z
8. *Mathijssen I.M.* Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015; 26(6): 1735–1807. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002016
9. *Kim H.J., Roh H.G., Lee I.W.* Craniosynostosis: Updates in Radiologic Diagnosis. *J Korean Neurosurg Soc* 2016; 59(3): 219–226. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.3.219
10. *Ciurea AV, Toader C.* Genetics of craniosynostosis: review of the literature. *J Med Life* 2009; 2(1): 5–17.
11. *Vargervik K., Rubin M.S., Grayson B.H., Figueroa A.A., Kreiborg S., Shirley J.C. et al.* Parameters of care for craniosynostosis: dental and orthodontic perspectives. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012; 141(4 Suppl): S68–73. DOI: 10.1016/j.ajodo.2011.12.013
12. *Raybaud C., Di Rocco C.* Brain malformation in syndromic craniosynostoses, a primary disorder of white matter: a review. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(12): 1379–1388. DOI: 10.1007/s00381-007-0474-7
13. *Conrady C.D., Patel B.C., Sharma S.* Apert Syndrome. *StatPearls Publishing*; 2023 Jan; PMID: 30085535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085535/> / Ссылка активна на 12.12.2023.
14. *Wilkie A.O., Slaney S.F., Oldridge M., Poole M.D., Ashworth G.J., Hockley A.D. et al.* Apert syndrome results from localized mutations of *FGFR2* and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995; 9(2): 165–172.
15. *Fearon J.A.* Treatment of the hands and feet in Apert syndrome: an evolution in management. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112(1): 1–12. DOI: 10.1097/01.PRS.0000065908.60382.17
16. *Betances E.M., Mendez M.D., Das J.* Craniosynostosis. *StatPearls Publishing* 2023; PMID: 31335086. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335086/> / Ссылка активна на 12.12.2023.
17. *Kalathia M.B., Parikh Y.N., Dhami M.D., Hapani P.T.* Pfeiffer syndrome. *J Pediatr Neurosci* 2014; 9(1): 85–86. DOI: 10.4103/1817-1745.131499
18. Клинические рекомендации ассоциации генетиков и неврологов 2017 «Диагностика и лечение синдрома Пфайффера». [Clinical guidelines «Diagnostics and treatment of Pfeiffer syndrome» — Association of Genetics and Neurologists 2017. (in Russ.)] <https://med-gen.ru/docs/pfayfer.pdf> / Ссылка активна на 12.12.2023.
19. *Taylor J.A., Bartlett S.P.* What's New in Syndromic Craniosynostosis Surgery? *Plast Reconstr Surg* 2017; 140(1): 82e–93e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003524

20. Azoury S.C., Reddy S., Shukla V., Deng C.X. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *Int J Biol Sci* 2017; 13(12): 1479–1488. DOI: 10.7150/ijbs.22373
21. Gaul-Neumann L.M., Klopocki E., Adolphs N., Mensah M.A., Kress W. Mutation c.943G>T (p.Ala315Ser) in FGFR2 Causing a Mild Phenotype of Crouzon Craniofacial Dysostosis in a Three-Generation Family. *Mol Syndromol* 2017; 8(2): 93–97. DOI: 10.1159/000455028
22. Kutkowska-Kaźmierczak A., Gos M., Obersztyn E. Craniosynostosis as a clinical and diagnostic problem: molecular pathology and genetic counseling. *J Appl Genet* 2018; 59(2): 133–147. DOI: 10.1007/s13353–017–0423–4
23. Snyder-Warwick A.K., Perlyn C.A., Pan J., Yu K., Zhang L., Ornitz D.M. Analysis of a gain-of-function FGFR2 Crouzon mutation provides evidence of loss of function activity in the etiology of cleft palate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(6): 2515–20. DOI: 10.1073/pnas.0913985107
24. Carter E.P., Fearon A.E., Grose R.P. Careless talk costs lives: fibroblast growth factor receptor signalling and the consequences of pathway malfunction. *Trends Cell Biol* 2015; 25(4): 221–233. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.003
25. Kapp-Simon K.A., Speltz M.L., Cunningham M.L., Patel P.K., Tomita T. Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(3): 269–281. DOI: 10.1007/s00381–006–0251-z

Поступила: 20.12.23

Received on: 2023.12.20

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.

Клинико-рентгенологические характеристики двух пациентов с остеодиспластической геродермией, обусловленной новыми нуклеотидными вариантами в гене *GORAB*

Е.С. Меркурьева¹, Т.В. Маркова¹, В.М. Кенис², А.Н. Семьякина³, Е.А. Николаева^{3, 4},
С.В. Боченков³, А.С. Кучина¹, О.П. Рыжкова¹, Н.А. Дорошук⁵, Е.Л. Дадали¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера», Санкт-Петербург, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Институт непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁵ООО «Эвоген», Москва, Россия

Clinico-radiological characteristics of two patients with geroderma osteodysplasticum caused by new nucleotide variants in the *GORAB* gene

E.S. Merkuryeva¹, T.V. Markova¹, V.M. Kenis², A.N. Semyachkina³, E.A. Nikolaeva^{3, 4},
S.V. Bochenkov³, A.S. Kuchina¹, O.P. Ryzhkova¹, N.A. Doroshchuk⁵, E.L. Dadali¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Institute of Continuing Education and Professional Development Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Medicogenetic laboratory Evogen, Moscow, Russia

Остеодиспластическая геродермия (ОММ #231070) представляет собой редкое наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, характеризующееся врожденной морщинистой кожей на тыльной поверхности конечностей и животе; выраженным остеопорозом в детском возрасте. К возникновению заболевания приводят патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *GORAB*, кодирующем белок GORAB, который локализуется в аппарате Гольджи и играет важную роль для транспорта везикул в комплексе Гольджи. Настоящее сообщение — первое о двух пациентах с данным заболеванием в России. Представлено подробное описание клинико-рентгенологических и генетических характеристик у данных пациентов с новыми нуклеотидными вариантами в гене *GORAB* в компаунд-гетерозиготном состоянии: с. 170C>G (p.Ser57Ter) и с.790G>C (p.Ala264Pro); с.295C>T (p.Gln99Ter) и гетерозиготной делецией на хромосоме 1 (chr1:g.170531967–170539494del), затрагивающей 1-й и 2-й экзоны гена. Основными клиническими проявлениями синдрома были врожденная морщинистая кожа, обвисшие щеки, гипоплазия скул, прогнатизм, мышечная гипотония и гипермобильность суставов. Рентгенологические признаки включали врожденный двусторонний вывих бедра, компрессионные переломы тел позвонков и нарушение непрерывности эпифизарной пластинки роста дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости по типу вставки. Редкость синдрома, а также сходство клинических проявлений с гетерогенной группой наследственных заболеваний, сопровождающихся снижением эластичности кожи, приводят к поздней постановке правильного диагноза. Это обуславливает необходимость описания клинико-генетических характеристик заболевания, изучения динамики формирования его фенотипических проявлений и способов молекулярно-генетической диагностики.

Ключевые слова: дети, остеодиспластическая геродермия, морщинистая кожа, низкая минеральная плотность костной ткани, ген *GORAB*.

Для цитирования: Меркурьева Е.С., Маркова Т.В., Кенис В.М., Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Боченков С.В., Кучина А.С., Рыжкова О.П., Дорошук Н.А., Дадали Е.Л. Клинико-рентгенологические характеристики двух пациентов с остеодиспластической геродермией, обусловленной новыми нуклеотидными вариантами в гене *GORAB*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 86–93. DOI: 10.21508/1027-4065-69-1-86-93

Geroderma osteodysplasticum (OMM #231070) is a rare autosomal recessive disorder characterized by congenital wrinkled skin on the dorsal surface of the limbs and abdomen; marked osteoporosis in childhood. Pathogenic variants of the nucleotide sequence in the *GORAB* gene, which encodes the GORAB protein located in the Golgi apparatus and plays a crucial role in vesicle transport in the Golgi complex, lead to the disease. This is the first report of 2 patients with this disease in Russia. A detailed description of the clinical-radiological and genetic characteristics of these patients with new nucleotide variants in the *GORAB* gene in a compound heterozygous state is presented: c.170C>G (p.Ser57Ter) and c.790G>C (p.Ala264Pro); c.295C>T (p.Gln99Ter) and heterozygous deletion on chromosome 1 (chr1:g.170531967–170539494del), affecting exons 1 and 2 of the gene. The main clinical manifestations of the syndrome were congenital wrinkled skin, sagging cheeks, hypoplasia of the cheekbones, prognathism, muscle hypotonia and joint hypermobility. Radiological signs included congenital bilateral dislocation of the hip, compression fractures of the vertebral bodies, and disruption of the continuity of the growth plate of the distal femur and proximal tibia, referred to as “insertion.” The rarity of the syndrome, as well as the similarity of clinical manifestations with a heterogeneous group of hereditary diseases accompanied by decreased skin elasticity, leads to a late correct diagnosis. This necessitates the description of the clinical-genetic characteristics of the disease, the study of the dynamics of the formation of its phenotypic manifestations, and the methods of molecular-genetic diagnostics.

Key words: children, geroderma osteodysplasticum, wrinkled skin, low bone mineral density, GORAB gene.

For citation: Merkur'yeva E.S., Markova T.V., Kenis V. M., Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Kuchina A.S., Ryzhkova O.P., Doroshchuk N.A., Dadali E.L. Clinico-radiological characteristics of two patients with osteoplastic geroderma caused by new nucleotide variants in the GORAB gene. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2024; 69:(1): 87–93 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-69-1-86-93

Остеодиспластическая геродермия (МКБ — 10 — Q82.8; OMIM #231070) — чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание соединительной ткани, распространенность которого во всем мире составляет менее 1:1 млн [1]. Характерными симптомами заболевания служат врожденная морщинистая кожа на тыльной поверхности рук и ног, а также животе, которая обычно собирается в складки в положении сидя; выраженный остеопороз, который часто приводит к компрессионным переломам тел позвонков и спонтанным переломам трубчатых костей. У пациентов с остеодиспластической геродермией наблюдаются краниофациальные аномалии, включающие опущенные веки, провисающие щеки, большие деформированные уши, нижнечелюстной прогнатизм и гипоплазию верхней челюсти, отсутствие или гипоплазию уздечки языка на нижней челюсти. Эти изменения в совокупности с вялой

морщинистой кожей придают пациентам прогероидный вид [2, 3]. Клинические проявления заболевания впервые описаны F. Vamatter и соавт. [4] в 1950 году у 5 членов швейцарской семьи. В последующие годы ряд авторов также наблюдали пациентов со сходной симптоматикой [2, 5–7]. К настоящему времени в литературе описаны 60 пациентов с остеодиспластической геродермией, у отдельных из них, помимо характерных симптомов, отмечались также задержка роста, мышечная гипотония, гипермобильность суставов и врожденный вывих бедра [8].

В 2008 г. H. Hennies и соавт. [9] показали, что за возникновение заболевания отвечает ген *GORAB* (также известный как *SCYL1BP1*), локализованный на хромосоме 1q24.2 человека и состоящий из 5 экзонов. Ген кодирует мембранный белок GORAB (голген), связанный с медиальным и транс-компартаментами аппарата Гольджи, где он предположительно регулирует транспортные процессы. *GORAB* высоко экспрессируется в остеобластах и фибробластах, что обуславливает специфическое поражение кожи и скелета у пациентов [9]. Однако патофизиологические механизмы заболевания изучены недостаточно. Вместе с тем понимание патогенеза может совершенствовать наши представления о возрастных изменениях, происходящих в коже и костях, и способствовать разработке способов коррекции возможной патологии, в том числе остеопороза. Определенную роль в изучении звеньев патогенеза может играть анализ клинико-генетических корреляций у пациентов с вновь выявленными вариантами в гене *GORAB*, нарушающими функционирование белка в результате специфических аминокислотных замен. Кроме того, в связи с редкостью заболевания его клинические проявления недостаточно хорошо известны клиницистам, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к раннему развитию осложнений.

Цель исследования: представление клинических и рентгенологических характеристик двух пациентов мужского пола с остеодиспластической геродермией, обусловленной вновь выявленными вариантами в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *GORAB*.

Материал и методы

Материал исследования составили данные комплексного обследования двух пациентов с типичными клинико-рентгенологическими проявлениями остеодиспластической геродермии.

Для уточнения диагноза у пациента использовался комплекс методов обследования: генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенография позво-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Меркурьева Елена Сергеевна — врач-генетик, асп. Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-6902-253X
e-mail: elena.merkureva@gmail.com

Маркова Татьяна Владимировна — д.м.н., вед. науч. сотр., врач-генетик Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-2672-6294

Кучина Анна Сергеевна — врач-генетик Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-3153-7041

Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., зав. Центром коллективного пользования, ст. науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0003-1285-9093,

Дадали Елена Леонидовна — д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отделом Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-5602-2805

115522 Москва, ул. Москоречье, д. 1

Кенис Владимир Маркович — д.м.н., проф., зам. дир. Национального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7651-8485; 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68

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

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл. науч. сотр. отделения клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7291-5459

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Дорошук Наталья Александровна — к.м.н., рук. направления по орфанным заболеваниям ООО «Эвоген», ORCID: 0000-0003-2258-6463

115162 Москва, ул. Лестева, д. 18

ночника, тазобедренных суставов и трубчатых костей конечностей, полное секвенирование генома, прямое автоматическое секвенирование по Сенгеру.

Валидацию выявленных вариантов у пробандов, генотипирование сибсов и родителей проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3100 (Applied Biosystems, США). Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков гена *GORAB* NM_152281.3.

У родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

Пациент 1 — мальчик, обследованный в Медико-генетическом научном центре им. академика Н.П. Бочкова в возрасте 3 лет 8 мес по поводу жалоб родителей на морщинистую кожу с рождения. При анализе родословной установлено, что родители мальчика русские по национальности, здоровы и не состоят в кровном родстве. В семье есть еще здоровая дочь 9 лет.

Пробанд родился от второй беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени, и вторых оперативных родов путем кесарева сечения в 32 нед в виду преждевременного излития околоплодных вод. Отмечалось ножное предлежание плода. Длина тела при рождении 43 см, масса тела 1870 г, окружность головы 31 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов (респираторный дистресс-синдром новорожденного). После рождения переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где диагностирована врожденная пневмония, церебральная ишемия 2-й степени, синдром угнетения ЦНС. Раннее моторное развитие ребенка протекало с задержкой (голову начал удерживать с 4 мес, сидеть с 1 года 8 мес, самостоятельно ходить с 3 лет). Первые слова начал говорить в 1,5 года, фразовая речь — с 2 лет. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов, выполненное в возрасте 3 мес жизни, позволило обнаружить двусторонний вывих бедра. В 12 мес в Национальном медицинском исследовательском центре детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера проведена операция — открытое вправление бедра по Ludloff с двух сторон. При обследовании у невролога, ортопеда и генетика исключалась спинальная мышечная атрофия. Кроме того, предполагалась наследственная дисплазия соединительной ткани — синдром Элерса—Данло или Cutis laxa. В 3 года 6 мес у ребенка произошел первый перелом левой плечевой кости при минимальной травме.

При осмотре (рис. 1) рост пациента составлял 98 см (−0,39 SD), масса тела 13 кг (−1,89 SD), окружность головы 50,5 см (0,32 SD). Телосложение астеническое,

подкожный жировой слой резко истончен на всем теле, практически отсутствует на конечностях. Обращала внимание тонкая, дряблая кожа с просвечивающей венозной сетью, гиперрастяжимая, эластичность и тургор снижены. Выражена складчатость кожи, особенно на тыльной поверхности кистей и стоп, в области живота в положении сидя. Увеличено количество белых линий на ладонях и подошвах. Череп брахицефальной формы, широкий выступающий лоб. Лицо ребенка имело «старческий вид»: обвисшие щеки, гипоплазия скуловых костей, прогнатизм нижней челюсти, опущенная нижняя губа, большие низко посаженные уши с большой мочкой. С двух сторон наблюдалась косая борозда, идущая от латерального края надглазничного гребня до линии роста волос сверху латерально и до наружного угла глазницы снизу медиально, что приводило к впечатлению полноты в латеральной части верхнего века. Отмечалась гипоплазия уздечки языка на нижней челюсти. Мышечная система развита крайне слабо, резко снижена мышечная сила. Выражена гипермобильность суставов — 9 баллов по шкале Beighton, плоскостопие.

Рентгенологическое исследование груднопоясничного отдела позвоночника, выполненное в возрасте 3 лет 8 мес, констатировало снижение высоты и деформацию тел позвонков по типу рыбьих в грудном отделе, двояковогнутую форму тел позвонков в поясничном отделе; диффузное разряжение костного рисунка позвонков (рис. 2). На рентгенограмме коленных суставов в прямой проекции обращало внимание нарушение непрерывности эпифизарной пластинки роста дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости по типу вставки — прямоугольное углубление, выступающее в сторону эпифиза. Отмечена дезорганизация архитектоники силовых линий, снижение минеральной плотности костной ткани (рис. 3).

Показатели клинических анализов крови и мочи соответствовали норме. В биохимическом анализе крови уровень общего кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона, витамина 25(OH), щелочной фосфатазы — без отклонений от возрастной нормы.

На основании клинико-рентгенологических данных предположено наличие у пробанда остеодиспластической геродермии. Диагноз был подтвержден при полногеномном секвенировании, в результате которого выявлены не описанные ранее варианты нуклеотидной последовательности в гене *GORAB* в компунд-гетерозиготном состоянии: с. 170C>G (p.Ser57Ter) и с.790G>C (p.Ala264Pro). Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру подтверждено наличие этих вариантов у ребенка, а также показано, что нонсенс-вариант (p.Ser57Ter) унаследован от отца, а миссенс-замена (p.Ala264Pro) — от матери, что подтверждает аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания.

Пациент 2 — мальчик, который проходил обследование в отделении врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева в возрасте 8 лет 10 мес. Родители предъявляли жалобы на морщинистую кожу, боли в разных отделах позвоночника, деформацию грудной клетки. При анализе родословной установлено, что родители мальчика, русские по национальности, здоровы и не состоят в кровном родстве. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 8, 26, 30, 33, 35-й неделях, от первых срочных родов. Длина тела при рождении 52 см, масса тела 3750 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее моторное развитие ребенка протекало с задержкой (голову начал удерживать с 4 мес, сидеть с 1 года 7 мес, самостоятельно ходить с 2 лет 2 мес). Первые слова появились в 2 года, а фразовая речь с 2,5 года. С рождения у ребенка отмечалась мышечная кривошея слева. Наблюдался у ортопеда по месту жительства в связи с врожденным вывихом бедра с двух сторон, подвывихом лучезапястных суставов, подвывихом надколенника с двух сторон, пяточно-вальгусной деформацией стоп. В возрасте 4 лет в связи с болями в поясничной области ребенку проведено рентгенологическое исследование позвоночника, при котором обнаружены практически тотальная платиспондилия, диффузное разряжение костного рисунка позвонков, неравномерное расширение межпозвон-

ковых пространств, снижение высоты тел позвонков Th_{VII} , Th_{VIII} и Th_{IX} с пролабированием замыкательных пластинок (компрессионные переломы).

При поступлении в отделение состояние ребенка было средней тяжести по совокупности клинических симптомов основного заболевания. Показатели физического развития гармоничны: рост 138,5 см (1,14 SD), масса тела 31 кг (0,61 SD), окружность головы 53 см (0,36 SD). Обращали внимание особенности фенотипа (рис. 4): широкий лоб, глубоко посаженные глаза, прогероидные черты лица, обвисшие щеки, гипоплазия скуловых костей, высокое небо, большие низко посаженные уши, поперечная складка подбородка. Кожа дряблая, гиперрастяжимая. Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус мышц снижен. Гипермобильность суставов по шкале Beighton 7 баллов. Воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз грудопоясничного отдела позвоночника I степени, варусная деформация нижних конечностей, плоско-эквинусно-вальгусная установка стоп.

По данным рентгеновской остеоденситометрии, выполненной в поясничном отделе позвоночника, минеральная плотность костной ткани в пределах возрастной нормы ($0,682 \text{ г/см}^2$, Z-критерий: $-0,3 \text{ SD}$). При магнитно-резонансной томографии зарегистрировано изменение формы тел позвонков по типу псевдобабочковидных за счет компрес-



Рис. 1. Внешний вид пациента 1 в возрасте 3 года 8 мес. Объяснения в тексте.

Fig. 1. Appearance of Patient 1 at the age of 3 years and 8 months. Explanation in the text.

сии центральных отделов тел позвонков (см. рис. 2). Относительное увеличение межпозвоночных дисков, общее снижение высоты тел позвонков на вершине грудного кифоза. Умеренное повышение МР-сигнала в режиме T2 (предположительно хроническая компрессия костной ткани, перестройка костной ткани).

В клинических анализах крови и мочи патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови уровни общего кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона, витамина 25(OH), щелочной фосфатазы соответствовали возрастной норме.

Данные анамнеза и совокупность клинико-рентгенологических признаков свидетельствовали о наличии у пробанда 2 остеодиспластической геродермии. Верифицировать окончательный диагноз позволило проведение ребенку полногеномного секвенирования, в результате которого выявлены не описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности в гене *GORAB* в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.295С>Т (р.Gln99Ter) и гетерозиготная делеция на хромосоме 1 (chr1:g.170531967–170539494del),

затрагивающая 1-й и 2-й экзоны гена *GORAB*. Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру подтверждено наличие варианта с.295С>Т (р.Gln99Ter) у ребенка, а также показано, что он унаследован от отца. Планируется подтверждение выявленной делеции у матери.

Обсуждение

Остеодиспластическая геродермия — аутомно-рецессивно наследуемое, чрезвычайно редкое прогероидное заболевание, ассоциированное с поражением кожи и ранним началом тяжелого остеопороза [2, 3]. В классификационной структуре скелетных дисплазий остеодиспластическая геродермия отнесена к группе заболеваний, проявляющихся снижением минеральной плотности и хрупкости костей, вместе с несовершенным остеогенезом [10].

К настоящему времени в гене *GORAB* выявлено 17 патогенных вариантов, ответственных за возникновение этого заболевания. Основное их количество приводило к образованию терминирующего кодона

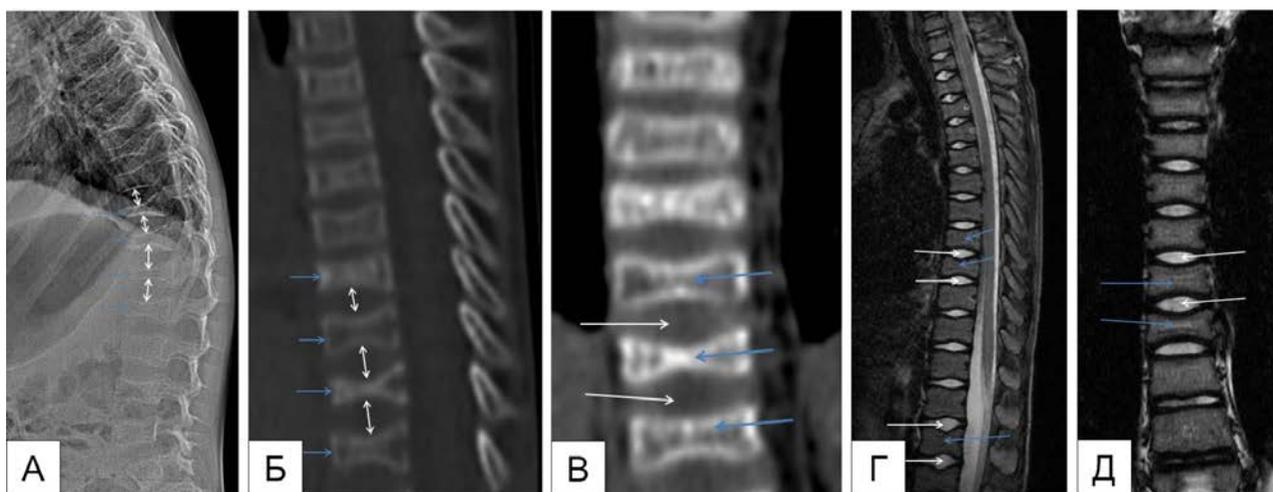


Рис. 2. Результаты обследования пациентов 1 и 2 (лучевая диагностика).

А — рентгенограмма грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции пациента 1: усиление грудного кифоза и каудальное смещение его вершины, снижение высоты тел позвонков преимущественно в передних отделах (синие стрелки), относительное увеличение высоты межпозвоночных дисков (белые стрелки), двояковогнутая форма тел позвонков в поясничном отделе, снижение минеральной плотности костной ткани; Б, В — компьютерная томограмма (КТ) позвоночника пациента 1 — сагиттальный и фронтальный срезы: изменение формы тел позвонков по типу «рыбьих» на сагиттальном срезе и «псевдобабочковидных» на фронтальном (синие стрелки); относительное увеличение высоты межпозвоночных дисков (белые стрелки), общее снижение высоты тел позвонков на вершине грудного кифоза; Г, Д — магнитно-резонансная томограмма (МРТ) позвоночника пациента 2 — сагиттальный и фронтальный срезы: изменение формы тел позвонков по типу «рыбьих» на сагиттальном срезе и «псевдобабочковидных» на фронтальном (синие стрелки); относительное увеличение высоты межпозвоночных дисков (белые стрелки), общее снижение высоты тел позвонков на вершине грудного кифоза.

Fig. 2. Results of examination of patients 1 and 2 (radiation diagnostics):

Lateral projection radiograph of the thoracic and lumbar spine of Patient 1 (A): increased thoracic kyphosis and caudal displacement of its apex, decreased vertebral body height predominantly in the anterior sections (blue arrows), relative increase in intervertebral disc height (white arrows), double-curved shape of the vertebral bodies in the lumbar region, decreased bone mineral density.

Computed tomography (CT) of the spine of Patient 1 — sagittal and frontal cuts (Б, В): change in the shape of the vertebral bodies to a «fish-like» type on the sagittal cut and «pseudo-butterfly-like» on the frontal (blue arrows); relative increase in intervertebral disc height (white arrows), overall decrease in vertebral body height at the apex of the thoracic kyphosis.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the spine of Patient 2 — sagittal and frontal cuts (Г, Д): change in the shape of the vertebral bodies to a «fish-like» type on the sagittal cut and «pseudo-butterfly-like» on the frontal (blue arrows); relative increase in intervertebral disc height (white arrows), overall decrease in vertebral body height at the apex of the thoracic kyphosis.

и сдвигу рамки считывания. Сообщено только о двух миссенс-заменах, обнаруженных у пациентов с остеодиспластической геродермией в компаунд-гетерозиготном состоянии. Под нашим наблюдением находились два пациента с типичными клиническими проявлениями остеодиспластической геродермии, обусловленной ранее не описанными вариантами в гене *GORAB* в компаунд-гетерозиготном состоянии: с. 170С>G (р.Ser57Ter) и с.790G>С (р.Ala264Pro); с.295С>Т (р.Gln99Ter) и гетерозиготной делецией на хромосоме 1 (размером 7,528), затрагивающей 1-й и 2-й экзоны гена *GORAB*. Обнаруженный нами мис-

сенс-вариант с.790G>С, как и значительное число зарегистрированных к настоящему времени патогенных вариантов, приводил к аминокислотной замене р.Ala264Pro, локализованной в спиральном домене белка, обеспечивающим его взаимодействие с другими белками, в том числе с небольшими ГТФазами — ARF5 и RAB6, которые рекрутируют его для функционирования в аппарате Гольджи [11]. Нами также обнаружены два нонсенс-варианта, приводящие к терминации синтеза белка: р.Ser57Ter и р.Gln99Ter. В проведенных ранее исследованиях белковый блот-анализ лизата фибробластов у пациентов с подобным

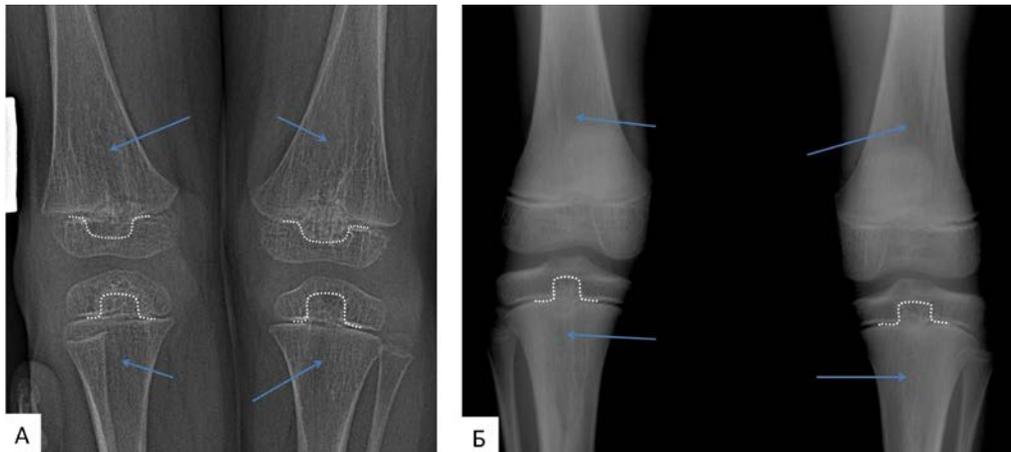


Рис. 3. Рентгенограммы коленных суставов в прямой проекции пациентов 1 (А) и 2 (Б): деформация эпифизарной пластинки роста в виде «вставки» прямоугольной формы, направленной в сторону эпифиза (белые прерывистые линии); снижение минеральной плотности костной ткани, дезорганизация архитектоники в области метафизов бедренных и большеберцовых костей (синие стрелки).

Fig. 3. Anteroposterior radiographs of the knee joints of Patients 1 (A) and 2 (B): deformation of the growth plate in the form of a «insert» of rectangular shape, directed towards the epiphysis (white dashed lines); decreased bone mineral density, disorganization of the structure in the metaphyseal area of the femoral and tibial bones (blue arrows).



Рис. 4. Внешний вид пациента 2 в возрасте 8 лет 10 мес. Объяснения в тексте.

Fig. 4. Appearance of Patient 2 at the age of 8 years and 10 months. Explanation in the text.

типом вариантов в гене *GORAB* выявил полное отсутствие белка *GORAB* [9]. Кроме того, было показано, что такие нуклеотидные варианты приводят к потере функции белка, обуславливая снижение уровня гликозаминогликанов в компартменте Гольджи, задержку протеогликана декорина в фибробластах, дезорганизацию коллагенового матрикса и аберрантную активацию TGF- β , которая нарушает дифференцировку и функцию остеобластов [11]. Обнаруженная нами впервые делеция, захватывающая 1-й и 2-й экзоны гена *GORAB*, обуславливает необходимость функционального анализа для установления ее влияния на функцию белкового продукта гена.

Как и у ранее описанных больных, у наблюдаемых нами пациентов отмечался типичный фенотип, который характеризовался морщинистой кожей, обвисшими щеками, гипоплазией скул и нижней prognатией. Рентгенологические признаки включали врожденный двусторонний вывих бедра, компрессионные переломы тел позвонков у обоих пациентов, перелом левой плечевой кости у пациента 1. Особенностью клинических проявлений было нарушение непрерывности эпифизарной пластинки роста дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости по типу вставки — прямоугольное углубление, выступающее в сторону эпифиза (см. рис. 3). Этот генетический костный маркер специфичен для остеодиспластической геродермии и впервые описан G. Eich [7] в 1996 г. у двух sibсов. Автор предположил, что метафизарный «колышек» представляет собой первичное, зависимое от возраста изменение формы кости, которое возможно обнаружить при рентгенологическом исследовании коленных суставов только в возрасте приблизительно от 4 до 5 лет, но не в младенчестве и после закрытия пластинки зоны роста. Как и у большинства больных, описанных M. Al-Dosari и соавт. в 2009 г. [12], наблюдаемый нами пациент 1 имел косую борозду, идущую от латерального края надглазничного гребня до линии роста волос сверху латерально и до наружного угла глазницы снизу медиально. Эта характерная особенность обычно более выражена в раннем детском возрасте [13].

К настоящему времени описан ряд заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся гиперрастяжимостью кожи и гипермобильностью суставов, клинические проявления которых имеют значительное сходство с остеодиспластической геродермией, что затрудняет ее диагностику. Основными из них являются 10 генетических типов синдрома дряблой кожи (*cutis laxa*), синдром морщинистой кожи (OMIM: #278250) и разные типы синдрома Элерса—Данло [14, 15]. Так, наличие у наблюдаемых нами пациентов чрезмерной морщинистой кожи, повышенной слабости суставов и врожденного вывиха тазобедренного сустава на начальных этапах диагностического поиска служило причиной исключения синдрома Элерса—Данло и *Cutis laxa*. Отличительными признаками

для остеодиспластической геродермии были характерные особенности лицевого фенотипа, отсутствие когнитивного дефицита и более тяжелый остеопороз с возникновением спонтанных переломов позвонков и трубчатых костей с раннего детского возраста.

Считается, что патогенетические механизмы синдромов, приводящих к потере эластичности и гиперрастяжимости кожи многообразны и связаны с нарушением функции структурных компонентов эластичных волокон, клеточного транспорта, функции митохондрий и синтеза пролина. Ряд авторов относят остеодиспластическую геродермию к сегментарной форме прогерии, но, как и многочисленные генетически гетерогенные заболевания с прогерией, геродермия характеризуется потерей эластичности кожи и развитием остеопороза с детства, а не в старческом возрасте [16]. Таким образом, дальнейшее изучение патофизиологических механизмов развития этой группы заболеваний в перспективе будет способствовать разработке эффективных способов их коррекции.

Кроме того, у больных остеодиспластической геродермией частота переломов трубчатых костей и тел позвонков с возрастом не снижается; соответственно, ее сложно отличить не только от синдромов с повышенной растяжимостью и эластичностью кожи, но также и от заболеваний, сопровождающихся хрупкостью костей, например от несовершенного остеогенеза, особенно у детей старшего возраста. Так, у наблюдаемых нами пациентов уже в раннем детском возрасте при рентгенологическом обследовании позвоночника были выявлены признаки компрессионных переломов тел позвонков, а у одного из них в возрасте 3,5 года произошел перелом плечевой кости. В отчете R. Takeda и соавт. [8] оценивались эффекты лечения бисфосфонатами у больных остеодиспластической геродермией с рецидивирующими спонтанными переломами и отмечался положительный эффект в виде увеличения минеральной плотности костной ткани. Безусловно, долгосрочные эффекты лечения остеопороза и безопасность использования бисфосфонатов у молодых пациентов с нуклеотидными вариантами в гене *GORAB* еще предстоит оценить.

Таким образом, правильной постановке диагноза остеодиспластической геродермии способствует знание фенотипических особенностей заболевания: характерные черты лица в сочетании с морщинистой кожей и гипермобильностью суставов. При этом существенное значение в диагностике играет тщательный анализ рентгенологических данных, позволяющий выявить специфичный костный маркер в виде метафизарной «вставки» бедренной и большеберцовой кости в области коленных суставов, а также признаки компрессионных переломов тел позвонков у детей раннего возраста. Кроме того, необходимо учитывать нарастающую частоту спонтанных переломов длинных трубчатых костей у детей старшего возраста. Молекулярно-генетическое подтверждение

диагноза имеет ключевое значение в дифференциальной диагностике от других сходных заболеваний, способствует повышению качества медико-генетического консультирования и позволяет проводить пренатальную диагностику в отягощенных семьях.

Заключение

Остеодиспластическая геродермия — чрезвычайно редкое ауtosомно-рецессивное заболевание,

требующее постоянного динамического наблюдения и междисциплинарного взаимодействия специалистов разного профиля: генетиков, педиатров, травматологов-ортопедов. Результаты представленных клинических наблюдений будут способствовать информированности и настороженности практических специалистов в отношении раннего выявления остеодиспластической геродермии, предотвратят отсроченную или ошибочную диагностику.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Geroderma osteodysplastica. Orphanet. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=2078 / Ссылка активна на 1.12.2023 г.
2. Rajab A., Kornak U., Budde B.S., Hoffmann K., Jaeken J., Nurnberg P., Mundlos S. Geroderma osteodysplasticum hereditaria and wrinkly skin syndrome in 22 patients from Oman. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 965–976. DOI: 10.1002/ajmg.a.32143
3. Hunter A.G. Is geroderma osteodysplastica underdiagnosed? *J Med Genet* 1988; 25(12): 854–857.
4. Bamatter F., Franceschetti A., Klein D., Sierro A. Gérodermie ostéodysplasique héréditaire. *Ann Paediatr* 1950; 174: 126–127. Lisker R., Hernandez A., Martinez-Lavin M., Muchnick O., Armas C., Reyes P. et al. Geroderma osteodysplastica hereditaria: report of three affected brothers and literature review. *Am J Med Genet* 1979; 3: 389–395.
5. Hall B.D. Geroderma osteodysplastica: a rare autosomal recessive connective tissue disorder with either variability or heterogeneity or both. *Proc Greenwood Genet* 1983; 2: 101–102.
6. Eich G.F., Steinmann B., Hodler J., Exner G.U., Giedion A. Metaphyseal peg in geroderma osteodysplasticum: a new genetic bone marker and a specific finding? *Am J Med Genet* 1996; 63: 62–67. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960503)63:1<62::AID-AJMG13>3.0.CO;2-S
7. Takeda R., Takagi M., Shinohara H., Futagawa H., Narumi S., Hasegawa T. et al. Novel compound heterozygous mutations identified by whole exome sequencing in a Japanese patient with geroderma osteodysplastica. *Eur J Med Genet* 2017; 60(12): 635–638. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.08.002
8. Hennies H.C., Kornak U., Zhang H., Egerer J., Zhang X., Seifert W. et al. Geroderma osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. *Nature Genet* 2008; 40: 1410–1412. DOI: 10.1038/ng.252
9. Unger S., Ferreira C.R., Mortier G.R., Ali H., Bertola D.R., Calder A. et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet Part A* 2023; 191A: 1164–1209. DOI: 10.1002/AJMG.A.63132
10. Chan W.L., Steiner M., Witkos T., Egerer J., Busse B., Mizumoto S. et al. Impaired proteoglycan glycosylation, elevated TGF- β signaling, and abnormal osteoblast differentiation as the basis for bone fragility in a mouse model for geroderma osteodysplastica. *PLOS Genetics* 2018; 14(3): e1007242. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007242
11. Al-Dosari M., Alkuraya F.S. A novel missense mutation in SCYL1BP1 produces geroderma osteodysplastica phenotype indistinguishable from that caused by nullimorphic mutations. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 2093–2098. DOI: 10.1002/ajmg.a.32874
12. Morava É., Guillard M., Lefebvre D., Wevers R.A. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet* 2009; 17, 1099–1110. DOI: 10.1038/ejhg.2009.22
13. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло, трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(1): 22–30. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021; 66(1): 22–30. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30
14. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Забродина А.Р., Дживанширян Г.В., Боченков С.В. Клинические проявления и дифференциальная диагностика редкой формы наследственной дисплазии соединительной ткани — синдрома вялой кожи (Cutis laxa). *Педиатрия Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2023; 102(6): 181–187. [Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Zabolodina A.R., Dzhiban-shiryan G.V., Bochenkov S.V. Clinical manifestations and differential diagnosis of a rare form of hereditary connective tissue dysplasia — Cutis laxa syndrome. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2023; 102(6): 181–187. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-181-187. (in Russ.)]
15. Grelet M., Blanck V., Sigaudy S., Philip N., Giuliano F., Khachnaoui K. et al. Outcomes of 4 years of molecular genetic diagnosis on a panel of genes involved in premature aging syndromes, including laminopathies and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 288. DOI: 10.1186/s13023-019-1189-z

Авторы статьи выражают благодарность Благотворительному фонду медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», при поддержке которого выполнено полное секвенирование генома.

Поступила: 17.12.23

Received on: 2023.12.17

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.

Полиморфизм проявлений синдрома Фелан-МакДермид

Д.О. Иванов, Л.В. Дитковская, О.И. Марьина, О.К. Горкина, С.А. Лаптиеv, Е.Н. Суспицын, В.В. Бржеский, Н.В. Никитина, Е.Л. Ефимова, П.В. Павлов, Ю.С. Александрович, О.Г. Чиряева

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

Polymorphism of clinical manifestations of Phelan-McDermid syndrome

D.O. Ivanov, L.V. Ditkovskaya, O.I. Marina, O.K. Gorkina, S.A. Laptiev, E.N. Suspitsyn, V.V. Brzheskij, N.V. Nikitina, E.L. Efimova, P.V. Pavlov, Yu.S. Aleksandrovich, O.G. Chiryayeva

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Синдром Фелан–МакДермид, или делеции 22q13, относится к редким (орфанным) генетическим заболеваниям из группы микроделеционных синдромов, обусловленных повреждением терминального сегмента длинного плеча хромосомы 22, клинически проявляющийся задержкой психомоторного развития, отсутствием или выраженной задержкой речи, гипотонией, расстройством аутистического спектра, множественными микроаномалиями развития, а также поражением других систем организма. В статье представлено описание двух клинических случаев синдрома Фелан–МакДермид, демонстрирующих высокую вариабельность клинических проявлений и сложность верификации диагноза. Опыт наблюдения за данными пациентами отражает важность комплексного обследования детей с синдромом Фелан–МакДермид, проведения молекулярно-генетического анализа и персонализированной тактики ведения. Ранняя верификация диагноза и своевременное начало лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий позволяют снизить риск развития тяжелых осложнений, а также повысить качество жизни пациентов и их родственников.

Ключевые слова: дети, Фелан–МакДермид синдром, ген SHANK3, хромосома 22q13, микроделеционный синдром, задержка психоречевого развития, гипотиреоз.

Для цитирования: Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Горкина О.К., Лаптиеv С.А., Суспицын Е.Н., Бржеский В.В., Никитина Н.В., Ефимова Е.Л., Павлов П.В., Александрович Ю.С., Чиряева О.Г. Полиморфизм проявлений синдрома Фелан–МакДермид. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 94–101. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–94–101

Phelan–McDermid syndrome or 22q13 deletion refers to orphan genetic diseases, from the group of microdeletion syndromes caused by damage to the terminal segment of the long arm of chromosome 22, clinically manifested by delayed psychomotor development, absence or severe speech delay, hypotension, autism spectrum disorder, multiple developmental microanomalies, as well as damage to other body systems. The article presents a description of two clinical cases of the Phelan–McDermid syndrome, demonstrating a high variability of clinical manifestations and the difficulty of verifying the diagnosis. The experience of monitoring these patients reflects the importance of a comprehensive examination of children with Phelan–McDermid syndrome, molecular genetic analysis and personalized management tactics. Early verification of the diagnosis and timely initiation of therapeutic, preventive and habilitation measures can reduce the risk of severe complications, as well as improve the quality of life of patients and their relatives.

Key words: children, Phelan–McDermid syndrome, SHANK3 gene, chromosome 22q13, microdeletion syndrome, delayed psycho-speech development, hypothyroidism.

For citation: Ivanov D.O., Ditkovskaya L.V., Marina O.I., Gorkina O.K., Laptiev S.A., Suspitsyn E.N., Brzheskij V.V., Nikitina N.V., Efimova E.L., Pavlov P.V., Aleksandrovich Yu.S., Chiryayeva O.G. Polymorphism of clinical manifestations of Phelan–McDermid syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 94–101 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–94–101

Синдром Фелан–МакДермид (СФМ), или делеции 22q13, относится к редким (орфанным) генетическим заболеваниям из группы микроделеционных синдромов, обусловленных повреждением терминального сегмента длинного плеча хромосомы 22 [1, 2]. Чаще СФМ носит спорадический характер (около 80%), однако встречаются семейные случаи, когда один из родителей является носителем сбалансированных хромосомных aberrаций [1, 2], при этом в семье возрастает риск рождения больного ребенка.

Ключевая роль в формировании СФМ принадлежит гену SHANK3, кодирующему белок Shank3, который играет важную структурную и функциональную роль в работе возбуждающих глутаматергических синапсов (NMDA-рецепторы), влияющих на передачу нервного импульса. Нарушение структуры белка Shank3 приводит к снижению плотности нейрональ-

ных связей в процессе синаптогенеза, что обуславливает задержку нервно-психического развития у пациентов с СФМ [3, 4].

Варианты, приводящие к СФМ, подразделяют на два класса в зависимости от размера делеции и вовлечения в патологический процесс разных групп генов. К первому классу относят делеции, затрагивающие гены SHANK3 или SHANK3 с ARSA и/или ACR и RABL2B, ко второму — все другие делеции, а также варианты последовательности SHANK3. Кроме того, существует корреляция между размером делеции и тяжестью клинических проявлений [5]. Гаплонедостаточность разной степени выраженности в гене SHANK3 обуславливает гетерогенность фенотипа и полиморфизм клинических проявлений, включающий расстройства не только нервной, но и других систем организма. При СФМ описано

поражение эндокринной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта, слуха, зрения и других органов [5, 6].

В статье представлено описание двух случаев синдрома Фелан–МакДермид, демонстрирующих высокую вариабельность клинических проявлений, сложность верификации диагноза и выбора тактики ведения пациента.

Клинический случай 1. Пациент Т. наблюдается в эндокринологическом отделении клиники СПбГПМУ. По данным анамнеза, ребенок от 1-й беременности с отягощенным интранатальным анамнезом (преждевременное излитие околоплодных вод, дистресс плода). Родился на сроке 40 нед путем кесарева сечения, массой тела 2800 г, длиной 50 см. С первого месяца жизни отмечались прогрессирую-

щая прибавка массы тела (рис. 1) и ускорение темпов линейного роста (рис. 2). Состоит на диспансерном учете у невролога с диагнозом: резидуально-органическое поражение ЦНС; задержка речевого развития. Наблюдается эндокринологом с 1,5 года в связи с прогрессирующим ожирением, исключен синдром Прадера–Вилли (делеция района q11.2–q12 в гомологах хромосомы 15 не выявлено).

В возрасте 2 лет 7 мес впервые госпитализирован в эндокринологическое отделение. На момент поступления в стационар масса тела ребенка составляла 33 кг, индекс массы тела (ИМТ) 32,67 кг/м² (SDSimt +10,59), рост 100,5 см (SDSроста +2,18), телосложение гиперстеническое. Подкожная жировая клетчатка распределена по абдоминальному типу, избыточное отложение подкожного жира в области VII шейного позвонка. Acanthosis nigricans на шее. Выявлены множественные микроаномалии развития: деформированные ушные раковины, аномалия развития лицевого скелета (короткая запавшая переносица, гипертелоризм, эпикант), клинодактилия V пальцев кистей (рис. 3).

Обращали внимание мышечная гипотония, сонливость, нарушение дыхания во сне (обструктивное апноэ), в анамнезе отмечен высокий болевой порог при травмах и инвазивных медицинских процедурах. Выявлены задержка психического развития, отсутствие экспрессивной и задержка импрессивной речи.

По данным обследования у мальчика диагностировано морбидное ожирение, сопряженное с гиперинсулинемией (инсулин 19,5 мкЕд/мл (норма 2,0–10,0 мкЕд/мл)); с-пептид 9,0 нг/мл (норма 0,5–3,2 нг/мл). По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости эхо-признаки жирового гепатоза II–III степени. По данным гормонального исследования диагностирован субклинический гипотиреоз (тиреотропный гормон — ТТГ 6,80–7,88 мкМЕ/мл (норма 0,34–5,6 мкМЕ/мл), Т4св. 8,8–9,6 мкмоль/л (норма 7,9–14,4 мкмоль/л). Исключен аутоиммунный генез гипотиреоза (АТ-ТПО 0,07 МЕ/мл, АТ-ТГ 8,8 МЕ/мл), структурные изменения щитовидной железы не обнаружены. С учетом прогрессивного характера течения ожирения и наличия высокого риска развития нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета, пациенту была начата терапия препаратом группы бигуанидов — метформином. С целью коррекции гипотиреоза назначена заместительная гормональная терапия левотироксином натрия 25 мкг/сут с последующей коррекцией дозы препарата.

Принимая во внимание наличие у ребенка множественных микроаномалий развития, морбидного ожирения, сопряженного с гиперинсулинемией, гипотиреоза, тяжелой задержки психо-речевого развития, проведено медико-генетическое консультирование (брак не близкородственный, наследственность не отягощена). Проведено комплексное

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н., проф., зав. кафедрой неонатологии с курсами акушерства-гинекологии и неврологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0060–4168

Дитковская Лилия Викторовна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9407–817X

e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Марына Ольга Ивановна — орл. кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5399–828X

Горкина Оксана Константиновна — асс. кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2527–9023

Лаптев Сергей Александрович — к.б.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0009–0004–0163–0271

Суспицын Евгений Николаевич — к.м.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9764–2090

Бржеский Владимир Всеволодович — зав. кафедрой офтальмологии, профессор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7361–0270

Никитина Надежда Вадимовна — клин. орл. кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1956–4124

Ефимова Елена Леонидовна — к.м.н., доц. кафедры офтальмологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2381–8385.

Павлов Павел Владимирович — доц., зав. кафедрой оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4626–201X

Александрович Юрий Станиславович — д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2131–4813

Чиряева Ольга Гавриловна — к.б.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0003–4441–0271
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

молекулярно-генетическое обследование (МГИ). С целью исключения самой распространенной причины моногенного ожирения — дефицита рецептора меланокортина 4-го типа — выполнено секвенирование полной кодирующей последовательности гена *MC4R* по Сэнгеру, по данным которого патогенных вариантов не обнаружены. Проведен MLPA-анализ (multiplexligase-dependent amplification) ряда микро-

делеционных/микродупликационных синдромов с использованием набора проб P064 (MRC Holland), обнаружена гетерозиготная делеция одной из двух проб локуса 22q13.33, включающая ген *SHANK3*. Диагностирован синдром Фелан–МакДермид.

В возрасте 3 лет 2 мес мальчик был повторно обследован в клинике СПбГПМУ. Отмечено прогрессирующее течение ожирения (масса тела 39 кг,

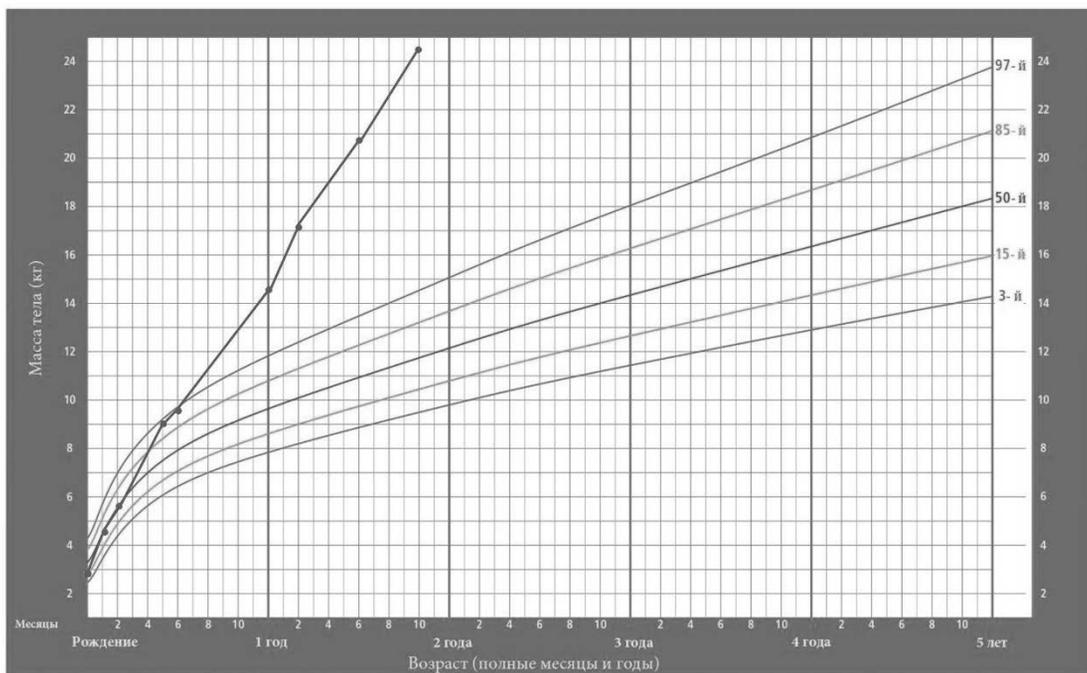


Рис. 1. Кривая динамики массы тела пациента Т. с синдромом Фелан–МакДермид.
 Fig. 1. The curve of the dynamics of the weight of the patient T. with Phelan–McDermid syndrome.

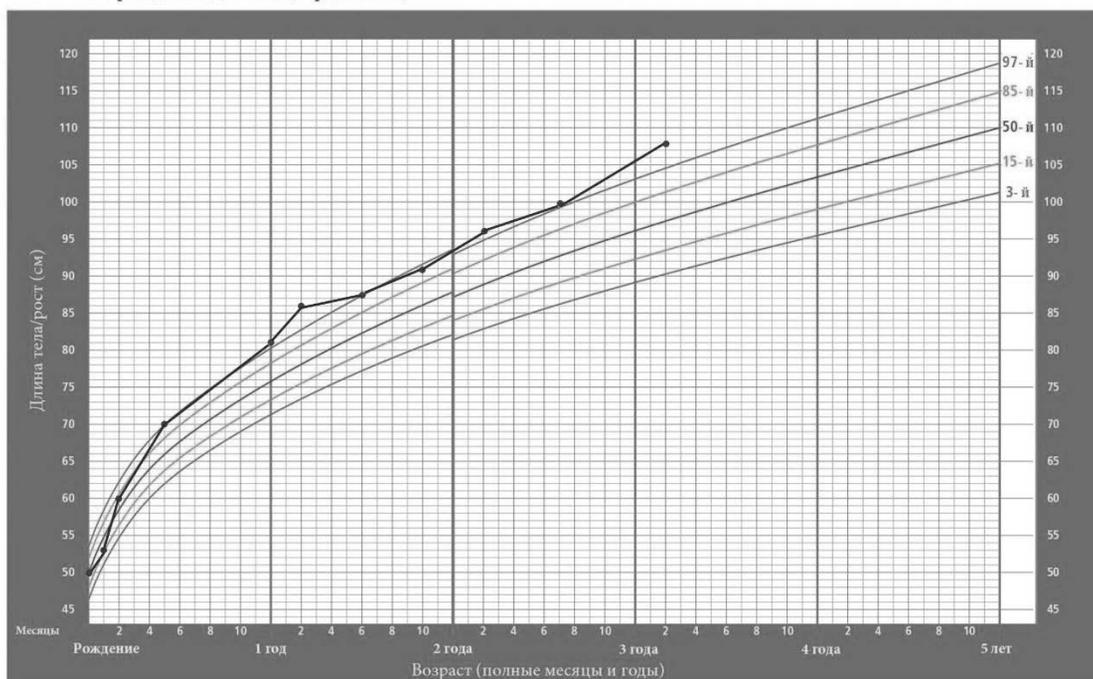


Рис. 2. Кривая динамики роста пациента Т. с синдромом Фелан–МакДермид.
 Fig. 2. The curve of the growth dynamics of the patient T. with the Phelan–McDermid syndrome.

ИМТ 33,44 кг/м², SDS ИМТ +11,37; рост 108 см, SDS роста +2,75). С учетом результатов гормонального исследования (ТТГ 6,53 мкМЕ/мл, Т4св. 9,0 нмоль/л, инсулин 27,9 мкЕд/мл) была проведена коррекция терапии. Дозы метформина и левотироксина натрия были увеличены. По данным электроэнцефалограммы, очаговая и типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована.

В настоящее время на фоне терапии метформинном наблюдается снижение уровня инсулина и С-пептида: инсулин 17,21 мкЕд/мл (норма 2,0–10,0 мкЕд/мл); С-пептид 1,94 нг/мл (норма 1,0–4,8 нг/мл), также достигнута компенсация гипотиреоза (ТТГ 1,66 мкМЕ/мл, Т4св. 11,42 нмоль/л). В течение последних 3 мес масса тела не увеличивалась.

Клинический случай 2. Пациентка Ю. наблюдается в клинике СПбГПМУ с 6 мес. Из анамнеза известно, что ребенок от 4-й беременности. Роды вторые на 37-й неделе гестации путем экстренного кесарева сечения. Родилась массой тела 1900 г, длиной 40 см. При рождении у девочки выявлены множественные микроаномалии развития (эпикант, стеноз и стриктура слезного протока, двусторонний птоз, гипертелоризм глаз и сосков, короткая уздечка языка, пупочная грыжа, синдактилия II–III пальца обеих стоп), мышечная гипотония, дисплазия тазобедренных суставов. С 1-х суток жизни наблюдалось ухудшение состояния за счет морфофункциональной незрелости и нарастания неврологической симптоматики (церебральная ишемия 1-й степени), в связи с чем переведена в отделение патологии новорожденных, где диагностированы перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, врожденный порок сердца (мышечный дефект межжелудочковой перегородки — ДМЖП). По результатам гормонального исследования выявлено повышение уровня ТТГ 7,14 мкМЕ/мл (норма 0,34–5,6 мкМЕ/мл), Т4св. 1,134 пг/дл (норма 7,9–14,4 пг/дл), диагностирован субклинический гипотиреоз, назначена заместительная гормональная терапия левотироксином натрия. В дальнейшем отмечалось отставание в психомоторном развитии. При анализе родословной случаев аналогичных с пробандом заболеваний у членов семьи не выявлено. Выполнено кариотипирование (кариотип 46,XX,der(22)). Для уточнения структуры дериватной хромосомы 22 проведен молекулярно-цитогенетический анализ методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) ДНК-зондов, маркирующих различные участки хромосомы. Обнаружена частичная моносомия по длинному плечу хромосомы 22 (46,XX,der(22) ish(r22)(p11.2q13.3)(WCP22+, SE 14/22+, NORs-,

BCR+, N25+, HIRA+, ARSA–, MS607–). В структурно-перестроенной хромосоме 22 обнаружены концевые делеции в обоих плечах, что привело к образованию кольца. Диагностирован синдром Фелан–МакДермид. Результаты FISH представлены на рис. 4.

С учетом наличия у ребенка множественных микроаномалий и пороков развития выполнено комплексное обследование в клинике Университета. Учитывая снижение слуха и нарушение речевого развития, в возрасте 4 лет осмотрена оториноларингологом и сурдологом. Диагностирована хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость, сопряженная с пороком развития внутреннего уха. Кроме того, в анамнезе у ребенка рецидивирующие отиты. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии височной кости обнаружены дисплазия латерального полукружного канала, изменение улитки (неполное разделение улитки 2-го типа). По данным офтальмологического обследования выявлена ангиоретинопатия обоих глаз (множественные мелкие гипопигментированные хориоретинальные очаги). С учетом ранее диагностированной гипоплазии обеих почек по данным УЗИ (объем левой почки 17,0 см³ при норме 23,1 см³; объем правой почки 15,0 см³ при норме 22,4 см³) обследована в нефрологическом отделении, нарушения функции почек на момент исследования не выявлено.



Рис. 3. Пациент Т. с синдромом Фелан–МакДермид (фото). а — клинодактилия V пальцев кистей; б — общий вид пациента.
Fig. 3. Photo of patient T. with Phelan–McDermid syndrome: а — clinodactyly V fingers; б — general view of the patient.

Обсуждение

Учитывая широкий спектр клинических проявлений, СФМ можно отнести к мультиморбидным заболеваниям с высокой степенью вариабельности,

что существенно затрудняет верификацию диагноза и вынуждает проводить дифференциальную диагностику с многими наследственными синдромами и отдельными нозологическими формами [7, 8]. Несмотря на полиморфизм клинических проявле-

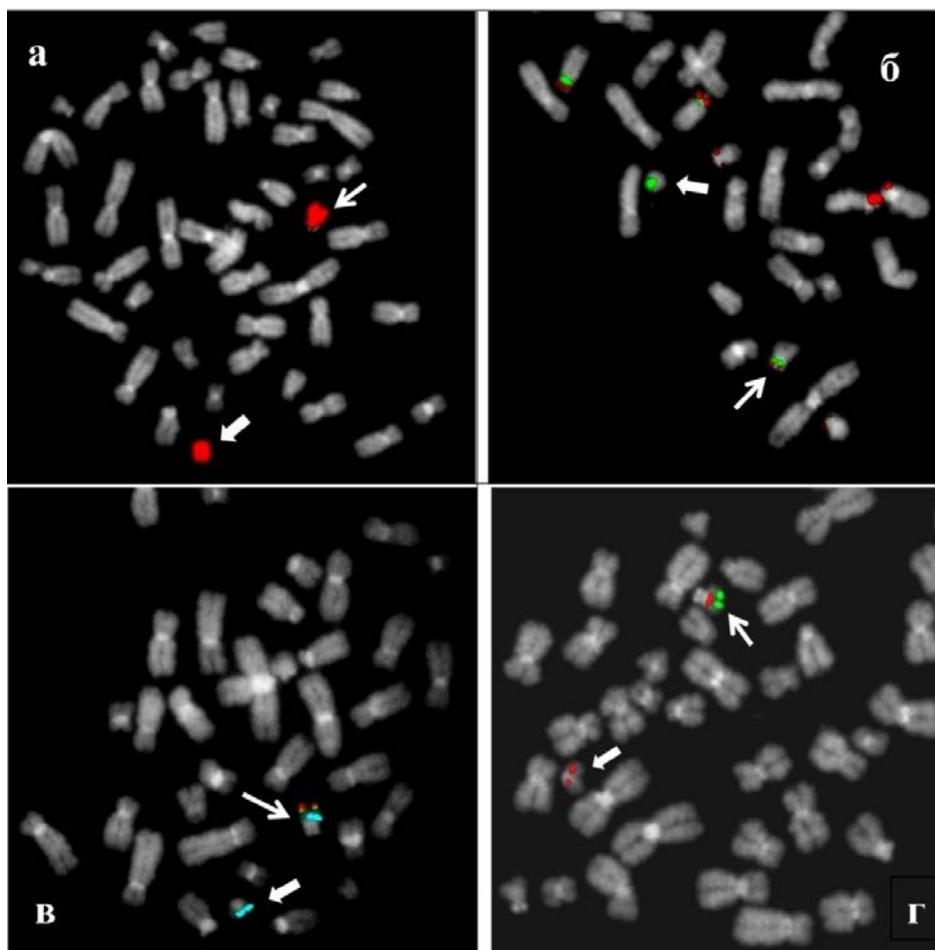


Рис. 4. Анализ структуры хромосомы 22 у пациентки К. методом FISH.

Нормальная хромосома 22 указана тонкой стрелкой, перестроенная — широкой. а — результат гибридизации хромосомоспецифичной ДНК-библиотеки WCP22 (ASI), перестроенная хромосома состоит из материала 22-й хромосомы; б — результат гибридизации с ДНК-зондами к ядрышкообразующим районам акроцентрических аутосом (NORs, Kreatech) и центромерному району хромосом 14/22 (SE 14/22, Kreatech), в перестроенной хромосоме имеется центромерный район (зеленый сигнал) и отсутствует часть короткого плеча с ядрышковым организатором (красный сигнал); в — результат гибридизации с субтеломерной последовательностью длинного плеча хромосомы 22 (MS607, AbbottLabs) и уникальной последовательностью BCR (AbbotLabs), специфичной локусу 22q11.1–11.2, перестроенная хромосома не содержит субтеломерной области длинного плеча (зеленый и красный двойной сигнал), но имеет интактный локус q11.1–11.2 (голубой сигнал); г — результат гибридизации с уникальными последовательностями N25 и ARSA (AbbotLabs), специфичными локусам 22q11.2 и 22q13.3 соответственно, локус q11.2 (красный сигнал) содержится в обоих гомологах, перестроенная хромосома не содержит последовательность ARSA (зеленый сигнал), что свидетельствует о делеции дистального локуса длинного плеча q13.3.

Fig. 4. Analysis of the structure of chromosome 22 in patient K. using FISH.

The normal 22nd chromosome is indicated in the figures by a thin arrow, the rearranged one is indicated by a wide arrow. a — the result of hybridization of the WCP22 chromosome-specific DNA library (ASI), the rearranged chromosome consists of material from chromosome 22; b — the result of hybridization with DNA probes to the nucleolus-forming regions of acrocentric autosomes (NORs, Kreatech) and the centromeric region of chromosomes 14/22 (SE 14/22, Kreatech); the rearranged chromosome contains a centromeric region (green signal) and part of the short arm c is missing nucleolar organizer (red signal); c — result of hybridization with the subtelomeric sequence of the long arm of chromosome 22 (MS607, AbbottLabs) and the unique BCR sequence (AbbotLabs), specific to the 22q11.1–11.2 locus; the rearranged chromosome does not contain the subtelomeric region of the long arm (green and red double signal), but has intact locus q11.1–11.2 (blue signal); d — the result of hybridization with unique sequences N25 and ARSA (AbbotLabs), specific to loci 22q11.2 and 22q13.3, respectively, the q11.2 locus (red signal) is present in both homologues, the rearranged chromosome does not contain the ARSA sequence (green signal), which indicates a deletion of the distal long arm locus q13.3.

ний данного синдрома, наблюдается специфический набор характерных фенотипических признаков [1, 5, 6, 9]. По данным физикального осмотра у пациентов, находившихся в нашей клинике, были отмечены множественные микроаномалии и пороки развития, характерные для СФМ (см. таблицу) [1, 5, 6].

Между тем при оценке клинических данных представленных нами пациентов отмечены другие компоненты, не описанные ранее в структуре СФМ. Так, у пациента Т. диагностировано морбидное ожирение, ассоциированное с гиперинсулинемией, осложненное стеатозом печени, что потребо-

Таблица. Фенотипические характеристики пациентов с синдромом Фелан–МакДермид (СФМ)
Table. Phenotypic characteristics of patients with Phelan–McDermid syndrome (PMS)

Клинические проявления	Распространенность, % [5]	Пациент Т.	Пациент А.
Микроаномалии развития			
макроцефалия	1,7–26,1	–	–
микроцефалия	6,6–19,7	–	–
долихоцефалия	20,2	+	–
косоглазие	26,2–30,3	–	+
птоз	3,0–57,0	–	+
эпикантус	10,5–46,8	–	+
глубоко посаженные глаза	23,5–28,8	–	+
широкие брови	39,6	+	–
широкая запавшая переносица	2,6–85,7	–	+
нарушения прикуса	11,8–47,1	–	+
заостренный подбородок	6,6–58,3	–	–
деформация ушной раковины	15,8–45,7	+	+
большие мясистые руки	6,6–63,4	+	–
клинодактилия V пальцев кистей	5,6–81,8	+	–
синдактилия II–III пальца	10,5–48,2	–	+
дисплазия ногтевых пластин	3,9–73	–	–
Нервная система			
умственная отсталость	95,8–100,0	+	+
задержка или отсутствие экспрессивной речи	97,4–100,0	Отсутствие экспрессивной речи	Отсутствие экспрессивной речи
мышечная гипотония	42,1–75,9	+	+
высокий болевой порог	66,8–77,1	+	–
регрессия развития (моторная или языковая регрессия)	9,2–47,9	–	–
эпилепсия	18,5–54,3	–	–
Гастроэнтерологические проявления			
энкопрез	79,0	+	+
пикацизм	>50,0	–	–
функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта	18,5–41,6	–	–
неалкогольная жировая болезнь печени	–	Жировой гепатоз II–III степени	–
опухоли желудочно-кишечного тракта	Редко	–	–
Эндокринная система			
высокорослость	4,6 – 31,9	+	–

Окончание таблицы

Клинические проявления	Распространенность, % [5]	Пациент Т.	Пациент А.
низкорослость	11,5 – 16,9	–	–
гипотиреоз	3,6	+	+
дефицит массы тела	Редко	–	–
преждевременное половое развитие	Редко	–	–
задержка полового развития	Редко	–	–
сахарный диабет/нарушение углеводного обмена	Редко	Риск развития сахарного диабета	–
несахарный диабет	Редко	–	–
гиперпролактинемия	Редко	–	–
ожирение	–	+	–
Мочевыделительная система			
гидронефроз	13,0	–	–
пузырно-мочеточниковый рефлюкс	13,0	–	–
рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	8,0	–	–
агенезия почек	6,0	–	–
дисплазия почек	3,0	–	–
пиелюктазия	3,0	–	+
подковообразные почки	3,0	–	–
гипоплазия почек	–	–	+
Сердечно-сосудистая система			
врожденные пороки сердца	Редко	–	+
Опорно-двигательная система			
гипермобильность суставов	Редко	–	+
Другие нарушения			
расстройства аутистического спектра	62,9	+	+
рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей; воспалительные заболевания уха	60,0	+	+
нарушение сна (парасомнии, апноэ во сне, синдром беспокойных ног)	5,7–46,2	+	–
аномалии глаз	21,9	–	+
потеря слуха	10,7–17,8	–	+

вало проведения дифференциальной диагностики с моногенными формами ожирения и синдромом Прадера–Вилли. Описанный другими авторами высокий болевой порог наблюдался и у пациента Т. [1, 5, 6]. При проведении инвазивных процедур выявлена нечувствительность к боли, также ранее отмеченная родителями.

У пациентки Ю. обнаружена гипоплазия почек, не описанная другими авторами как компонент СФМ [5, 6], и редко встречающийся при данном синдроме врожденный порок сердца (ДМЖП).

По данным когортных исследований, заболевания эндокринной системы встречаются редко или пред-

ставлены в виде единичных клинических наблюдений (см. таблицу) [1, 5, 6]. У обследуемых нами пациентов был выявлен гипотиреоз, потребовавший заместительной терапии.

Патология нервной системы — один из основных компонентов СФМ, проявляющийся мышечной гипотонией, задержкой и/или регрессией нервно-психического развития и речи. Кроме того, многие авторы указывают на участие гена *SHANK3*, отвечающего за механизм синаптической передачи, в патогенезе развития расстройств аутистического спектра разной степени тяжести [4, 10]. По нашим данным, у обоих пациентов в периоде раннего детства была

диагностирована специфическая задержка речевого развития (отсутствие экспрессивной и задержка импрессивной речи); мышечная гипотония, сохраняющаяся с периода новорожденности по настоящее время, умственная отсталость, а также поведенческие аномалии, характерные для аутизма, что в совокупности свидетельствует о тяжелом прогрессирующем характере заболевания.

Проведенный двумя известными методами (стандартным цитогенетическим исследованием и хромосомным микроматричным анализом) молекулярно-генетический анализ выявил различные варианты изменений в хромосоме 22, что определило гетерогенность фенотипов у представленных пациентов.

По данным литературы, различие в фенотипах СФМ обусловлено гаплонедостаточностью [5, 6], проявляющейся прямой корреляцией между выра-

женностью клинических проявлений и гетерогенностью хромосомных aberrаций, несущих различный объем поражения участка хромосомы 22.

Заключение

Выраженная вариабельность клинических проявлений в описанных нами случаях синдрома Фелан-МакДермид отражает важность комплексного междисциплинарного (эндокринолог, невролог, оториноларинголог, психиатр, генетик) подхода к диагностике синдрома, в том числе с использованием молекулярно-генетического анализа и медико-генетического консультирования семей.

Ранняя верификация диагноза и своевременное начало лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий позволит снизить риск развития тяжелых осложнений, а также повысить качество жизни пациентов и их родственников.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Burdeus-Olavarrieta M., San José-Cáceres A., García-Alcón A., González-Peñas J., Hernández-Jusado P., Parellada-Redondo M. et al. Characterisation of the clinical phenotype in Phelan-McDermid syndrome. *J Neurodev Disord* 2021; 13(1): 26. DOI: 10.1186/s11689-021-09370-5
2. Samogy-Costa C.I., Varella-Branco E., Monfardini F., Ferraz H., Fock R.A., Barbosa R.H.A. et al. A Brazilian cohort of individuals with Phelan-McDermid syndrome: genotype-phenotype correlation and identification of an atypical case. *J Neurodev Disord* 2019; 11(1): 13. DOI: 10.1186/s11689-019-9273-1
3. Salomaa S.I., Miihkinen M., Kremneva E., Paatero I., Lilja J., Jacquemet G. et al. SHANK3 conformation regulates direct actin binding and crosstalk with Rap1 signaling. *Curr Biol* 2021; 31(22): 4956-4970.e9. DOI: 10.1016/j.cub.2021.09.022
4. Соловьева Н.В., Кувшинова Я.В., Кичук И.В., Чаусова С.В., Вильянов В.Б., Кременицкая С.А. Дихотомическая классификация расстройств аутистического спектра: синдромальные и несиндромальные формы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(4): 107-112. [Solov'eva N.V., Kuvshinova Ya.V., Kichuk I.V., Chausova S.V., Vil'yanov V.B., Kremeniczkaya S.A. Dichotomous classification of autism spectrum disorders: syndromic and non-syndromic forms. *Zhurnal nevrologii i psixiatriiim*. S.S. Korsakova 2018; 118(4): 107-112. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro.201811841107-112
5. Srivastava S., Sahin M., Buxbaum J.D., Berry-Kravis E., Soorya L.V., Thurm A. et al. Updated consensus guidelines on the management of Phelan-McDermid syndrome. *Am J Med Genet A* 2023; 191(8): 2015-2044. DOI: 10.1002/ajmg.a.63312
6. Nevado J., García-Miñaur S., Palomares-Bralo M., Vallespín E., Guillén-Navarro E., Rosell J. et al. Variability in Phelan-McDermid Syndrome in a Cohort of 210 Individuals. *Front Genet* 2022; 13:652454. DOI: 10.3389/fgene.2022.652454
7. Кутырло И.Э., Левиашвили Ж.Г., Батраков Д.Д., Савенкова Н.Д. Катамнез детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, ассоциированными с редкими наследственными синдромами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2022; 67(6): 68-74. [Kuty'rlo I.E., Leviashvili Zh.G., Batrakov D.D., Savenkova N.D. Genetic and Epigenetic Aspects of Obesity and Metabolic Syndrom in Child. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2018; 118(4): 107-112. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-68-74
8. Тыртова Л.В., Паришина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте. *Педиатр*. 2013; 4(2): 3-11. [Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Genetic and Epigenetic Aspects of Obesity and Metabolic Syndrom in Child. *Pediatr* 2013; 4(2): 3-11. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED423-11
9. Phelan K., Boccutto L., Powell C.M., Boeckers T.M., van Ravenswaaij-Arts C., Rogers R.C. et al. Phelan-McDermid syndrome: a classification system after 30 years of experience. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 27. DOI: 10.1186/s13023-022-02180-5
10. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008; 9(5): 341-55. DOI: 10.1038/nrg2346

Поступила: 01.12.23

Received on: 2023.12.01

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.

Тактика ведения ребенка с портопальмональной гипертензией на фоне кавернозной трансформации воротной вены и спленоренального анастомоза

Е.Ю. Емельянчик¹, Н.Г. Вольф², Т.В. Черкашина², Е.А. Аникина², И.Ю. Науменко²,
Л.Н. Анциферова², Е.Н. Кузминых³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Москва, Россия;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Красноярск, Россия

Management of a child with portopulmonary hypertension due to cavernous transformation of the portal vein and splenorenal anastomosis

E.Yu. Emelyanchik¹, N.G. Wolf², T.V. Cherkashina², E.A. Anikina², I.Yu. Naumenko²,
L.N. Antsiferova², E.N. Kuzminykh³

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia;

³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia

Представлен клинический случай развития портопальмональной гипертензии у ребенка после наложения спленоренального анастомоза. Оперативное вмешательство выполнено с целью коррекции врожденной аномалии развития — кавернозной трансформации воротной вены, которая привела к портальной гипертензии и варикозному расширению вен пищевода и желудка. В отдаленном послеоперационном периоде развились легочная артериальная гипертензия, гиперспленизм с двухростковой цитопенией, умеренная печеночная недостаточность. Комбинированная терапия обеспечила временное улучшение состояния, поэтому при повторном оперативном вмешательстве размер анастомоза был изменен. Это привело к устойчивому снижению давления в легочной артерии и клиническому улучшению состояния мальчика.

Ключевые слова: дети, легочная артериальная гипертензия, портопальмональная гипертензия, кавернозная трансформация воротной вены, спленоренальный анастомоз.

Для цитирования: Емельянчик Е.Ю., Вольф Н.Г., Черкашина Т.В., Аникина Е.А., Науменко И.Ю., Анциферова Л.Н., Кузминых Е.Н. Тактика ведения ребенка с портопальмональной гипертензией на фоне кавернозной трансформации воротной вены и спленоренального анастомоза. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 102–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-102-107

A clinical case of the development of portopulmonary hypertension in a child after splenorenal anastomosis is presented. The surgical intervention was performed to correct the congenital malformation — cavernous transformation of the portal vein, which led to portal hypertension and varicose veins of the esophagus and stomach. In the long-term postoperative period, pulmonary arterial hypertension, hypersplenism with bilinear cytopenia, and moderate liver failure developed. Combined therapy provided a temporary improvement of the patient status, therefore, during subsequent surgery, the size of the anastomosis was changed. This led to a sustained decrease in pulmonary artery blood pressure and clinical improvement in the boy's condition.

Key words: children, pulmonary arterial hypertension, portopulmonary hypertension, cavernous transformation of the portal vein, splenorenal anastomosis.

For citation: Emelyanchik E.Yu., Wolf N.G., Cherkashina T.V., Anikina E.A., Naumenko I.Yu., Antsiferova L.N., Kuzminykh E.N. Management of a child with portopulmonary hypertension due to cavernous transformation of the portal vein and splenorenal anastomosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 102–107 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-102-107

Синдром прекапиллярной, т.е. артериальной легочной гипертензии связан с широким спектром заболеваний, которые увеличивают объем венозного возврата и гиперволемию малого круга крово-

обращения. Среди всех форм легочной гипертензии патология печени в качестве причины фигурирует в 1,25–2% случаев у детей и в 2–8% у взрослых, страдающих циррозом печени [1, 2].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Емельянчик Елена Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессор В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0001–5013–2480 e-mail: lenacor@mail.ru

660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Вольф Наталья Геннадьевна — врач-детский кардиолог консультативной поликлиники Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000–0003–0143–1155

Черкашина Татьяна Викторовна — врач-детский кардиолог отделения кардиоревманефрологии Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000–0003–1425–6616

Аникина Елена Анатольевна — врач-детский кардиолог отделения кардиоревманефрологии Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000–0002–9456–4434

Науменко Инна Юрьевна — врач-детский кардиолог отделения кардиоревманефрологии Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000–0003–2975–6648

Анциферова Людмила Николаевна — зав. отделением кардиоревманефрологии Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000–0001–8320–5631

660074 Красноярск, ул. Киренского, д. 2 А

Кузминых Евгения Николаевна — врач-детский кардиолог Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0009–0002–2512–554X 660020 Красноярск, ул. Караульная, д. 45

В детском возрасте портальная гипертензия, как правило, имеет нецирротическое происхождение. Причины формирования сосудистого дефекта включают врожденные аномалии портальной системы, в том числе генетические синдромы: синдром Гольденхара, болезнь Кароли, наследуемый по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу поликистоз почек, билиарные гамартомы (комплекс Мейенбурга) [3–5]. Описана клиническая ситуация повреждения печеночной и воротной вен в ходе катетеризации у новорожденных с последующим развитием тромбоза как причины формирования портальной гипертензии и острой печеночной недостаточности [6]. Портальная гипертензия формируется в этих случаях компенсаторно, как результат замещения суженной или окклюзированной воротной вены многочисленными портопеченочными коллатеральными, образующими кавернозную трансформацию сосудистой сети [7].

Физиология портальной системы хорошо изучена. Воротная вена собирает кровь от органов желудочно-кишечного тракта и обеспечивает метаболическую функцию печени. При этом венозная кровь из *v. portae* и артериальная из печеночной артерии смешиваются в синусоидах печени и объединенный поток контактирует с микроворсинками и рецепторами гепатоцитов, фильтруется и преобразуется системами детоксикации. Физиологическое давление в портальной вене колеблется в пределах 5–7 мм рт.ст., а превышение уровня 10–12 мм рт.ст. приводит к образованию портокавальных анастомозов, заполняющих нижнюю полую вену [8]. Именно эти дополнительные сосуды и служат гемодинамической основой развития портальной, а впоследствии портопупмональной гипертензии.

Цель данного сообщения — представить анализ 8-летнего наблюдения ребенка с редкой причиной развития легочной гипертензии — нарушениями гемодинамики после наложения спленоренального шунта, который был выполнен с целью коррекции каверномы ворот печени. Учитывая редкость патологии, сложности ранней диагностики и необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению детей с портопупмональным синдромом, мы хотим обратить внимание педиатров и детских кардиологов на симптомы формирования и прогрессирования легочной гипертензии, а также тактику ведения пациента.

Показатели физического развития ребенка оценивали с помощью *score deviation scale* (SDS), структурно-функциональные параметры сердца — с помощью *Z-score*, физическая работоспособность — с помощью теста 6-минутной с ходьбой (Т6МХ) [9].

Клинический случай

1-й этап наблюдения: 2013 год. Пациент — мальчик 2009 г.р., первое обращение в Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства в возрасте 4 лет с жалобами на боли в животе при-

ступообразного характера, эпизоды субфебрилитета. По данным эзофагофиброгастроуденоскопии патологических изменений не выявлено. В анализе крови определялась анемия I степени, выявлены спленомегалия и протоковые изменения в печени при ультразвуковом исследовании. На стандартной электрокардиограмме регистрировалось удлинение скорректированного интервала Q–T до 480 мс, подтвержденное данными холтеровского мониторирования. Ребенку назначены препарат железа для коррекции железодефицитного состояния, в связи с риском желудочковой тахикардии на фоне удлиненного интервала Q–T получал пропранолол 0,5 мг/кг/сут. Рекомендовано обследование через 1 мес, но в связи с тем, что боли в животе и повышение температуры тела у пациента купировались, на повторный прием семья не обратилась. На фоне приема пропранолола появились слабость, головокружение, зарегистрировано снижение артериального давления и брадикардия, в связи с чем терапия была прекращена.

2-й этап наблюдения: июль 2018 г. — июль 2019 г. В 2018 г. семья повторно обратилась в Красноярский краевой клинический центр с жалобами на многократную рвоту у ребенка. При ультразвуковом исследовании выявлена кавернозная трансформация воротной вены и внепеченочная форма портальной гипертензии, по данным эзофагофиброгастроуденоскопии имелось варикозное расширение вен пищевода I–II степени. Мальчик был направлен в отделение микрохирургии №2 РДКБ Москвы, где была проведена верификация диагноза: «кавернома ворот печени. Внепеченочная форма портальной гипертензии. Варикозное расширение вен желудка и пищевода II степени. Антральный гастрит». Была выполнена операция наложения спленоренального анастомоза, после которой состояние пациента значительно улучшилось: купировались тошнота и рвота, уменьшилась выраженность и частота эпизодов абдоминальной боли.

3-й этап наблюдения: 2019–2023 гг. В июле 2019 г., т.е. через 8 мес после оперативного вмешательства, появились одышка при умеренной физической нагрузке, которая нарастала в течение полугода, головокружения, множественные экхимозы. Ребенок был обследован в Красноярском краевом клиническом центре и Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии Красноярска в январе–феврале 2020 г. в возрасте 10,5 года. По данным объективного осмотра, физическое развитие выше среднего: рост 167 см (SDS > +3), масса тела 58 кг, индекс массы тела 20,7 (SDS +1,4). Выражена бледность кожи, венозная сеть на груди, множественные сливные экхимозы. Частота дыханий 18/мин в покое и до 40/мин после 10 приседаний. Акцентирован II тон на легочной артерии, колебания артериального давления 120/76–136/90 мм рт.ст. SpO₂ 96%, результат теста с 6-минутной ходьбой — 250 м (Z = –4,2).

В анализе периферической крови: лейкоциты $3,82 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 12,6 г/дл, эритроциты $4,95 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $137 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула без отклонений. Выявлена гипербилирубинемия: общий билирубин 33,4 мкмоль/л (норма 3,4–20,5 мкмоль/л), прямой — 6,4 мкмоль/л (норма 0–5,1 мкмоль/л). Уровень общего белка составил 56,4 г/л. Коагулограмма показала дефицит II, V, VII, X факторов, легкое снижение IX, I факторов, умеренную тромбоцитопению.

По данным эхокардиографии выявлены увеличение полостей обоих предсердий до 34 мм (левое — $Z=+3,5$; правое — $Z=+4$) и правого желудочка до 41 мм ($Z=+3,19$), расширение ствола легочной артерии до 28 мм ($Z=+2,38$), легочную гипертензию — 70 мм рт.ст. при нормальной фракции выброса левого желудочка по Симпсону 70%. Для оценки функции спленоренального анастомоза проведена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием в феврале 2020 г. По данным компьютерной томографии печень с ровными и четкими контурами, в размерах не увеличена, структура однородная; воротная вена и ее внутривенные ветви не прослеживаются, вместо них определяется фиброзный тяж. Определяется функционирующий спленоренальный

анастомоз размером 1,9 см; селезеночная вена 1,1 см, верхняя брыжеечная вена 1,1 см (см. рисунок, а). Селезенка с четкими, ровными контурами, структура паренхимы однородная, увеличена до $11,6 \times 5,2 \times 14,0$ см (см. рисунок, б). Поджелудочная железа, почки не изменены, свободная жидкость и увеличенные лимфатические узлы в брюшной полости не выявлены (см. рисунок, в). При фибросканировании печени маркеры развития фиброза не выявлены.

С учетом полученных данных диагнозом был изменен: «портопультмональная гипертензия. Функциональный класс II. Кавернома печени, корригированная в 2019 г. наложением спленоренального анастомоза. Гиперспленизм. Спленомегалия». С целью контроля легочной гипертензии назначен силденафил 30 мг/сут постоянно; симптоматическая терапия — транексамовая кислота по 1 таблетке 2 раза в день и викасол по 0,015 1 раз в день 7 дней каждого месяца; урсофальк 1000 мг/сут в течение 3 мес; спиронолактон 50 мг/сут постоянно.

На фоне терапии уменьшилась одышка, результат теста с шестиминутной ходьбой вырос до 520 м ($Z=-1,1$), но через 8 мес вернулась клиническая картина астении, головокружения и снижение физической работоспособности: результат теста с шестиминутной ходьбой составил 460 м ($Z=-2,6$).

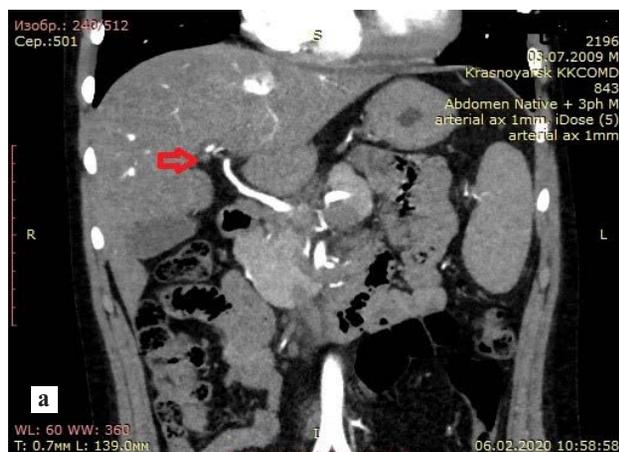


Рисунок. МРТ-визуализация органов брюшной полости. а — функционирующий спленоренальный анастомоз, расширенные селезеночная и верхняя брыжеечная вены; б — признаки трансформированной воротной вены (отсутствии физиологической МРТ-картины воротной вены); в — отсутствие изменений в паренхиме селезенки.

Figure. MRI-visualization of abdominal organs. а — functioning splenoportal anastomosis, dilated splenic and superior mesenteric veins; б — signs of a transformed portal vein (absence of a physiological MRI picture of the portal vein); в — no changes in the parenchyma of the spleen.

При обследовании в Красноярском краевом клиническом центре в феврале 2021 г. отрицательная динамика функций печени, цирротических изменений не выявлена, сохранялось варикозное расширение вен пищевода II степени. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастированием подтвердили нормальную функцию спленоренального анастомоза, спленомегалию. При холтеровском мониторировании регистрировалось замедление атриовентрикулярной проводимости с эпизодами атриовентрикулярной блокады II степени и паузами ритма до 2 с.

В марте 2021 г. ребенок направлен в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева для коррекции терапии легочной гипертензии. В ходе обследования констатируется прогрессирование легочной артериальной гипертензии, что выражалось в следующих показателях:

– уровень натрийуретического пептида составил 260 пг/мл при норме до 100 пг/мл;

– выявлены remodelирование сердца с формированием D-формы левого желудочка без нарушения его сократимости, утолщением межжелудочковой перегородки до 9 мм и заднеинфундной стеники до 8 мм в диастолу, расширение камеры правого желудочка, трикуспидальная и пупмональная недостаточность II степени;

– аневризматическое расширение ствола и ветвей легочной артерии — диаметр ствола увеличен до 45 мм ($Z = +3,96$).

На электрокардиограмме регистрировалась синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений 44–62 уд/мин, удлинение интервала Q–Tс до 524 мс, паузы ритма до 1653 мс. С учетом полученных данных функциональный класс легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с портальной гипертензией, был квалифицирован как III (промежуточный риск), в связи с чем в дополнение к ингибитору фосфодиэстеразы-5 назначен препарат из группы антагонистов рецепторов эндотелина-1 мацитантан в дозе 10 мг/сут постоянно. Выбор связан с минимально выраженным нежелательным влиянием на функции печени.

На фоне комбинированной терапии легочной артериальной гипертензии получена отчетливая позитивная динамика состояния: результат теста с шестиминутной ходьбой увеличился с 446 до 536 м ($Z =$ от $-2,6$ до $-1,92$), произошла оптимизация вентрикуло-вентрикулярного соотношения за счет увеличения объема левого желудочка, снизилось систолическое артериальное давление в легочной артерии до 60 мм рт.ст. Сформулирован прогноз, согласно которому ребенок является кандидатом на трансплантацию печени, и проведено заочное консультирование в НИИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова.

В ходе этапного обсуждения динамики состояния ребенка специалистами Республиканской детской клинической больницы высказано предположение, что размер спленоренального анастомоза избыточен для правых отделов и малого круга, рекомендована коррекция анастомоза. В августе 2021 г. выполнена реконструкция спленоренального анастомоза, диаметр потока уменьшен с 19 до 8 мм, в послеоперационном периоде систолическое давление в легочной артерии снизилось до 37 мм рт.ст.

Пациент продолжил получать специфическую терапию легочной артериальной гипертензии в полном объеме. В декабре 2022 г. проведено комбинированное ангиографическое исследование — мезентерикоportoграфия, трансартериальная почечная флебография, по данным которого установлено, что чревной ствол окклюзирован, визуализируются расширенные вены желудка и пищевода, области ангиоматоза верхнего полюса селезенки, селезеночная вена тромботически изменена, отток из селезенки происходит по забрюшинным коллатералям. Проведены повторные оперативные вмешательства с целью лигирования расширенных вен пищевода.

В настоящее время подростку 14 лет, физическое развитие выше среднего (рост 187 см, SDS +2,3), избыточная масса тела — 87 кг (SDS +1,6); индекс массы тела 24 (SDS +1,49). Умеренно выражены утомляемость, одышка при физической нагрузке, повышение артериального давления до 130–140/76–80 мм рт.ст., тест с шестиминутной ходьбой 488 м (Z -score = $-1,6$). Сохраняются двухростковая цитопения — признак гиперспленизма (лейкоциты $3,99 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 13,1 г/дл, эритроциты $5,0 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $150 \cdot 10^9$ /л); симптомы печеночной недостаточности (общий белок 58,9 г/л; билирубин общий 19,4 мкмоль/л, прямой 5,7 мкмоль/л; протромбиновый индекс 73%); снижение синтеза факторов свертывания (II — 69%; VII — 39,8%; IX — 62,9%; X — 57%).

По данным эхокардиографии размеры полостей сердца не превышают уровень Z -score 1,0, но остается недостаточность клапана легочной артерии II степени, систолическое давление в легочной артерии составила 33 мм рт.ст. При холтеровском мониторировании в июле 2023 г. ведущий ритм синусовый, регистрировались периоды атриовентрикулярной диссоциации, удлиненный интервал Q–Tс до 86% записи, максимально до 52 мс.

Ребенок наблюдается с диагнозом: «кавернозная трансформация воротной вены. Внепеченочная форма портальной гипертензии. Состояние после оперативного лечения 2018 г. (формирование спленоренального анастомоза), 2021 г. (реконструкция спленоренального анастомоза с уменьшением его диаметра), повторных оперативных вмешательств по эндоскопическому лигированию варикозно-рас-

ширенных вен пищевода. Вторичная легочная артериальная гипертензия на фоне портальной гипертензии, функциональный класс II, низкий риск. Нарушение ритма сердца: дисфункция синусного узла, вторичное удлинение интервала Q–T. Приобретенный дефицит К-зависимых факторов свертывания крови. Двухростковая цитопения (лейкопения, тромбоцитопения) на фоне гиперспленизма».

Обсуждение

Кавернозная трансформация воротной вены сопровождается широким спектром клинических проблем: от гиперкоагуляции с повышенным тромбообразованием до гиперспленизма, прогрессирования дисфункции печени и кровотечений из варикозно-расширенных гастроэзофагеальных вен [10]. Легочная гипертензия вызывается гиперволемией нижней полой вены, правых камер сердца и малого круга кровообращения из-за многочисленных портосистемных коллатералей. В случае избыточного кровотока повышается напряжение сдвига эндотелиоцитов с нарушением их регулирующих и протективных функций [11]. Это способствует суживанию и постепенному ремоделированию сосудов малого круга. Значительный вклад в этот процесс вносят бактериальные эндотоксины, гормоны поджелудочной железы, вазоактивные вещества, которые шунтируются с потоком крови, минуя печень [12].

Оперативное лечение пациентов с аномалией портальной системы включает создание сосудистых анастомозов, разгружающих систему воротной вены, а также контроль варикозных узлов пищевода путем их эндоскопической перевязки с целью предотвращения кровотечений. Наложение спленоренального анастомоза — вариант селективной коррекции

аномалии развития воротной вены, направленный на декомпрессию портального русла. В обзоре, посвященном анализу осложнений хирургического лечения детей с портальной гипертензией, метод проксимального и дистального спленоренального анастомоза применялся более чем в 50% анализируемых клинических случаев. Среди всех осложнений наиболее частыми были формирование кровотечений из варикозно-расширенных вен, асцит, стенозы и тромбирование шунтов, сепсис; из отсроченных последствий отмечена энцефалопатия, наиболее редкой оказалась легочная гипертензия — 2 случая из представленных 22 исследований. Мы не нашли в доступной литературе объяснения и/или описания случаев развития дисфункции синусного узла на фоне подобной патологии печени, поэтому сочли выявленное нарушение ритма сердца случайной находкой.

Заключение

Таким образом, развитие портальной гипертензии в послеоперационном периоде у детей с мальформацией воротной вены — очень редкое осложнение. Формирование гемодинамических изменений в венозной системе большого круга кровообращения может быть обусловлено несоответствием размера шунта анатомическим особенностям сосудов пациента. Это подчеркивает важность детальной динамической оценки правых отделов сердца у больных данной категории. Ранняя диагностика легочной артериальной гипертензии и своевременное начало специфической терапии позволяет стабилизировать и даже улучшить состояние ребенка, снизив функциональный класс и риск прогрессирования болезни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kwiatkowska J., Zuk M., Migdal A., Kusa J., Skiba E., Zygadlo K. et al. Children and Adolescents with Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline and Follow-Up Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *J Clin Med* 2020; 9(6): 1717. DOI: 10.3390/jcm9061717
2. Tingo J., Rosenzweig E.B., Lobritto S., Krishnan U.S. Portopulmonary hypertension in children: a rare but potentially lethal and under-recognized disease. *Pulm Circ* 2017; 7: 712–718. DOI: 10.1177/2045893217723594
3. Гудков Р.А., Дмитриев А.В., Слободянюк О.А. Синдром Кароли у детей: краткий обзор и клиническое наблюдение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2022; 10: 169–174. [Gudkov R.A., Dmitriev A.V., Slobodyanyuk O.A. Caroli syndrome in children: a brief review and clinical observation. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-206–10–169–174
4. Diaz F., Briglia F. A100 cavernous transformation of the portal vein in a pediatric patient with goldenhar syndrome: a case report. *J Can Assoc Gastroenterol* 2023; 6(Suppl 1): 54–55. DOI: 10.1093/jcag/gwac036.100
5. Живаева Е.В., Фрейд Г.Г. Дизонтогенетические кисты печени: пато- и морфогенез. *Доказательная гастроэнтерология* 2020; 9(3): 39–46. [Zhivaeva E.V., Freund G.G. Dysontogenetic liver cysts: patho- and morphogenesis. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* 2020; 9(3): 39–46. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro2020903139
6. Мальцева Е.В., Соколовская М.А., Братчиков Д.Ю., Доманская О.В. Случай портального внепеченочного и внутripеченочного тромбоза неуточненной этиологии, осложненный синдромом портальной гипертензии, острой печеночной недостаточностью. *Мать и дитя в Кузбассе* 2022; 3(90): 175–181. [Maltseva E.V., Sokolovskaya M.A., Bratichikov D.Yu., Domanskaya O.V. A case of portal extrahepatic and intrahepatic thrombosis of unspecified etiology, complicated portal hypertension syndrome, acute liver failure. *Mat' i ditya v Kuzbasse* 2022; 3(90): 175–181. (in Russ.)]
7. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Hervé P., Fallon M.B. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861. DOI: 10.1183/09031936.04.00010904
8. Porres-Aguilar M., Gallegos-Orozco J.F., Garcia H., Aguirre J., Macias-Rodriguez R.U., Torre-Delgadillo A. Pulmonary vas-

- cular complications in portal hypertension and liver disease: A concise review. *Rev de Gastroenterologia de Mexico* 2013; 78(1): 35–44. DOI: 10.1016/j.rgmx.2012.10.004
9. *Wei B., Huang Z., Tang C.* Optimal Treatment for Patients with Cavernous Transformation of the Portal Vein. *Front Med (Lausanne)* 2022; 24(9): 853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138
10. *Qin, Y., Wen, H., Liang, M., Luo D., Zeng Q., Liao Y., Zeng M. et al.* A new classification of congenital abnormalities of UPVS: sonographic appearances, screening strategy and clinical significance. *Insights Imaging* 2021; 12: 125. DOI: 10.1186/s13244–021–01068–5
11. *Wei B., Zhang L., Tong H., Wang Z., Wu H.* Cavernous Transformation of the Portal Vein in a 26-Month-Old Boy Treated by Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Case Report *Front Pediatr* 2019; 7: 379. DOI: 10.3389/fped.2019.00379
12. *Zielsdorf Sh., Narayanan L., Kantymyr S., Barbeta A., Know Y., Etesami K. et al.* Surgical shunts for extrahepatic portal vein obstruction in pediatric patients: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2021; 23(5): 656–665. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.11.1149

Авторы выражают благодарность зав. отделением кардиологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, к.м.н. Ирине Михайловне Миклашевич за помощь в подборе и контроле ЛАГ-специфической терапии пациента.

Поступила: 07.11.23

Received on: 2023.11.07

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.

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа у 11-летнего мальчика

Ю.Г. Самойлова¹, М.В. Матвеева¹, О.А. Олейник¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, Д.В. Подчиненова¹,
Т.Д. Вачадзе¹, Е.В. Горбатенко⁴

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

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

³ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА, Москва, Россия;

⁴ОГАУЗ «Детская больница №1», Томск, Россия

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in an 11-year-old boy

Yu.G. Samoilova¹, M.V. Matveeva¹, O.A. Oleynik¹, D.A. Kudlay^{2,3}, D.V. Podchinenova¹,
T.D. Vachadze¹, E.V. Gorbatenko⁴

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

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

³National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

⁴Children's Hospital №1, Tomsk, Russia

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа — редкая наследуемая по аутосомно-рецессивному типу патология, обусловленная дефектом гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*), сопровождающаяся эндокринными и неэндокринными проявлениями с манифестацией в детском возрасте. Заболевание характеризуется клиническим полиморфизмом, что затрудняет своевременную диагностику. В статье описан клинический случай 11-летнего пациента с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа, у которого течение заболевания было стертым на протяжении длительного периода. Высокое качество жизни таких пациентов возможно при своевременной индивидуально подобранной заместительной терапии с последующим диспансерным наблюдением.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, надпочечниковая недостаточность.

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Подчиненова Д.В., Вачадзе Т.Д., Горбатенко Е.В. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа у 11-летнего мальчика. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2024; 69:(1): 108–113. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-108-113

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 is a rare autosomal recessive hereditary pathology — a defect in the autoimmune regulator gene (*AIRE*), which develops with endocrine and non-endocrine manifestations in childhood. The disease is characterized by clinical polymorphism, which makes timely diagnosis difficult. The article describes a clinical case of an 11-year-old patient with autoimmune polyendocrine syndrome type 1, in whom the course of the disease was erased for a long period. The high quality of life of such patients is possible with timely, individually selected substitution therapy, followed by dispensary observation.

Key words: children, autoimmune polyglandular syndrome type 1, adrenal insufficiency.

For citation: Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Oleynik O.A., Kudlay D.A., Podchinenova D.V., Vachadze T.D., Gorbatenko E.V. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in an 11-year-old boy. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2024; 69:(1): 108–113 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-108-113

Впервые аутоиммунный полиэндокринный синдром был упомянут в 1855 г., когда Т. Аддисон описал [1] витилиго и пернициозную анемию у пациента с идиопатической надпочечниковой недостаточ-

ностью. В 1957 г. Е. Witebsky [2] сформулировал критерии аутоиммунной природы заболеваний у человека:

1) наличие циркулирующих аутоантител и/или клеточноопосредованной аутоиммунной реакции;

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Самойлова Юлия Геннадьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, зав. центром клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета, гл. специалист департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике, ORCID: 0000-0002-2667-4842 e-mail: samoilova_y@inbox.ru

Матвеева Мария Владимировна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9966-6686

Олейник Оксана Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2915-384X

Подчиненова Дарья Васильевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6212-4568

Вачадзе Тамара Джамбуловна — ординатор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии по специальности «эндокринология» Сибирского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0001-6384-1972

634050 Томск, Московский тракт, д. 4.

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д.м.н., чл.-корр. РАН, проф. кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, вед. науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии Государственного научного центра Институт иммунологии, ORCID: 0000-0002-4212-3848

e-mail: d624254@gmail.com

119571 Москва, просп. Вернадского, д. 96, кор. 1

Горбатенко Елена Викентьевна — к.м.н., зав. эндокринологическим отделением ОГАУЗ ДБ №1, ORCID: 0000-0003-0858-2933 634050 Томск, Московский тракт, д. 4

2) распознавание и выделение специфических антигенов, против которых направлены антитела;

3) продукция антител при иммунизации экспериментальных животных данными антигенами;

4) появление патологических изменений в тканях сенсбилизированных экспериментальных животных, аналогичных таковым у человека.

Лишь в 1980 г. М. Neufeld и соавт. [3] впервые представили классификацию аутоиммунного полиэндокринного синдрома, включавшую четыре основных типа. В 2001 г. эта классификация была модифицирована С. Betterle и соавт. [4]. В течение жизни пациента при присоединении новых компонентов синдрома один тип аутоиммунного полиэндокринного синдрома взрослых может быть переклассифицирован в другой [5].

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа — редкая, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу наследственная патология, развивающаяся с эндокринными и другими соматическими проявлениями в детском возрасте (2–5 лет) [6, 7]. Этиологией данного синдрома служит дефект гена *AIRE* — ген аутоиммунного регулятора. Классическая триада аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа включает хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, надпочечниковую недостаточность и гипопаратиреоз. Наличие 2 из 3 перечисленных клинических симптомов позволяет диагностировать аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа [8]. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа часто сопровождается гипогонадизмом, сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, витилиго, алопецией, аспленией, пневмонитом, гастритом, пернициозной анемией, дисфункцией кишечника, нефритом и гепатитом [7, 9, 10]. Заболевание может встречаться у людей различных национальностей во всем мире с приблизительной частотой 1:90 тыс. — 200 тыс. человек, при этом распространенность его наиболее высока в генетически изолированных популяциях, например среди иранских евреев; в этом случае распространенность увеличивается до 1:6500–1:9000 [6, 11, 12].

В большинстве случаев диагностика аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа отстает на несколько лет по отношению ко времени появления первых симптомов, хроническая первичная надпочечниковая недостаточность может быть единственным проявлением нарушения эндокринной системы на протяжении многих лет, нередко до 20–30 лет. Анализ гена *AIRE* — основной диагностический метод для раннего выявления аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа и выбора методов его лечения [13]. Пациентам без надпочечниковой недостаточности с установленным диагнозом «аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа» необходимо проводить стимуляционный

тест с адренокортикотропным гормоном не реже 1 раза в 6 мес для раннего выявления надпочечниковой недостаточности на субклиническом этапе и предотвращения развития острой манифестации адреналового криза [12]. Генетическое консультирование позволяет своевременно выявить заболевание, назначить соответствующее лечение и предотвратить тяжелые осложнения [13–16].

Действительно низкая распространенность, клиническое разнообразие проявлений и сложность диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа влияет на своевременную диагностику и терапию заболевания, что демонстрирует представленный авторами клинический случай. Данные публикуются с личного разрешения пациента и его представителя, подписано информированное согласие мамы ребенка.

Клинический случай. Пациент И., мальчик 2012 г. р., проживает в г. Асино (Томская область). Обратился в ОГАУЗ «Детская больница №1» г. Томске с жалобами на выраженную слабость, недомогание, сниженный аппетит, тошноту, рвоту, боли в нижних конечностях в течение 2 нед.

Анамнез заболевания. 9 ноября 2022 г. заболевание манифестировало с обильной рвоты, нарастающей слабости, далее — повторяющиеся эпизоды рвоты желчным содержимым; с 14 ноября стал отказываться от еды. Ребенок госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства 16 ноября 2022 г. При осмотре обращала внимание гиперпигментация кожных покровов с серебристо-бронзовым оттенком, особенно в местах трения; при обследовании выявлены гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокортизолемиа. Ребенок консультирован специалистами Детской больницы №1, принято решение о переводе пациента с предварительным диагнозом: «хроническая надпочечниковая недостаточность». В лечении рекомендована инфузионная (0,9% раствор NaCl) и заместительная гормональная терапии препаратами гидрокортизона (Кортеф) в дозировке 10 мг/сут (из расчета 10 мг/м² в 07:00 ч — 3 мг, в 15:00 ч — 3 мг, в 23:00 ч — 4 мг). На фоне назначенной терапии состояние ребенка улучшилось, частично купированы электролитные нарушения, гиперпигментация кожи стала менее выражена.

Анамнез жизни (согласно данным выписки из истории болезни). Ребенок родился доношенным. Вакцинация в срок согласно национальному календарю. Наследственный анамнез отягощен: у родной сестры — ревматоидный артрит. С 7 лет у мальчика имеется алопеция волосистой части головы, по данной патологии не обследован. В период с 2013 по 2021 г. неоднократно переносил тонзиллиты, в том числе лакунарную ангину, в 2021 г. — клебсиеллезный гастроэнтерит, флегмонозный аппендицит.

Объективно на момент осмотра: рост 134 см, масса тела 27,4 кг, SDS роста — 0,76, SDS индекса

массы тела — 0,82. Состояние средней степени тяжести за счет дегидратации. Самочувствие существенно не страдало. Реакция на осмотр была адекватная, мальчик активный, контактный. Телосложение маскулинное, правильное. Волосы на голове мягкие, истонченные, отмечалась диффузная алопеция волосистой части головы (см. рисунок). Кожные покровы смуглые, сухие, гиперпигментация в области локтей, колен, в местах трения; мелкопластинчатое шелушение кожи головы. Подкожный жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, пуэрильное, хрипов нет. Тоны четкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край ее эластичный, безболезненный. Физиологические отправления в норме, регулярные. Щитовидная железа I степени, безболезненная, эластичная. Половые органы сформированы по мужскому типу, Таннер I, яички пальпируются в мошонке, мошонка гиперпигментирована.

Во время госпитализации в Детской больнице №1 Томска в декабре 2022 г. проведено обследование, при котором выявлены гиперпролактинемия, повышенный уровень адренокортикотропного гормона (см. таблицу). По данным ультразвукового исследования щитовидной и паращитовидных желез выявлены диффузные изменения щитовидной железы, общий объем составил 3,4 см³, паращитовидные железы не визуализировались. При эхокардиографии выявлены гипокинезия межжелудочковой перегородки, гиперкинезия заднебоковой стенки левого желудочка. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечались увеличение печени, перегиб тела желчного пузыря, увеличение размеров желчного пузыря, реактивные изменения паренхимы поджелудочной железы. При ультразвуковом исследовании пахово-мошоночной области: размер правой гонады 15,6–9 мм, размер левой гонады 15,4–8,8 мм, что соответствовало параметрам трехлетнего возраста.

Пациенту выставлен диагноз: «хроническая надпочечниковая недостаточность, первичная, стадия декомпенсации». Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа (?). Сопутствующие заболевания: диффузная алопеция волосистой части головы.

В связи со сложной диагностической ситуацией пациент находился под наблюдением детского эндокринолога. При молекулярно-генетическом исследовании выявлен патогенный вариант в гене *AIRE* с.769C>T (p.Arg257Ter), что подтвердило предполагаемый диагноз аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа. Было рекомендовано продолжить подбор дозы гидрокортизона под контролем электролитного состава крови, исследование уровней паратгормона, кальцито-



Рисунок. Диффузная алопеция волосистой части головы.
Figur. Diffuse alopecia of the scalp.

нина, кальция и фосфора в крови для исключения гипопаратиреоза в динамике, исследование антител к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD), тирозинфосфокиназе для исключения аутоиммунного поражения инсулярного аппарата поджелудочной железы, исследование ревматоидного фактора, антистрептолизина-О.

Обсуждение

Распространенность аутоиммунного полиэндокринного синдрома относительно невелика, а спектр клинических проявлений вариативен, что требует особого внимания педиатров и детских эндокринологов [3]. Представленный клинический случай демонстрирует принципиальность своевременной диагностики и назначения адекватной терапии у пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа. После установления предварительного диагноза пациенту и начала терапии отмечается положительная динамика состояния.

Клиническая картина аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа вариативна, характеризуется различными аутоиммунными поражениями, и последовательность их появления может варьировать у разных пациентов, что требует тщательного и своевременного обследования пациента с подозрением на данное заболевание [6]. Один из наиболее характерных и ранних признаков аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа — поражение надпочечников, что приводит к их недостаточной функции [1]. Грибковые инфекции, часто вызванные

Таблица. Результаты лабораторных исследований
Table. Results of laboratory tests

Дата	Наименование	Результат	Референсные значения
07.12.2022	C-пептид	0,80 нг/мл	0,50–3,20 нг/мл
07.12.2022	Фолликулостимулирующий гормон	0,20 мМЕ/мл	0,80–13,80 мМЕ/мл
07.12.2022	Лютеинизирующий гормон	0,10 мМЕ/мл	0,80–8,40 мМЕ/мл
07.12.2022	Кортизол утром	46,30 нмоль/л	120,00–660,0 нмоль/л
09.12.2022	Общий белок	79,80 г/л	60,00–83,00 г/л
09.12.2022	Холестерин	6,86 ммоль/л	3,21–5,20 ммоль/л
09.12.2022	Мочевина	7,90 ммоль/л	2,50–6,40 ммоль/л
09.12.2022	Кретинин	49,00 мкмоль/л	27,00–62,00 мкмоль/л
09.12.2022	Калий	6,11 ммоль/л	3,50–5,30 ммоль/л
09.12.2022	Натрий	130,10 ммоль/л	135,00–148,00 ммоль/л
09.12.2022	Альфа-амилаза общая	80,00 ед/л	29,00–90,00 ед/л
09.12.2022	Аспаратаминотрансфераза	48,40 ед/л	0,00–35,00 ед/л
09.12.2022	Аланинаминотрансфераза	43,40 ед/л	0,00–40,00 ед/л
11.12.2022	Пролактин	538,00 нмоль/л	73,00–407,00 нмоль/л
11.12.2022	Адренокортикотропный гормон	>1250 пг/мл	7,20–63,30 пг/мл
14.12.2022	Глюкоза	5,50 ммоль/л	3,30–6,10 ммоль/л
14.12.2022	Мочевина	5,00 ммоль/л	2,50–6,40 ммоль/л
14.12.2022	Калий	4,95 ммоль/л	3,50–5,30 ммоль/л
14.12.2022	Натрий	136,10 ммоль/л	135,00–148,00 ммоль/л
14.12.2022	Кальций	2,42 ммоль/л	2,2–2,7 ммоль/л
14.12.2022	Фосфор неорганический	1,54 ммоль/л	1,45–1,78 ммоль/л

Candida albicans, могут проявляться в детском возрасте [3]. Гипопаратиреоз обычно начинается проявляться в раннем или среднем детском возрасте [2]. Алопеция и дерматологические проявления могут манифестировать в любом возрасте. Наиболее часто при возникновении алопеции пациенты обращаются к дерматологам-трихологам, но причина кроется в эндокринной патологии; это еще раз заостряет внимание на том, что врачи разных специальностей должны быть ознакомлены с симптоматикой аутоиммунных полиэндокринных синдромов [8]. Хронический тиреоидит или другие аутоиммунные заболевания могут появляться в различные периоды детства или подросткового возраста [13]. Своевременная диагностика позволяет продлить и повысить качество жизни пациента, минимизировать риск развития тяжелых и угрожающих жизни состояний, таких как электролитный дисбаланс, который способен привести к сердечно-сосудистым катастрофам [8]. Лечение заболевания подразумевает пожизненную заместительную терапию глюкокортикоидами под динамическим наблюдением врача [17].

Кроме того, необходимо не только диагностировать и назначить адекватную терапию, но и обучить пациента и его семью коррекции заместительной терапии при острых состояниях.

Заключение

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что клиническая картина аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа полиморфна, и это обуславливает важность комплексного обследования больных и привлечения узких специалистов при обнаружении аутоиммунного заболевания в сочетании с другими компонентами данного синдрома, так как ряд полиэндокринопатий может протекать под маской иных заболеваний. В настоящее время данная патология встречается все чаще, что свидетельствует о необходимости осведомленности о ее клинических проявлениях врачей различных специальностей для своевременной и верной верификации диагноза. В каждом конкретном случае проявления и последовательность их появления могут быть индивидуальными.

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ®

ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба¹⁻⁴
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента¹⁻³
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией¹⁻³
- Улучшает качество жизни пациентов^{1,3}



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-Н⁰(000140)-(ПГ-РУ). **Международное непатентованное наименование:** экулизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Действующее вещество:** экулизумаб, гуманизированное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO F5A 7 по технологии рекомбинантной ДНК. **Механизм действия:** экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а также избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, рефрактерной генерализованной менингит-гравис и оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами, где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. **Показания к применению.** Для лечения взрослых пациентов и детей с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе, атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). Для лечения взрослых пациентов с: рефрактерной генерализованной менингит-гравис с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (АсНР), оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. **Способ применения и дозы.** Препарат Элизария® необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25-45 минут у взрослых пациентов, и длительностью от 1 до 4 часов у детей. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® внутривенно капельно каждые 14 ± 2 дня. Атипичный гемолитико-уремический синдром: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дня. **Дети.** Для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС весом менее 40 кг доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Особые указания.** Учитывая механизм действия препарата Элизария®, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями и нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта). **Нежелательные реакции.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщению о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pr@generium.ru. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®⁴.

1. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elzaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. *Журнал Блад*. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Птушкин В. В., Кулагин А. Д., Лукина Е. А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (7): 77-84. 3. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Annals of Hematology*. 2021; 100 (11): 2689-2698. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. Рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы первого биоаналога экулизумаба. *Анналы гематологии*. 2021; 100 (11): 2689-2698). 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx, <https://www.generium.ru/products/elizaria>.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

Реклама

4CQwVszH9pWwJXAbRz

 **Generium**
Pharmaceuticals

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. In a collection of the published writing of the late Thomas Addison, M.D., physician to Guy's Hospital. London: New Sydenham Society 1868. Reprinted in *Medical Classics* 1937; 2: 244–293.
2. Witebsky E. Chronic Thyroiditis and Autoimmunization. *J Am Med Assoc* 1957; 164(13): 1439. DOI: 10.1001/jama.1957.02980130015004
3. Neufeld M., Blizzard R.M. Polyglandular autoimmune diseases. Editors A. Pinchera, D. Doniach, G.F. Fenzi, L. Baschieri. Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders. New York: Academic Press, 1980; 357–365.
4. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Clin Immunol Allergol. Acta Bio Medica* 2003; 74(1): 9–33.
5. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1): 11–20. DOI: 10.1530/eje09–0044
6. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(2): 295–320. DOI: 10.1016/S0889–8529(01)00013–5
7. Rautema R., Hietanen J., Niissalo S., Pirinen S., Perheentupa J. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma — A complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I). *Oral Oncol* 2007; 43(6): 607–613. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.07.005
8. Трошина В.В., Романова Н.Ю., Созаева Л.С., Трошина Е.А. Случай из практики: история диагностики и особенности течения аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. *Проблемы эндокринологии* 2019; 65(5): 362–366. [Troshina V.V., Romanova N.Yu., Sozaeva L.S., Troshina E.A. Case from practice: history of diagnosis and features of the course of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Problemy Endokrinologii* 2019; 65(5): 362–366. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl10295
9. Wang Y., Shahi P.K., Wang X., Xie R., Zhao Y., Wu M. et al. In vivo targeted delivery of nucleic acids and CRISPR genome editors enabled by GSH-responsive silica nanoparticles. *J Control Release*. 2021; 336: 296–309. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.06.030
10. Winer K.K. Advances in the treatment of hypoparathyroidism with PTH 1–34. *Bone* 2019; 120: 535–541. DOI: 10.1016/j.bone.2018.09.018
11. Hedstrand H., Ekwall O., Haavik J., Landgren E., Betterle C., Perheentupa J. et al. Identification of tyrosine hydroxylase as an autoantigen in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267(1): 456–461. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1945
12. Breivik L., Oftedal B.E., Bøe Wolff A.S., Bratland E., Orlova E.M., Husebye E.S. A novel cell-based assay for measuring neutralizing autoantibodies against type I interferons in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Clin Immunol* 2014; 153(1): 220–227. DOI: 10.1016/j.clim.2014.04.013
13. Björklund G., Pivin M., Hangan T., Yurkovskaya O., Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev* 2022; 21(8): 103135. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103135
14. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1): 11–20. DOI: 10.1530/eje09–0044
15. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигланулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. *Проблемы эндокринологии* 2014; 60(3): 43–52. [Larina A.A., Troshina E.A., Ivanova O.N. Autoimmune polyglandular syndromes in adults: genetic and immunological diagnostic criteria. *Problemy Endokrinologii* 2014; 60(3): 43–52. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl201460343–52
16. Никитина И.Л., Астафьева Л.И. Аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа у ребенка 10 лет. *Проблемы эндокринологии* 2000; 46(6): 37–37. [Nikitina I.L., Astafieva L.I. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in a 10-year-old child. *Problemy endokrinologii* 2000; 46(6): 37–37. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl11882
17. Киселева Т.А., Валеева Ф.В., Екимовская Д.Л., Макаров М.А., Хабибуллина Р.Т. Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа. *Медицинский вестник Юга России* 2022; 13(2): 168–171. [Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Ekimovskaya D.L., Makarov M.A., Khabibullina R.T. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii* 2022; 13(2): 168–171. (in Russ.)] DOI: 10.21886/2219–8075–2022–13–2–168–171

Поступила: 07.11.23

Received on: 2023.11.07

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 течения и лечения COVID-19: опыт Морозовской детской городской клинической больницы

В.В. Горев¹, М.С. Савенкова^{1,2}, Т.А. Теновская¹, С.И. Валиева^{1,2}, А.Е. Анджель¹, Н.В. Бузина¹, Н.В. Гришина¹

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, Москва, Россия;

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

Analysis of the course and treatment of COVID-19: the experience of the Morozov Children's City Clinical Hospital

V.V. Gorev¹, M.S. Savenkova^{1,2}, T.A. Tenovskaya¹, S.I. Valieva^{1,2}, A.E. Andgel¹, N.V. Buzina¹, N.V. Grishina¹

¹Morozov Children's City Clinical Hospital Moscow, Russian;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Морозовская детская клиническая больница практически в первые месяцы развития эпидемии COVID-19 начала принимать больных не только с острой инфекцией, но и в основном с сочетанной патологией. На основании ретроспективного анализа 290 историй болезни детей, госпитализированных в Морозовскую ДГКБ с COVID-19 в период с апреля 2020 г. по сентябрь 2020 г., был проведен анализ поступивших в стационар детей с преимущественно сочетанной патологией. Из этих детей 6 умерли. В возрасте младше 3 лет были 38,4% детей, в пубертатном возрасте — 37,3%. У госпитализированных больных были следующие диагнозы: пневмония — у 41 (14,4%), хирургическая патология и травма — у 69 (24,3%), соматическая патология (включая заболевания желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящих путей, гематологические заболевания, неврологические, сахарный диабет 1-го типа, болезни суставов, болезни периода новорожденности, онкологические заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы и др.) Для диагностики ковидной пневмонии, наряду с экспресс-методами выявления SARS-CoV-2, использовали компьютерную томографию легких. Анализируя течение заболеваний у детей хирургического профиля, можно отметить, что коронавирусная инфекция не повлияла на течение основного заболевания. В то же время COVID-19 у больных гематологического профиля спровоцировал ухудшение состояния с симптомами острой респираторной вирусной инфекции (гипертермия, слабость, кашель, ринит). У больных с симптоматической фокальной эпилепсией и у больных с повышенным внутричерепным давлением инфекция SARS-CoV-2 вызвала активацию судорожных приступов. Дебют сахарного диабета 1-го типа отмечен у 5 из 6 поступивших детей. В этих случаях COVID-19 был провоцирующим фактором, она также вызвала обострение у 1 ребенка, длительно болеющего сахарным диабетом. В статье приведены истории болезни и диагнозы 6 детей в возрасте от 3 лет 9 мес до 17 лет с летальными исходами, тяжелой сочетанной патологией (лейкозы, опухоль ствола мозга, иммунодефицитное состояние), у которых COVID-19 утяжелил течение основного заболевания с развитием генерализованной комбинированной бактериальной инфекции, сепсиса, кровотечений.

Ключевые слова: дети, коморбидные больные, COVID-19, течение, исходы, лечение.

Для цитирования: Горев В.В., Савенкова М.С., Теновская Т.А., Валиева С.И., Анджель А.Е., Бузина Н.В., Гришина Н.В. Анализ течения и лечения COVID-19: опыт Морозовской детской городской клинической больницы. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 114–122. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-114-122

Morozov Children's City Clinical Hospital, almost in the first months of the development of the COVID-19 epidemic, began to admit not only patients with acute infection, but mainly with combined comorbid pathology. Based on a retrospective analysis of 290 medical records of children hospitalized with COVID-19 at the Children's City Clinical Hospital, an analysis of children admitted to the hospital with predominantly comorbid pathology was carried out between April 2020 and September 2020. Six of these children had a fatal outcome. Most children were in the first 3 years of life (38,4%) and puberty (37,3%). The diagnoses of hospitalized patients were varied: pneumonia — 41 (14,4%), surgical pathology and trauma — 69 (24,3%), somatic pathology — 120 (42,3%), including: diseases of the gastrointestinal tract, kidneys and urinary tract pathways, hematological diseases, neurological, type I diabetes mellitus, joint diseases, diseases of the newborn period, oncological diseases, diseases of the cardiovascular system. To diagnose covid pneumonia, along with rapid methods of SARS-COV2, computed tomography of the lungs was used. Analyzing the course of diseases in surgical children, it can be noted that coronavirus infection did not affect the course of the underlying disease. At the same time, COVID-19 infection in hematological patients provoked a worsening of the condition with symptoms of an acute respiratory viral infection (hyperthermia, weakness, cough, rhinitis). In patients with symptomatic focal epilepsy and in patients with increased intracranial pressure, SARS-COV-2 caused activation of seizures. It should be noted that the onset of type 1 diabetes was observed in 5 out of 6 admitted children. In these cases, COVID-19 infection was a provoking factor; it also caused an exacerbation in 1 child who had "long-term" diabetes. The article presents case histories and diagnoses of 6 children aged 3 years 9 months to 17 years with deaths, severe comorbid pathology (leukemia, brain stem tumor, immunodeficiency state), in whom COVID-19 infection aggravated the course of the underlying disease with the development of generalized combined bacterial infection, sepsis, bleeding.

Key words: children, comorbid patients, COVID-19, course, outcomes, treatment.

For citation: Gorev V.V., Savenkova M.S., Tenovskaya T.A., Valieva S.I., Angel A.E., Buzina N.V., Grishina N.V. Analysis of the course and treatment of COVID-19: the experience of the Morozov Children's City Clinical Hospital. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 114–122 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-114-122

Коронавирусная инфекция остается в центре внимания несмотря на то, что эпидемия COVID-19 во всем мире официально уже закончилась. Тем не менее ее течение, последствия и лечение анализируются врачами различных специальностей.

Новая коронавирусная инфекция — COVID-19 — с начала 2020 г. стала «вызовом» всему медицинскому сообществу и предметом изучения источников ее происхождения, распространенности, оценки тяжести, причин летальных исходов, анализа диагностических данных, выбора препаратов для лечения и т.д. Пандемия COVID-19 оказала огромное воздействие на социальную, экономическую, политическую и культурную сферы нашей страны. Высокие распространенность, контагиозность, летальность, разнообразные мутирующие штаммы SARS-CoV-2 привели к значительному сокращению оказания плановой медицинской помощи по неинфекционным болезням [1]. В то же время были открыты новые отделения и репрофилированы по инфекционному профилю различные другие отделения больниц. За период с начала пандемии по настоящее время Минздравом России было выпущено 17 «Временных методических рекомендаций. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» для взрослых и 2 — для детей, в которых по мере накопления сведений как у нас в стране, так и за рубежом добавлялись данные по контингенту больных, возрастным особенностям, лечению с выбором препаратов, диагностике, осложнениям и особенностям течения.

За прошедшие 2 года наблюдалось 5 волн подъема заболеваемости инфекцией, вызванной SARS-CoV-2,

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Савенкова Марина Сергеевна — д.м.н., проф. кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; гл. внештатный инфекционист ТИНаО, ORCID: 0000-0002-1648-8683 e-mail: mpsavenkov@mail.ru

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Горев Валерий Викторович — к.м.н., гл. врач Морозовской детской городской клинической больницы, обладатель статуса «Московский врач», гл. внештатный неонатолог, ORCID: 0000-0001-8272-3648

Теновская Татьяна Александровна — зам. гл. врача по клинико-экспертной работе Морозовской детской городской клинической больницы, «Почетный работник здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000-0001-6431-8681

Валиева Саня Ириковна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; зам. гл. врача по медицинской части и научно-образовательной работе Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0009-0009-6241-91-42

Анджель Андрей Евгеньевич — зам. гл. врача по медицинской части Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1287-3039

Бузина Наталья Викторовна — зав. отделом статистики Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0009-0004-92-13-2242

Гришина Наталья Викторовна — зав. архивом Морозовской детской городской клинической больницы
119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

связанных с возникновением новых штаммов коронавируса. Однако возможны подъемы заболеваемости, связанные не только с появлением новых штаммов коронавируса, но и с развитием микстинфекций, обусловленных другими острыми респираторными заболеваниями. Вирус SARS-CoV-2 подвержен мутациям, вследствие чего регулярно появляются его новые варианты.

По клинической симптоматике варианты COVID-19 имели некоторые различия. Так, вариант «дельта» (появился первым в нашей стране в 2020 г.), наряду с симптомами, характерными для респираторного заболевания, отличали потеря обоняния и вкуса, выраженная слабость и развитие длительного постковидного синдрома. При инфекции, вызванной вариантом «омикрон» (2021 г.), больные не теряли обоняния, но отмечали сильную усталость. Новый вариант «кентавр» (2022 г.) отличает, наряду с болью в горле, поражение желудочно-кишечного тракта и сосудов поджелудочной железы [2, 3].

С начала эпидемии обобщались клинико-лабораторные показатели течения COVID-19 как у взрослых, так и у детей в амбулаторной и госпитальной практике. Данные литературы и опыт ведения пациентов с COVID-19 показывают, что у детей, по сравнению со взрослыми, наблюдается более благоприятное течение болезни [4–6]. Отмечено, что заболевание более чем в 1/3 случаев у детей протекает в виде острой респираторной инфекции с вовлечением только верхних дыхательных путей, а развитие вирусной пневмонии с поражением нижних отделов дыхательных путей выявлялось в 34% случаев [7].

Лечение коморбидных больных всегда представляло для врачей особую сложность и ответственность. Коморбидность представляет важную проблему современной медицины, изучение которой — приоритетная задача здравоохранения. Наличие сопутствующей патологии у больных с COVID-19 служит прогностически значимым фактором риска, а больные с сочетанной (коморбидной) патологией относятся к уязвимой группе по развитию летальных исходов, гнойно-септических осложнений, мультиморбидности [8–10].

Одна из первых работ в России по анализу заболеваний у 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области (у взрослых), была опубликована в октябре 2020 г. [11]. Работа в основном представляет статистику по коморбидным больным, поступавшим из большого числа медицинских учреждений различного профиля. Доля коморбидных больных среди всех госпитализированных составила 11,2%, и в основном это были больные с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца. Частота летальных исходов без коморбидности составляла 9,4%, наличие одного

коморбидного состояния повышало частоту неблагоприятного исхода до 13,9%, а мультиморбидность — до 24,8%. В то же время отмечена низкая частота кожных болезней, ревматических заболеваний, заболеваний щитовидной железы. Меньшую летальность у хирургических больных авторы объяснили более молодым возрастом [11]. Аналогичные данные приводят зарубежные исследователи [10]. У взрослых больных с вирусной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наличие сочетанной патологии отягощало течение заболевания. А.Л. Верткин и соавт. (2022) [12] отметили основные состояния, приведшие к тяжелому течению: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, возраст старше 75 лет, отсутствие вакцинации, ожирение III степени, сахарный диабет 2-го типа.

Проблемы сочетанной патологии в настоящее время начали обсуждаться специалистами в педиатрической практике, однако исследований в этой области немного. В работе Л.Н. Мазанковой и соавт. из 3371 детей с новой коронавирусной инфекцией 155 (0,4%) имели тяжелую и крайне тяжелую форму болезни [13]. В этой группе достоверно чаще (76,8%) встречались дети с сочетанной патологией. Особо авторами отмечены дети с иммунодефицитными состояниями и подростки с метаболическим синдромом. В обзоре В.В. Шкарина и соавт. [14] рассматриваются три варианта сочетанной патологии. Вариант 1 — это COVID-19 — «здоровый ребенок», когда возбудитель инфицирует здорового ребенка с последующим развитием или обострением соматической патологии. Вариант 2 — COVID-19 — «ребенок с хронической соматической патологией», когда возбудитель инфицирует ребенка, у которого имеется хроническая соматическая патология. Вариант 3 — COVID-19 — «здоровый ребенок — другие инфекции», когда после заболевания COVID-19 возможно присоединение ряда инфекционных заболеваний, которые будут способствовать формированию различной соматической патологии [14]. Таким образом, изучение коморбидности, связанной с COVID-19, безусловно, нуждается в анализе.

Морозовская детская клиническая больница (ДГКБ) имеет богатую вековую историю. В настоящее время это одна из ведущих многопрофильных больниц не только в Москве, но и в России [15]. В период эпидемии новой коронавирусной инфекции вполне закономерно, что Морозовская детская клиническая больница практически в первые месяцы развития эпидемической ситуации начала принимать больных с сочетанной патологией от момента рождения до 17 лет 11 мес. В настоящей работе на основании ретроспективного анализа историй болезни детей, госпитализированных в Морозовскую детскую клиническую больницу с COVID-19, проведен анализ течения болезни у коморбидных больных, детей

с летальными исходами, а также тех, кто поступал в остром периоде болезни для оказания экстренной медицинской помощи.

Обследование детей с COVID-19 проводили в период с апреля 2020 г. по сентябрь 2020 г., т.е. практически в самом начале развития новой коронавирусной инфекции, когда был подъем заболеваемости, связанной с дельта-волной. Принимая во внимание распоряжение Минздрава России, в Морозовской ДГКБ осуществляли госпитализацию и перевод коморбидных больных из других стационаров при обнаружении у них положительного результата на SARS-CoV-2. Проанализировано 290 историй болезни детей от периода новорожденности до 17 лет 11 мес, поступивших в стационар с новой коронавирусной инфекцией; всего 126 (44,4%) девочек и 158 (55,6%) мальчиков. Распределение детей в зависимости от возраста представлено в табл. 1. В 6 случаях констатирован летальный исход, особенности течения заболевания у этих детей будут представлены в данной статье отдельно в соответствующем разделе.

Преобладали дети в возрасте до 3 лет жизни и в пубертатном периоде. Обращает внимание число госпитализированных детей первого года жизни ($n=51$), которые составили 18% от всех поступивших. В первые 3 мес (апрель—май—июнь) от начала госпитализации ковидных больных поступили 231 (81,4%) детей (см. рисунок).

Обследование больных при поступлении в стационар было комплексным и включало полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для диагностики острых респираторных вирусных инфекций и SARS-CoV-2 (взятие мазков-соскобов из ротоглотки); определение антител IgG и IgM SARS-CoV-2 (тест Mindray в меж-

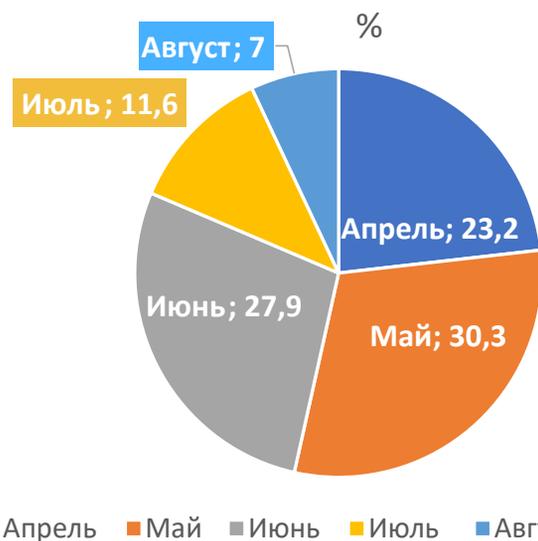


Рисунок. Распределение детей с COVID-19 в соответствии датой госпитализации (по месяцам), %.

Figure. Distribution of children with COVID-19 according to date of hospitalization (by month), %.

дународных единицах измерения ВАУ/мл); серологическую диагностику внутриклеточных инфекций (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) методом иммуноферментного анализа у больных с пневмонией; микробиологическую диагностику (бактериологическое исследование отделяемого из ротоглотки, бронхов — в случае необходимости); пульсоксиметрию; рентгенологическую и компьютерную диагностику патологии легких.

Диагнозы госпитализированных больных с COVID-19 были разнообразны, распределены по группам и представлены в табл. 2. Сочетанная патология имела у 90,5% поступивших детей с COVID-19.

Особый интерес в период эпидемии представлял анализ историй болезни детей, поступивших в стационар с диагнозом «пневмония».

Пневмония у больных с COVID-19

Пневмония диагностирована у 41 больного — 19 мальчиков и 22 девочек. Распределение по возрастным группам было следующим: в возрасте от 0 до 3 лет — 16 (39%) детей, от 4 до 6 лет — 3 (7,3%), от 7 до 9 лет — 2 (4,9%), с 10 до 12 лет — 5 (12,2%), с 13 до 15 лет — 2 (4,9%), в возрасте 16–18 лет — 13 (31,7%). Двустороннее поражение легких диагностировано у 26 (63,4%) обследованных, правосторонняя — у 14 (34,1%), левосторонняя — у 1 (2,5%).

Течение пневмонии расценено как осложнение COVID-19 у 27 (65,9%), а у 14 (34,1%) — как внебольничная пневмония у детей с коронавирусной инфекцией. В последнем случае характерных признаков при компьютерной томографии не обнаружено, только наличие инфильтратов. Продолжительность пребывания в стационаре зависела от стабилизации состояния пневмонии и сочетанного заболевания и составила менее 10 дней в 16 (39%) случаях; от 10 до 20 дней — в 14 (34,1%); более 20 дней — в 11 (26,9%).

Следует подчеркнуть, что 28 (68,3%) больных с пневмонией из 41 относились к группе коморбидных больных. У этих больных имелись следующие сочетанные заболевания: острый лимфобластный лейкоз ($n=5$), детский церебральный паралич с эпи-

лепсией ($n=5$), тяжелое поражение ЦНС у недоношенных в виде внутрижелудочковых кровоизлияний ($n=4$), врожденные пороки сердца ($n=2$), бронхообструктивный синдром ($n=2$), синдром Дауна ($n=2$), гастроэзофагальный рефлюкс ($n=1$), тимомегалия ($n=1$), тромбоз и васкулит ($n=2$), гидронефроз ($n=1$), ювенильный ревматоидный артрит ($n=1$), внематочная беременность у девочки 17 лет ($n=1$), перекрут яичка ($n=1$).

Оценка тяжести пневмонии у коморбидных больных всегда вызывает сложности. Возникает вопрос, связана ли тяжесть течения заболевания с поражением легких или других органов. Тяжелое течение у одного ребенка было связано с глубокой недоношенностью (26 нед), развитием внутрижелудочкового кровоизлияния. Во втором случае у ребенка с острым лимфобластным лейкозом в период криза имела не только коронавирусная пневмония, но и присоединение грибкового поражения легких.

Переведены из других стационаров по поводу развития пневмонии 10 человек. Пневмония практически у 39 (95,1%) протекала в среднетяжелой форме и только у 2 (4,9%) — в тяжелой форме. У 31,7% детей выявлены внутрисемейные очаги COVID-19, т.е. инфицирование детей происходило дома в кругу родителей, бабушек, дедушек, сибсов.

Таблица 2. Диагнозы госпитализированных детей в Морозовскую ДГКБ с COVID-19

Table 2. Diagnoses of children hospitalized in Morozov Children's City Clinical Hospital with COVID-19 infection

Клинические диагнозы по нозологии	Число пациентов	
	абс.	%
Пневмония	41	14,4
Хирургическая патология	50	17,6
Травма	19	6,6
Болезни желудочно-кишечного тракта	22	7,7
Онкологические заболевания	18	6,4
Гематологические заболевания	17	6,0
Болезни почек и мочевой системы	12	4,2
Болезни ЦНС	12	4,2
Болезни периода новорожденности	12	4,2
Врожденные пороки сердца	8	2,8
Сахарный диабет 1-го типа	6	2,1
Болезни суставов	5	1,8
Крапивница	4	1,4
Наследственные болезни	4	1,4
Другие инфекции	6	2,1
COVID-19 (без сочетанной патологии)	33	11,6
Другие болезни	15	5,3
Итого	284	100

Таблица 1. Возраст госпитализированных детей с COVID-19

Table 1. Age of hospitalized children with COVID-19

Возраст, годы	Число детей	
	абс.	%
1–3	109	38,4
4–6	40	14,1
7–9	29	10,2
10–12	32	11,2
13–17	74	26,1
Итого	284	100

Таблица 3. Основные противовирусные, интерферонсодержащие и антибактериальные препараты, назначенные детям с пневмонией

Table 3. The main antiviral, interferon-containing and antibacterial drugs prescribed for children with pneumonia

Противовирусные и ИФН-содержащие препараты	Число больных	
	абс.	%
Свечи ректальные ИФН-альфа-2b рекомбинантный человека + аскорбиновая кислота + токоферола ацетат	8	19,5
Умифеновир	14	34,1
Антибактериальные препараты		
аминопенициллины: ампициллин/сульбактам	10	24,3
Макролиды: азитромицин	16	39
Цефалоспорины: цефепим, цефтриаксон	5	12,2
Карбапенемы: меронем	4	9,8
Противогрибковые препараты		
флуконазол	6	14,6

При поступлении детей с пневмонией измеряли насыщение (сатурацию) крови кислородом. Однако снижение этого показателя менее 95% выявлено только у 6 (14,6%) детей, поэтому даже при тяжелых формах пневмонии у детей измерение сатурации для диагностики коронавирусной пневмонии не имело большого значения.

В первые дни поступления в стационар, когда начала разрабатываться тактика обследования и лечения детей в начале эпидемии, врачи испытывали определенные сложности. Обычные методы диагностики, такие как рентген грудной клетки, обнаруживали лишь усиление сосудистого рисунка и в некоторых случаях — инфильтрацию. В дальнейшем на основании данных компьютерной томографии, по наличию изменений в виде «матового стекла», «бульжной мостовой» и консолидации уточняли диагноз «ковидной пневмонии». Позднее в своей работе для диагностики пневмонии использовали только компьютерную томографию.

Наряду с определением SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции ПЦР, проводили серологическую и микробиологическую диагностику внутриклеточных и других бактериальных инфекций. *M. pneumoniae* выявлена всего у 3 (7,3%) больных, грибковая и грамотрицательная микрофлора — у 4 (9,8%) больных с лейкозами.

Основные препараты, которые получали дети с пневмонией, относились к трем группам — противовирусным, интерферонсодержащим и антибактериальным (табл. 3). Большинство детей старше 2 лет согласно рекомендациям получали умифеновир, дети первых лет жизни — ректальные свечи с интерфероном-альфа-2b. Принимая во внима-

ние наличие микоплазм, назначали соответственно макролиды, при выделении грамположительной и грамотрицательной микрофлоре — защищенные аминопенициллины и цефалоспорины, в более тяжелых случаях у коморбидных больных — карбапенемы.

Хирургическая патология и травма

Всего с хирургической патологией и травмой поступили 69 (24,2%) больных. В хирургическое отделение 11 (3,8%) детей поступили с острыми состояниями для оказания соответствующей помощи: инвагинация, долихосигма, острая кишечная непроходимость, острый и флегмонозный аппендицит, язва двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона. С гнойными воспалительными процессами поступил 21 (7,4%) ребенок: периостит, абсцессы мягких тканей, мастит, поражение кожи в виде фурункулов и карбункулов, халазион с нагноением, атерома нагноившаяся, киста кости, копчика. В отделении с травмой поступили 17 (6,0%) детей: превалировали переломы конечностей и пальцев (8), у остальных имелись ушибы головы и голени (4), укусы (3), ожоги (2).

С урологическими и гинекологическими заболеваниями госпитализированы 12 (4,2%) детей: перекрут гидатиды и ее некроз, паховая грыжа, крипторхизм, киста семенного канатика, варикоцеле, киста яичника, дисгерминома яичника. В данной группе большинство детей были в пубертатном возрасте. В числе 12 детей было 10 мальчиков, причем у 4 диагностирована паховая грыжа, которая обусловила необходимость оперативного вмешательства.

Хирургическая помощь потребовалась 8 (2,8%) детям с заболеваниями ЛОР-органов в отделении челюстно-лицевой хирургии. В данную группу вошли дети с паратонзиллярным абсцессом, мастоидитом, двусторонним отитом, стоматитом, периодонтитом, переломом костей носа.

Анализируя течение заболеваний у детей хирургического профиля, можно отметить, что коронавирусная инфекция не повлияла на течение основного заболевания. Хотя у некоторых детей, несмотря на острую хирургическую патологию, с которой дети были госпитализированы экстренно бригадой скорой медицинской помощи, в основной диагноз была внесена коронавирусная инфекция. Это, вероятно, происходило потому, что в начале эпидемии большее внимание уделялось инфекции SARS-CoV-2.

Соматическая патология

Госпитализация потребовалась 17 (6%) больным гематологического профиля (острый и хронический лейкоз миелобластный, лимфобластный, аутоиммунная гемолитическая анемия, бета-талассемия, тромбофилия). Инфекция, обусловленная SARS-CoV-2, у больных данной категории спровоцировала ухудшение состояния с симптомами острой респираторной вирусной инфекции

(гипертермия, слабость, кашель, ринит). Дети направлялись из разных стационаров и в тот период находились на разных этапах химиотерапии.

С онкологическими заболеваниями, такими как лимфома Ходжкина, рабдомиосаркома, объемное образование ЦНС, злокачественная опухоль нервов, нейробластома, нефробластома, медуллобластома, опухоль мягких тканей с метастазами, саркома Юинга, опухоль мозжечка и невус, в стационар были направлены 18 (6,4%) детей. У 5 детей коронавирусная инфекция не повлияла на течение основного заболевания. Однако большинство больных данной группы (13 детей) с поражением ЦНС оказались более чувствительными к вирусу SARS-CoV-2, в этих случаях ухудшалось течение основной патологии. Это были дети с окклюзионной гидроцефалией, у которых на фоне гипертермии отмечались рвота и судороги.

Из 4 детей с наследственными и иммунопатологическими состояниями (первичный иммунодефицит и гистиоцитоз X) у 2 заболевание диагностировано впервые на фоне течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Аналогично следует отметить и дебют сахарного диабета 1-го типа у 5 из 6 поступивших детей, возраст их варьировал (2 года 8 мес, 4 года, 8 лет, 10 лет и 14 лет). В этих случаях COVID-19 был провоцирующим фактором, он также вызвал обострение у 1 ребенка с длительным течением сахарного диабета.

Заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены у 22 (7,7%): острый гастрит ($n=5$), панкреатит ($n=2$), энтерит ($n=3$), энтероколит ($n=5$), обострение хронического гастроуденита ($n=1$), функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта ($n=4$). Дети с данной патологией в 50% были дошкольного возраста. У всех детей имелась клиническая картина, соответствующая диагнозам. Поскольку основными симптомами при поступлении в стационар были рвота, жидкий стул (у некоторых с кровью), лихорадка и эти симптомы преобладали над респираторными, особый интерес представлял вопрос дифференциального диагноза с острыми кишечными инфекциями. Для этого при поступлении были сделаны экспресс-тесты для их исключения. Были получены отрицательные результаты на острые кишечные инфекции и положительные ПЦР-тесты на вирус SARS-CoV-2. Таким образом, из всех госпитализированных детей 7,7% были дети с проявлениями желудочно-кишечных расстройств, характерных для коронавирусной инфекции.

Госпитализированы с болезнями почек и мочевых путей 12 (4,2%) детей, из них 6 с острым и 2 с хроническим пиелонефритом, 2 с гидронефрозом, 2 с инфекцией мочевыводящих путей. Основные заболевания или их обострение протекали с подъемом температуры тела, мочевым синдромом, а катаральные симптомы выявлены всего у 2 детей, несмотря на положительный результат SARS-CoV-2. Возможно, коро-

навирусная инфекция протекала в легкой форме и отчетливых клинических симптомов не было.

С болезнями суставов поступили 5 (1,8%) детей. В 2 случаях диагностирован ювенильный идиопатический артрит, у 2 больных имелся реактивный и в 1 случае хронический артрит. У детей с реактивным артритом при обследовании выявлены также внутриклеточные инфекции (хламидии и микоплазмы).

С болезнями ЦНС госпитализированы 12 (4,2%) детей; в структуре заболевания представлены фебрильные судороги ($n=3$), эпилепсия фокальная в судорожном статусе ($n=3$), гидроцефалия с шунтированием ($n=3$), внутримозговое кровоизлияние ($n=1$), расстройства вегетативной нервной системы ($n=1$), детский церебральный паралич ($n=1$). Следует отметить, что острое состояние на фоне гипертермии, ухудшение судорожного статуса, связанного с эпилепсией либо гидроцефалией, объясняли непосредственно влиянием острой инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Врожденные пороки сердца имели 8 (2,8%) из госпитализированных детей в возрасте от 1 мес до 17 лет, которые включали стеноз легочной артерии ($n=2$), дефект межжелудочковой перегородки ($n=2$), открытый артериальный проток ($n=2$), дефект межпредсердной перегородки ($n=2$). У детей данной группы COVID-19 протекал в легкой форме, без осложнений.

С аллергическими заболеваниями в виде крапивницы поступили 4 (1,4%) ребенка. Заболевание возникло в виде выраженной сыпи типа аллергической на фоне течения COVID-19.

Болезни периода новорожденности отмечались в 12 (4,2%) случаях и в основном касались врожденных инфекций у 7 больных, а также их последствий в виде глаукомы ($n=3$), конъюнктивита ($n=1$), кефалогематомы при родовой травме ($n=1$). При определении этиологии внутриутробных инфекций обнаружены вирусы герпеса. Инфицирование новорожденных чаще происходило от матерей.

Инфекционные заболевания

В остром периоде COVID-19 без сопутствующих диагнозов поступили 33 (11,7%) ребенка. Течение заболевания было легким, за единственным исключением, когда у больного был диагностирован мультисистемный воспалительный синдром. В стационар также поступали дети с сочетанными инфекционными заболеваниями: корь ($n=2$), сальмонеллез ($n=1$), папилломатоз ($n=1$), герпесвирусные инфекции ($n=2$). Дети с корью были переведены в другие больницы инфекционного профиля.

Наши данные по анализу течения COVID-19 у коморбидных больных, возрастным особенностям согласуются с данными Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, которая также принимала больных с коронавирусной инфекцией [16].

Течение заболевания у больных с летальным исходом

Клинический случай 1. Девочка 17 лет находилась в стационаре в течение 6 дней с основным диагнозом «U.07.1 — коронавирусная инфекция» и сопутствующим диагнозом «системная красная волчанка, лупус-нефрит I и II класса, тромбоцитопения, легочный васкулит. Осложнения: двусторонняя полисегментарная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром». У больной имелись фоновые заболевания: с 3 лет диагностирован первичный иммунодефицит — аутоиммунный пролиферативный синдром (гомозиготная мутация в гене *PLCG* с.770A>T hom0); в возрасте 12 лет выявлен и инсулинзависимый сахарный диабет 1-го типа, осложненный диабетической полинейропатией. Получала гормональную терапию, неоднократно госпитализировалась в связи с энтеровирусным менингитом, кишечной инфекцией, кровотечениями, гастритом.

Поступила экстренно в июле 2020 г. (в первую волну коронавирусной инфекции). С момента поступления состояние ухудшалось в связи с развитием характерной для COVID-19 двусторонней пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома. На 6-е сутки развилась брадикардия с переходом в асистолию.

Клинический случай 2. Мальчик 5 лет находился в стационаре 13 дней. Основной диагноз: «С. 71.8 диффузный глиоз ствола головного мозга (после лучевой химиотерапии). Осложнение: острая постгеморрагическая анемия, геморрагический шок».

Опухоль ствола головного мозга диагностирована в декабре 2019 г., с марта 2020 г. получал лучевую терапию, переведен в Морозовскую ДГКБ в связи с положительным результатом на COVID-19, где продолжал получать специфическое лечение до июля 2020 г. На фоне лучевой терапии произошло профузное кровотечение из верхних дыхательных путей из-за сформировавшегося патологического соустья между просветом трахеи и брахиоцефальной артерией.

Клинический случай 3. Мальчик 12 лет провел в стационаре 20 дней. Основной диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, Т-линейный вариант, 1-й ранний изолированный костно-мозговой рецидив. Рефрактерное течение. Состояние после высокодозной полихимиотерапии. Аплазия кроветворения». Конкурирующий диагноз: «U 07.1 Коронавирусная инфекция. Осложнение: двусторонняя интерстициальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, пневмомедиастинум. Дыхательная недостаточность III степени. Септический шок на фоне аплазии кроветворения. Цитозаровое легкое».

Мальчик болен в течение года. Поступал планоно для лечения в мае 2020 г., однако на компьютерной томографии легких выявлены изменения, характерные для COVID-19 в виде двусторонней пневмонии.

Прогрессировали гепатоспленомегалия, брадикардия, диффузные изменения во внутренних органах.

Клинический случай 4. Мальчик 16 лет провёл в стационаре 23 дня. Основной диагноз: «С 92. Острый миелобластный лейкоз, вариант M2 FAB. Хлорома орбиты OD. Новообразование левого легкого». Сопутствующий диагноз: «COVID-19. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность III степени. ДВС-синдром, легочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, аплазия кроветворения. Печеночная недостаточность. Недостаточность кровообращения».

Мальчика привезли из г. Грозного, где была запланирована хирургическая коррекция хлоромы орбиты, но в связи с изменениями в анализах крови (35% бластов) и панцитопенией направлен в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, а затем в Морозовскую ДГКБ для диагностики и продолжения лечения, поскольку был выявлен COVID-19. На фоне новой коронавирусной инфекции состояние ухудшилось, появилась гипертермия, прогрессировала печеночная недостаточность, усилился геморрагический синдром. Рентгенологическая картина соответствовала двусторонней пневмонии, левостороннему гемотораксу.

Клинический случай 5. Мальчик 3 лет 9 мес провёл в стационаре 4 дня. Основной диагноз: «U07.1. Новая коронавирусная инфекция». Конкурирующий диагноз: «острый гнойный периостит нижней челюсти справа. Обострение хронического периодонтита зубов, экстракция зубов. Осложнение: сепсис, септический шок. Критическая церебральная недостаточность. Дыхательная недостаточность 3 сочетанного генеза. Печеночная недостаточность». В патологоанатомическом диагнозе в качестве основного указан острый гнойный периостит справа (*Str. anginosus*), а фонового — иммунодефицитное состояние. Коронавирусная инфекция в этом случае рассматривалась как сопутствующее заболевание.

За 2 нед до госпитализации у ребенка заболел зуб, появились болезненность и отек щеки справа. Консультирован стоматологом и направлен в Морозовскую ДГКБ (позднее поступление — на 14–15-й день болезни), где проведено хирургическое лечение гнойного периостита нижней челюсти справа. В стационаре появилась лихорадка, при компьютерной томографии легких выявлены «матовые стекла», характерные для коронавирусной пневмонии. Обнаружены изменения сердца в виде снижения фракции выброса до 55%, сепарации листков перикарда до 8 мм. Тяжесть состояния нарастала за счет критического церебрального повреждения.

Клиническое наблюдение 6. Девочка 6 лет провела в стационаре 24 дня. Основной диагноз: «С91.0 Острый лимфобластный лейкоз, ВП иммунона-

риант. «Сопутствующий диагноз»: U 07.1 Новая коронавирусная инфекция. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония. Сепсис. Септический шок. Бактериемия (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* OXA-48). Дыхательная недостаточность III степени. Генерализованный отечный синдром. Вторичная легочная гипертензия. Пансинусит, двусторонний отит, двусторонний мастоидит».

У девочки в 2016 г. в возрасте 4 лет диагностирован острый лимфобластный лейкоз, по поводу которого наблюдалась и лечилась в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. В 2018 г. была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В 2019 г. диагностирована саркома Капоши с поражением легких (получала пульс-терапию). В марте 2020 г. — активация цитомегаловирусной инфекции, по поводу которой назначен вальцит. В мае 2020 г. госпитализирована в связи с аплазией кроветворения, вторичным иммунодефицитом по экстренным показаниям. Переведена в Морозовскую ДГКБ в связи с положительным диагнозом COVID-19 в крайне тяжелом состоянии, признаками полиорганной недостаточности, отеком легких.

Таким образом, летальные исходы у 6 детей с отягощенным анамнезом и тяжелыми соматическими заболеваниями (различные формы лейкоза, опухоль ствола головного мозга, первичное иммунодефицитное состояние) произошли в первую волну «дельта» коронавирусной инфекции, которая осложнила течение заболевания в виде двусторонней характерной вирусной пневмонии с последующим присоединением резистентной бактериальной микрофлоры и развитием сепсиса. Следует отметить активацию герпесвирусной инфекции (вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус) у 2 детей. Во втором случае

сложно оценить роль коронавирусной инфекции, летальный исход предположительно связан с осложнением лучевой терапии. Анализ основных и сопутствующих диагнозов, которые были поставлены больным с летальным исходом, позволяет предположить, что в начале эпидемии врачи испытывали определенные трудности и поэтому в 4-м и 6-м случаях новая коронавирусная инфекция ими рассматривалась как «сопутствующий» диагноз, хотя пневмония у коморбидных больных была обусловлена вирусом SARS-CoV-2 и, скорее всего должна, рассматриваться как осложнение либо как конкурирующий диагноз.

Заключение

Лечение коморбидных больных всегда представляет для врачей особую ответственность и сложность. Тем более было сложно оценивать состояние коморбидных больных разного профиля на фоне течения новой коронавирусной инфекции. В связи с эпидемиологической ситуацией по COVID-19 в 2020–2022 гг. Морозовская больница практически с первых месяцев начала принимать больных с сочетанной патологией. В стационар поступили 290 детей с новой коронавирусной инфекцией от периода новорожденности до 17 лет включительно. Из этих детей 6 умерли.

Большинство детей были в возрасте до 3 лет либо в пубертатном возрасте. Диагнозы коморбидных больных были разнообразны: пневмония, хирургическая патология и травма, соматическая патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящих путей, гематологические заболевания, неврологические, сахарный диабет 1-го типа, болезни суставов, болезни периода новорожденности, онкологические заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы и др. Оценка течения COVID-19 у коморбидных больных оказалась различной.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021; 256. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021; 256. (in Russ.)]
2. Bahl A., Mielke N., Johnson S., Desai A., Qu L. Severe COVID-19 outcomes in pediatrics: An observational cohort analysis comparing Alpha, Delta, and Omicron variants. *Lancet Reg Health Am* 2023; 18: 100405. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100405
3. Aleem A., Akbar Samad A.B., Slenker A.K. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 May 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 34033342.
4. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации. *Инфекционные болезни* 2020; 18 (3): 15–20. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Coronavirus infection COVID-19 in children in the Russian Federation. *Infekcionnye bolezni* 2020; 18(3): 15–20. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20
5. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: Методические рекомендации, 2-я версия (03.07.2020). Москва, 2020; 73. [Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children: Guidelines, 2nd version (07/03/2020). Moscow, 2020; 73. (in Russ.)]
6. Rajapakse N., Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr. Int. Child Health* 2021; 41(1): 36–55.

7. Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Абрашина Н.А., Мурзагалеева Л.В., Валишина А.Д. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2022; 11(2): 32–37. [Murzabaeva R.T., Valishin D.A., Abrashina N.A., Murzagaleeva L.V., Valishina A.D. Clinical and laboratory characteristics of the new coronavirus infection (COVID-19) in children. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2022; 11(2): 32–37. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2305–3496–2022–11–2–32–37
8. Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г., Маев И.В. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. Медицинский совет 2022; 16(6): 44–49. [Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaya A.N., Gurevich K.G., Maev I.V. Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology. *Meditsinskii sovet* 2022; 16(6): 44–49. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49
9. Nunes B.P., Souza A.S.S., Nogueira J., Andrade F.B., Thume E., Teixeira D.S.D.C. et al. Multimorbidity and population at risk for severe COVID-19 in the Brazilian Longitudinal Study of Aging. *Cad Saude Publica* 2020; 36(12): e00129620. DOI: 10.1590/0102–311X00129620
10. Fernández-Niño J.A., Guerra-Gómez J.A., Idrovo A.J. Multimorbidity patterns among COVID-19 deaths: proposal for the construction of etiological models. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44: e166. DOI: 10.26633/RPSP.2020.166
11. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулкарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. Альманах клинической медицины 2020; 48(S1) :S1–10. [Molochkov A.V., Karateev D.E., Ogneva E.Yu., Zulkarnaev A.B., Luchikhina E.L., Makarova I.V., Semenov D.Yu. Comorbid diseases and predicting the outcome of COVID-19: results of observation of 13,585 patients who were hospitalized in hospitals in the Moscow region. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* 2020; 48(S1): S1–10. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505–2020–48–040
12. Верткин А.Л., Аскарлов А.Р., Зайратьянц О.В., Рудницкая М.А. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией. *Лечащий Врач* 2022; 7–8(25): 10–13. [Vertkin A.L., Askarov A.R., Zayratiants O.V., Rudnitskaya M.A. Comorbid diseases and the structure of mortality of patients with new coronavirus infection. *Lechashhii Vrach* 2022; 7–8(25): 10–13. (in Russ.)] DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001
13. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афукков И.И., Акимкин В.Г., Анцупова М.А. и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей. Вопросы практической педиатрии 2022; 17(1): 16–23. [Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Akimkin V.G., Antsupova M.A. et al. COVID-19 and comorbid pathology in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2022; 17(1): 16–23. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2022–1–16–23
14. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Сергеева А.В., Муртаева А.А. Аспекты коморбидности у детей с COVID-19. *Детские инфекции* 2023; 22(2): 49–55. [Shkarin V.V., Kovalishena O.V., Sergeeva A.V., Murtaeva A.A. Aspects of comorbidity in children with COVID-19. *Detskie infektsii* 2023; 22(2): 49–55. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2023–22–2–49–55
15. Нисевич Н.И., Гаспарян М.О. Морозовская детская клиническая больница (МДКБ) — 100 лет на передовых рубежах борьбы с инфекционными болезнями у детей. *Детские инфекции* 2003; 3: 3–7. [Nisevich N.I., Gasparyan M.O. Morozov Children's Clinical Hospital (CHCH) — 100 years at the forefront of the fight against infectious diseases in children. *Detskie infektsii* 2003; 3: 3–7. (in Russ.)]
16. Новая коронавирусная инфекция у детей. Руководство. Под ред. И.М. Османова, Л.Н. Мазанковой, И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023; 344. [New coronavirus infection in children. Management. Editors I.M. Osmanov, L.N. Mazankova, I.N. Zakharova. M.: GJeOTAR-Media, 2023; 344. (in Russ.)]

Поступила: 09.10.23

Received on: 2023.10.23

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.

Вакцинация против вируса папилломы человека при агрессивном ювенильном респираторном папилломатозе

Е.С. Коровкина¹, М.П. Костинов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

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

Vaccination against human papillomavirus in aggressive juvenile respiratory papillomatosis

E.S. Korovkina¹, M.P. Kostinov^{1,2}

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

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

В последние годы отмечается увеличение случаев папилломатоза верхних дыхательных путей, в том числе в детском возрасте, что представляет собой значительную проблему. Более 70% детей имеют тяжелые рецидивирующие формы заболевания. Доказано, что развитие респираторного папилломатоза связано с инфицированием вирусом папилломы человека, чаще 6-го и 11-го типов. Развитие респираторного папилломатоза в детском возрасте может быть следствием инфицирования вирусом папилломы человека дыхательных путей в момент рождения, а реактивация вируса может произойти после травмы или инфекции. Лечение данного состояния представляет значительную проблему, поскольку при хирургическом лечении происходит иссечение только видимого патологического процесса, а воздействия на этиологический фактор не производится. Поэтому самым радикальным может считаться проведение вакцинации против вируса папилломы человека имеющимися вакцинами на этапе планирования беременности у ранее не привитых лиц, а также проведение вакцинации против вируса папилломы человека у инфицированных лиц с имеющимся респираторным папилломатозом. В статье представлен случай успешной вакцинации ребенка 2 лет с агрессивным течением респираторного папилломатоза против вируса папилломы человека.

Ключевые слова: дети, респираторный папилломатоз, вирус папилломы человека, вакцинация против вируса папилломы человека, лечение респираторного папилломатоза.

Для цитирования: Коровкина Е.С., Костинов М.П. Вакцинация против вируса папилломы человека при агрессивном ювенильном респираторном папилломатозе. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 123–126. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-123-126

In recent years there has been an increase in cases of papillomatosis of the upper respiratory tract, including in childhood, which is a significant problem. More than 70% of children have severe recurrent forms of the disease. It has been proven that the development of respiratory papillomatosis is associated with infection with human papillomavirus, more often HPV types 6 and 11. The development of respiratory papillomatosis in childhood may be a consequence of infection with the human papillomavirus of the respiratory tract at the time of birth, and HPV reactivation may occur after injury or infection. The treatment of this condition is a significant problem, since during surgical treatment, only the visible pathological process is excised, and no effect on the etiological factor is produced. Therefore, the most optimal can be considered to be vaccination against HPV with available vaccines at the stage of pregnancy planning in previously unvaccinated individuals, as well as vaccination against HPV in already infected individuals with existing respiratory papillomatosis. In our article, we present a case of successful vaccination of a 2-year-old child with an aggressive course of respiratory papillomatosis against HPV.

Key words: children, respiratory papillomatosis, human papillomavirus, HPV vaccination, treatment of respiratory papillomatosis.

For citation: Korovkina E.S., Kostinov M.P. Vaccination against human papillomavirus in aggressive juvenile respiratory papillomatosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 123–126 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-123-126

Проблема рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей на протяжении многих лет привлекает пристальное внимание специалистов

оториноларингологов, поскольку рецидивирующий папилломатоз гортани остается одной из наиболее частых доброкачественных опухолей, встречающихся в детском возрасте [1]. Папилломатоз дыхательных путей приводит к выраженным нарушениям дыхательной функции, а при поражении гортани и голосовых складок — к нарушению голосообразования. В последние годы отмечается увеличение числа детей с папилломатозом гортани, при этом более 70% пациентов имеют тяжелые распространенные рецидивирующие формы заболевания, и зачастую причина рецидивов связана с тем, что при хирургическом лечении производится иссечение только видимого патологического процесса, при этом этиологический фактор не устраняется. Именно по этой причине лечение ювенильного респираторного

© Коровкина Е.С., Костинов М.П., 2024

Адрес для корреспонденции: Коровкина Елена Сергеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,

ORCID: 0000-0001-8896-5808

e-mail: eskorovkina@yandex.ru

Костинов Михаил Петрович — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,

ORCID: 0000-0002-1382-9403

105064 Москва, Малый Казенный переулок, д. 5 А

папилломатоза представляет одну из сложных проблем оториноларингологии [2, 3].

Доказано, что развитие респираторного папилломатоза связано с инфицированием вирусом папилломы человека, распространенным повсеместно. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире диагностируется почти 3 млн случаев инфицирования. В настоящее время выявлено более 100 типов вируса папилломы человека, ассоциированных с развитием доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек. По канцерогенному потенциалу вирус папилломы человека делят на группы низкой (6, 11, 42, 43, 44-й типы), средней (31, 33, 35, 51, 52, 58-й типы) и высокой (16, 18, 45, 56-й типы) степени онкогенного риска [1, 4, 5]. Респираторный папилломатоз чаще всего вызывается вирусом папилломы человека 6-го и 11-го типов, однако возможно инфицирование вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, что необходимо учитывать при разработке дальнейшей тактики лечения пациента. Кроме того, потенциальную опасность в онкогенезе могут представлять ассоциации вируса папилломы человека с другими вирусными инфекциями (вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр).

Лечение пациентов с респираторным папилломатозом подразделяется на хирургическое и противорецидивное. Среди методов противорецидивного лечения особое внимание представляют препараты интерферона-альфа-2b, индинол:3:карбинола, цидофовир (не зарегистрирован в РФ), бевацизумаб (рекомендован к назначению *off-label* у пациентов с часто рецидивирующей, обтурирующей формой рецидивирующего респираторного папилломатоза, а также при папилломатозе нижних дыхательных путей). В качестве профилактического мероприятия может быть рекомендована вакцинация против вируса папилломы человека зарегистрированными в РФ вакцинами, причем пациентам с рецидивирующим респираторным папилломатозом рекомендована вакцинация даже после дебюта заболевания [6, 7].

Клинический случай. Вашему вниманию представляется клинический случай успешной вакцинации против вируса папилломы человека у 2-летнего ребенка (мальчик К. 2019 г.р.) с агрессивным течением респираторного папилломатоза.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, роды самопроизвольные, срочные, масса тела при рождении 3690 г, рост 54 см. Вакцинация — БЦЖ в роддоме, дальнейшая вакцинация не проводилась из-за отказа матери. Аллергоанамнез не отягощен.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 года (июнь 2020 г.) родители обратили внимание на шумное затрудненное дыхание во сне и при играх, осиплость голоса, свисты в грудной клетке. Симптоматика резко усилилась в течение месяца, присоединились ночное удушье, стридорозное дыхание, цианоз кожи.

В августе 2020 г. ребенок был госпитализирован в ЛОР-отделение Могилевской областной детской больницы. При ларингоскопии обнаружены множественные бледно-розовые образования (папилломы) на обеих голосовых складках, суживающие просвет гортани на $\frac{3}{4}$, удалены методом скусывания. Ребенок был выписан под наблюдение оториноларинголога. Через 1,5 мес симптоматика возобновилась. В декабре 2020 г. с жалобами на шумное дыхание преимущественно при выдохе, охриплость, незвонкий плач был госпитализирован в отделение хирургии детей и подростков Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. При прямой эндоларингоскопии: голосовые складки изменены, покрыты множественными новообразованиями (папилломы), в большей степени в переднем отделе — передняя комиссура. Проведено частичное удаление новообразований при помощи микроинструментов, после чего визуализировались голосовые складки. Материал отправлен на морфологические исследование и исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в полученном материале подтверждена морфологическая картина папиллом, при проведении ПЦР — вирус папилломы человека 6-го, 11-го типов. Ребенок выписан под наблюдение оториноларинголога по месту жительства.

В дальнейшем симптоматика неоднократно рецидивировала, в феврале, мае, июле, сентябре 2021 г., в феврале 2022 г. проводилось хирургическое лечение в связи с рецидивированием папиллом в проекции голосовых складок, сужением просвета гортани, образованием баллотирующих конгломератов папиллом в межчерпаловидной области.

В апреле 2022 г. консультирован аллергологом-иммунологом для решения вопроса о возможном проведении иммуотропной терапии. При подробном сборе анамнеза выяснилось, что у отца длительное время рецидивировали аногенитальные бородавки, никакого лечения, кроме хирургического удаления образований, не получал. Перед планированием беременности родители не обследовались, мать не вакцинирована против папилломавирусной инфекции, родоразрешение проходило через естественные родовые пути. После беременности и родов обследована у гинеколога, выявлено инфицирование вирусом папилломы человека 6-го, 11-го типов.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, непрерывно рецидивирующее течение основного заболевания, морфологически подтвержденный диагноз респираторного папилломатоза, вызванного вирусом папилломы человека 6-го, 11-го типов, после проведения расширенного консилиума специалистов было принято решение о вакцинации против вируса папилломы человека четырехвалентной вакциной (Гардасил, «Мерк Шарп и Доум Корп.», США). В качестве противовирусной терапии назначен пре-

парат интерферон-альфа-2b в виде интраназального спрея (Гриппферон спрей, «Фирн-Н», Россия). Вакцинация проводилась по схеме, предложенной производителем: 0, 2-й, 4-й месяц. Ребенок был осмотрен оториноларингологом через 2, 6, 12 и 18 мес после введения первой дозы вакцины.

За все время наблюдения жалобы на затруднение дыхания, удушье, осиплость голоса не беспокоили, рецидив папиллом не отмечается. В настоящее время пациент отпущен под наблюдение оториноларинголога по месту жительства с регулярными контрольными осмотрами каждые 6 мес. В связи с нарушенным графиком вакцинации рекомендована вакцинация другими вакцинами по индивидуальному графику.

Обсуждение

В России до сих пор нет достоверных сведений о распространенности респираторного ювенильного папилломатоза. В США ежегодно регистрируется около 0,6–4,4 новых случая заболевания на 100 тыс. населения у детей и 1,6–3,8 случая у взрослых, в Германии — 3,62 на 100 тыс. детей и 3,94 — на 100 тыс. взрослых [8].

По данным разных авторов, средний возраст выявления ювенильного респираторного папилломатоза составляет 3,76 года, хотя в ряде ситуаций заболевание может диагностироваться и у новорожденных. Развитие респираторного папилломатоза в детском возрасте может быть следствием инфицирования вирусом папилломы человека дыхательных путей в момент рождения, что и произошло у представленного нами пациента, а также проведение трахеостомии, искусственной вентиляции легких, хирургических вмешательств. Реактивация вируса папилломы человека может произойти при интеркуррентном заболевании, травме, инфекции или по каким-либо другим причинам.

У большинства больных развивается папилломатоз гортани, первым симптомом которого служит постепенно усиливающаяся, вплоть до афонии, охриплость с дальнейшим постепенно усиливающимся стенозом. Распространению папиллом в нижние отделы дыхательных путей могут способствовать высокая активность процесса, частые хирургические вмешательства и длительность заболевания. Папилломатоз легких — самая редкая форма респираторного папилломатоза, в мировой литературе описано лишь несколько десятков таких больных [6, 8].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Егоров В.И., Мустафаев Д.М., Кочнева А.О. Папилломатоз гортани у детей: современное состояние проблемы. Вестник оториноларингологии 2018; 83(5): 84–90. [Egorov V.I., Mustafayev D.M., Kochneva A.O. Papillomatosis of the larynx in children: the current state of the problem.

Несмотря на пристальное внимание исследователей к проблеме респираторного папилломатоза, она по-прежнему далека от решения: клиническое течение заболевания остается непредсказуемым, патогенетически обоснованного лечения, позволяющего предупредить рецидив после хирургического удаления папиллом, не существует [4]. Единственным действенным методом предотвращения ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний ризана вакцинапрофилактика [9]. В мире уже более 90 стран включили в национальный календарь прививок вакцинацию против вируса папилломы человека, из них в 26 странах вакцинация предоставляется и мальчикам, и девочкам (гендерно-нейтральный подход). В РФ вакцинация против вируса папилломы человека реализуется региональными программами в ряде крупных регионов [9]. В настоящее время в РФ зарегистрированы две вакцины против вируса папилломы человека: четырехвалентная вакцина (против вирусов 6, 11, 16 и 18-го типов) и двухвалентная вакцина (против 16-го и 18-го типов вируса). Обе вакцины показали высокую эффективность в предотвращении развития ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний. Стоит помнить, что обе вакцины наиболее эффективны, если вакцинация проведена до воздействия вируса. Согласно инструкции к препарату вакцинация против вируса папилломы человека проводится в возрасте с 9 до 45 лет, однако в представленном клиническом случае была проведена вакцинация ребенка младшего возраста, в результате чего был продемонстрирован выраженный положительный клинический эффект, несмотря на имеющееся инфицирование вирусом папилломы человека.

Заключение

Ювенильный респираторный папилломатоз склонен к частому рецидивированию, что значительно снижает качество жизни как самого ребенка, так и членов семьи. Поскольку в детском возрасте в большинстве случаев заражение вирусом папилломы человека происходит во время родов через естественные родовые пути инфицированной матери, в качестве профилактических мероприятий могут быть рекомендованы своевременная вакцинапрофилактика и тщательное обследование обоих супругов на этапе планирования беременности и в случае имеющегося инфицирования следует рассмотреть вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

2. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Щепин Н.В., Стрыгина Б.В., Стеклов А.М., Гаспарян С.Ф. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза. Российская

- оториноларингология 2004; 4: 70–73. [Soldatsky Yu.L., Onufrieva E.K., Shchepin N.V., Strygina B.V., Steklov A.M., Gasparyan S.F. Outcomes of juvenile respiratory papillomatosis. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2004; 4: 70–73. (in Russ.)]
3. Кочнева А.О., Егоров В.И. Современные возможности и перспективы в лечении папилломатоза гортани. Современная наука: актуальные проблемы и практика. Серия естественные и технические науки 2020; 5: 179–184. [Kochneva A.O., Egorov V.I. Modern opportunities and prospects in the treatment of laryngeal papillomatosis. Modern Science: actual problems of theory and practice. Seriya estestvennye i tehicheskie nauki 2020; 5: 179–184. (in Russ.)] DOI: 10.37882/2223–2966.2020.05.22
 4. Коровкина Е.С., Магаршак О.О. Рецидивирующий папилломатоз трахеи в сочетании с бронхиальной астмой. Терапевтический архив 2016; 3(88): 84–88. [Korovkina E.S., Magarshak O.O. Recurrent tracheal papillomatosis in combination with bronchial asthma Terapevticheskii arkhiv 2016; 88(3): 84–88. (in Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201688384–88
 5. Shah K.V., Stern W.F., Shah F.K., Bishai D.M., Kashima H.K. Risk factors for juvenile — onset recurrent respiratory papillomatosis. J Pediatr Res 1998; 43: 157. DOI: 10.1203/00006450–199804001–00930
 6. Решетов И.В., Багненко С.Ф., Крюков Е.В., Поляков В.Г., Паршин В.Д., Разумовский А.Ю. и др. Консенсус по лечению больных респираторным рецидивирующим папилломатозом. Голова и шея. Российский журнал 2023; 3(11): 99–104. [Reshetov I.V., Bagnenko S.F., Kriukov E.V., Poljakov V.G., Parshin V.D., Razumovskij A.Yu. et al. Consensus on the treatment of patients with respiratory recurrent papillomatosis. Golova i sheya. Rossiiskii zhurnal 2023; 3(11): 99–104. (in Russ.)] DOI: 10.25792/HN.2023.11.3.99–104
 7. Sidell D.R., Balakrishnan K., Best S.R., Zur K., Buckingham J., De Alarcon A. et al. Systemic Bevacizumab for Treatment of Respiratory Papillomatosis: International Consensus Statement. Laryngoscope 2021; 131(6): E1941–E1949. DOI: 10.1002/lary.29343
 8. Katsenos S., Becker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. Case Report Oncol 2011; 4(1): 162–171. DOI: 10.1159/000327094
 9. Аполихин О.И., Баранов А.А., Барчук А.А., Белоцерковцева Л.Д., Беляев А.М., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Методические рекомендации. Москва: ПедиатрЪ, 2021. [Apolihin O.I., Baranov A.A., Barchuk A.A., Belocerkovceva L.D., Beljaev A.M., Briko N.I. et al. Vaccination of diseases caused by the human papillomavirus. Methodological recommendations. Moscow.: Pediatr, 2021. (in Russ.)]

Поступила: 30.11.23

Received on: 2023.11.30

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.

Памяти Виталия Витальевича Мещерякова

5 декабря 2023 года после тяжелой болезни на 65-м году жизни умер заведующий кафедрой детских болезней Сургутского государственного университета доктор медицинских наук, профессор Виталий Витальевич Мещеряков.

Виталий Витальевич в 1977 г. закончил с золотой медалью Пресновскую среднюю школу Северо-Казахстанской области, в 1983 г. — с отличием педиатрический факультет Омского Ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института им. М.И. Калинина (ныне — Омский государственный медицинский университет). В 1988 г. защитил в Омске выполненную под руководством академика РАМН, доктора медицинских наук, профессора В.П. Бисяриной, кандидатскую диссертацию по специальности 14.00.09 — Педиатрия на тему «Функционально-резервные возможности сердца и их динамика под влиянием тренировок на велоэргометрах при миокардиодистрофии у детей школьного возраста», в 2003 г. в Томске — докторскую диссертацию по специальности 14.00.09 — Педиатрия на тему «Острые бронхолегочные заболевания у детей сельской местности: клинико-эпидемиологические особенности и эффективность этапного лечения».

С 1983 по 2004 г. трудовая деятельность Виталия Витальевича была связана с кафедрой госпитальной педиатрии Омской государственной медицинской академии (клинический ординатор, аспирант, ассистент, доцент). Одновременно он являлся главным детским пульмонологом Министерства здравоохранения Омской области. С 2004 по 2007 г. работал заместителем главного врача по педиатрии клинической городской больницы №1 Сургута, с 2007 по 2009 г. — главным врачом Национального научного центра материнства и детства Министерства здравоохранения республики Казахстан (г. Астана). С 2004 по 2009 г. совмещал основную работу с должностью профессора кафедры педиатрии Сургутского государственного университета. С 2009 г. перешел на постоянную работу в Сургутский государственный университет, сначала профессором кафедры педиатрии, а с 2010 г. — заведующим вновь образованной кафедры детских болезней. В 2012 г. Виталию Витальевичу присвоено ученое звание «профессор».

Виталий Витальевич в 1993 г. прошел стажировку по детской пульмонологии в Германии (г. Мюнстер), в 1998 г. — в Англии (г. Пул).



Профессиональная деятельность В.В. Мещерякова касалась медицинской помощи детям и подросткам, изучения генетических заболеваний у человека на Севере, актуальным вопросам пульмонологии детского возраста. Результаты его научных исследований успешно внедрены в практику ряда медучреждений.

Виталий Витальевич успешно совмещал основную работу с общественными обязанностями. На протяжении многих лет был заместителем директора медицинского института Сургутского государственного университета, заместителем председателя диссертационного совета при университете, членом редакционной коллегии журналов «Вестник СурГУ. Медицина» и «Вестник Сургутского государственного университета», редакционного совета журнала «Вопросы практической педиатрии» (Москва), председателем регионального отделения общественной организации «Академия педиатрии», членом Союза педиатров России и Российского респираторного общества. Активно участвовал в работе Педиатрического респираторного общества, будучи экспертом по разработке важных для детских пульмонологов клинических рекомендаций. Виталий Витальевич является автором более 200 научных работ. Под его руководством защищено 8 кандидатских диссертаций.

Администрация медицинского института и коллектив кафедры детских болезней Сургутского государственного университета, члены Российского педиатрического респираторного общества, коллеги-педиатры из разных концов страны, члены редколлегии журнала выражают глубокое и искреннее соболезнование родным и близким Виталия Витальевича Мещерякова. Он навсегда останется в памяти коллег светлым и доброжелательным человеком, квалифицированным и широко образованным медицинским экспертом, врачом, наставником и другом.

Памяти Владимира Викторовича Длина (1954 — 2024)

С глубокой скорбью сообщаем, что 15 февраля 2024 года на 70-м году жизни перестало биться сердце выдающегося российского нефролога, педиатра, великого учителя, горячо любимого и уважаемого друга и коллеги, профессора **Владимира Викторовича Длина**.

Владимир Викторович родился в г. Дрогобыче Львовской области (Украина) в семье врачей (мать — педиатр, областной кардиоревматолог; отец — терапевт, военный врач). После окончания с отличием педиатрического факультета Ивановского государственного медицинского института Владимир Викторович работал в соматическом отделении Красногорской детской больницы Московской области, а в 1978 г. стал районным детским нефрологом. Его первыми учителями были выдающиеся педиатры и пионеры детской нефрологии — проф. Ю.Е. Вельтишев, проф. М.С. Игнатова, проф. Л.Т. Теблоева, проф В.И. Наумова.

Начиная с 1981 г. вся профессиональная и творческая судьба Владимира Викторовича была неразрывно связана с НИИ педиатрии и детской хирургии (в настоящее время — НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева), где он прошел путь от врача-ординатора отделения нефрологии до руководителя отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой.

В 1986 г. Владимир Викторович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническое значение ферментурии при заболеваниях почек у детей», в 1993 г. — докторскую диссертацию на тему «Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии».

С 2008 по 2023 гг. Владимир Викторович являлся заместителем директора по научной работе, а с 2016 по 2021 гг. возглавлял Институт им. Вельтищева.

Проф. В.В. Длин являлся заместителем главного редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», членом редколлегии журнала «Клиническая нефрология», экспертом педиатрической комиссии Фармакологического комитета Минздрава РФ. С 2012 по 2020 гг. Владимир Викторович возглавлял Творческое объединение детских нефрологов России, объединяя ведущих специали-



стов страны, представлял Россию в международных нефрологических обществах. Более 20 лет Владимир Викторович был организатором крупнейшего в России ежегодного педиатрического Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», российских нефрологических форумов, российских и международных нефрологических школ.

Под руководством Владимира Викторовича защищены 11 кандидатских и 4 докторские диссертации. Он являлся автором более 600 публикаций, в том числе 14 монографий и руководств для врачей, более 100 глав в различных руководствах и справочниках для врачей, более 10 изобретений.

За вклад в развитие отечественной медицины, многолетний добросовестный труд и достижения в области здравоохранения Владимиру Викторовичу было присвоено звание «Заслуженный врач РФ», он был награжден медалями, значком «Отличник здравоохранения».

В нашей памяти Владимир Викторович Длин навсегда останется светлым, добрым, деятельным, жизнелюбивым человеком и талантливым ученым. Его уход — невосполнимая потеря.

Сотрудники НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», многочисленные коллеги, друзья, ученики выражают глубокие соболезнования родным и близким Владимира Владимировича.

Российская педиатрическая нефрология понесла невосполнимую утрату

15 февраля 2024 года ушел из жизни Владимир Викторович Длин — великий ученый с мировым именем, педиатр-нефролог, заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нефрологии НИИ педиатрии и детской хирургии, ныне НИКИ им. академика Ю.Е. Вельтищева (с2019г), директор института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева (с 2016—2022гг.), заместитель главного редактора журнала Российский вестник перинатологии и педиатрии, директор (с 1997г.) и президент (с 2012—2020 гг.) МОО «Творческое объединение детских нефрологов».

Проф. Владимиром Викторовичем Длинным создана и плодотворно работает научная педиатрическая нефрологическая школа, которая получила всеобщее признание в России и за рубежом. Фундаменталь-

ные труды, монографии блистательного ученого, педиатра Владимира Викторовича Длина являются настольными книгами российских педиатров и педиатров-нефрологов. Владимир Викторович — один из организаторов крупнейшего ежегодного Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», в рамках которого проводится конгресс по педиатрической нефрологии. Имя профессора Владимира Викторовича Длин — заслуженного врача Российской Федерации, блистательного ученого, педиатра-нефролога, общественного деятеля золотыми буквами вписано в историю педиатрической нефрологии. Владимир Викторович внес огромный вклад в развитие отечественной педиатрической нефрологии. Светлая память о прекрасном человеке — Владимире Викторовиче Длинне навсегда останется в наших сердцах.

Выражаем соболезнование родным и близким, коллегам, ученикам и последователям, главному редактору и членам редколлегии журнала.

Проф., заслуженный врач РФ Иванов Дмитрий Олегович — ректор Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, главный неонатолог МЗ РФ, заведующий кафедрой перинатологии с курсом неврологии, акушерства и гинекологии.

Проф., заслуженный врач РФ Савенкова Надежда Дмитриевна — заведующая кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ.