



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 69

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2024

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: redaksiya@pedklin.ru

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

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Руконт

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., г. Москва, Россия
Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Крапивкин А.И. д.м.н., г. Москва, Россия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Байко С. В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Вольнец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Вяжкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гнусяев 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
Маянская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Переновская П.И. проф., г. София, Болгария
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 69

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

2.2024

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

The magazine is available in electronic form!

Subscription to an electronic publication:

Rukont

National Digital Resource

Index: 485861

Ural-Press

Electronic catalog

Index: 43516

Full texts on the NEB

platform – <https://elibrary.ru>

In the East View electronic database –

<https://shop.eastview.com>

On the magazine's website –

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

ПЕРЕДОВАЯ

Соколов П.Л., Крапивкин А.И.
Эпилептогенез и нейровоспаление

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

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 II. Кардиологические и эндокринологические аспекты

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.

Клинико-морфологический фенотип и генотип мультикистозной дисплазии почки у детей

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

Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть II. Генетические механизмы

Горбунов С.Г., Чебуркин А.А.

Эпидемиология ротавирусной инфекции: эволюция возбудителя и успехи вакцинации

Гузикова А.В., Мешков В.С., Исламгулов А.Х.,
Викторова С.А., Савиева А.С., Гейбуллаева А.З.,
Агабеков В.Ю., Валеева Л.А., Базылова А.В.,
Сагитова Д.И., Насипов М.У., Неганова А.А.,
Сайгафарова Л.Д.

Основы рациональной антибиотикотерапии в амбулаторной педиатрии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Демикова Н.С., Подольная М.А.

Популяционные частоты гипоспадии по данным мониторинга врожденных пороков развития в регионах Российской Федерации

Белоусова Е.Д., Грознова О.С., Воинова В.Ю.

Полногеномное секвенирование у детей с эпилепсией и нарушениями развития

Евдокимова Н.В., Шогирадзе Л.Д., Похлебкина А.А.,
Петренко Ю.В., Михнина Е.А., Новикова В.П.,
Глушаков Р.И., Прохорова Н.Д., Бунтовская А.С.,
Трандина А.Е., Безженар В.Ф.

Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков

Долгополов И.С., Мнацаканян А.М., Иванова А.В.,
Волянская А.Д., Находнова Е.А., Рыков М.Ю.,
Зайцева А.В.

Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной иммунной тромбоцитопенией: оправдано ли следование клиническим рекомендациям?

Асеева Е.В., Геппе Н.А., Сидоров В.В., Гребенева И.В.,
Гацаева А.Ш., Феденева Л.А.

Показатели микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой

Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Пронкина Т.Н.,
Рынгаченко Е.С., Соколова Л.В., Дьякова С.Э.,
Зорина И.Е., Шатоха П.А., Шудуева А.Р.

Обратимость бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в обоснование коррекции ингаляционной терапии

EDITORIAL

5 Sokolov P.L., Krapivkin A.I.
Epileptogenesis and neuroinflammation

LITERATURE REVIEWS

12 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 II. Cardiological and endocrinological aspects

19 Andreeva E.F., Savenkova N.D.
Clinico-morphological phenotype and genotype of multicystic kidney dysplasia in children

26 Glotov O.S., Chernov A.N., Suchko P.A., Eismont Yu.A.,
Mayorova L.A.
Formation of cognitive processes in children with autism.
Part II. Genetic mechanisms

34 Gorbunov S.G., Cheburkin A.A.
Epidemiology of rotavirus infection: the evolution of the pathogen and the success of vaccination

42 Guzikova A.V., Meshkov V.S., Islamgulov A.Kh.,
Viktorova S.A., Savieva A.S., Geibullaeva A.Z.,
Agabekov V.Yu., Valeeva L.A., Bazylova A.V., Sagitova D.I.,
Nasipov M.U., Neganova A.A., Saigafarova L.D.
Fundamentals of rational antibiotic therapy in outpatient pediatrics

ORIGINAL ARTICLES

50 Demikova N.S., Podolnaya M.A.
Population prevalence of hypospadias according to monitoring of congenital malformations in the regions of the Russian Federation

56 Belousova E.D., Groznova O.S., Voinova V.Yu.
Genome-wide sequencing in children with epilepsy and developmental disorders

65 Evdokimova N.V., Shogiradze L.D., Pokhlebkina A.A.,
Petrenko Yu.V., Mikhkina E.A., Novikova V.P.,
Glushakov R.I., Prokhorova N.D., Buntovskaya A.S.,
Trandina A.E., Bezhenar V.F.
Genetic determinants of obesity in adolescent girls

72 Dolgoplov I.S., Mnatsakanian A.M., Ivanova A.V.,
Volianskaya A.D., Nakhodnova E.A., Rykov M.Yu.,
Zaitseva A.V.
Results of treatment of patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: is it justified to follow clinical recommendations?

78 Aseeva E.V., Geppe N.A., Sidorov V.V., Grebeneva I.V.,
Gatsaeva A.Sh., Fedeneva L.A.
Microcirculation indicators in children with bronchial asthma

86 Mizernitskiy Yu.L., Novak A.A., Pronkina T.N.,
Ryngachenko E.S., Sokolova L.V., Diakova S.E.,
Zorina I.E., Shatokha P.A., Shudueva A.R.
Reversibility of bronchial obstruction in patients with primary ciliary dyskinesia to justify correction of inhalation therapy

Мазанкова Л.Н., Калюжнин О.В., Драчева Н.А.,
Климова О.И., Самитова Э.Р.
Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологи-
ческие особенности у детей

92 Mazankova L.N., Kalyuzhin O.V., Dracheva N.A.,
Klimova O.I., Samitova E.R.
COVID-19 and the flu: clinical and immunological features
in children

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASES

Артюшевская М.В., Климович Н.Н., Сухарева А.П.,
Козарезова А.М., Печинская Я.В., Русак А.А.
Оценка эритроцитарных и ретикулоцитарных индек-
сов у новорожденного с тяжелой гемолитической бо-
лезнью

101 Artiushenskaya M.V., Klimkovich N.N., Sukhareva A.P.,
Kozarezova A.M., Pechinskaya Ya.V., Rusak A.A.
Evaluation of erythrocyte and reticulocyte indices in a new-
born with severe hemolytic disease

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FOR THE PRACTITIONER

Кантутис С.С., Саркисян Е.А., Шумилов П.В.,
Ворона Л.Д., Православная О.В., Левченко Л.А.,
Шабельникова Е.И., Соколова М.А., Крапивкин А.И.
Синдром Апера: современные аспекты диагностики
и лечения

107 Kantutis S.S., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Vorona L.D.,
Pravoslavnaya O.V., Levchenko L.A., Shabelnikova E.I.,
Sokolova M.A., Krapivkin A.I.
Apert syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment

Варисова А.Х., Свирава А.М., Дудникова Э.В.,
Бадьян А.С., Беседина Е.А., Чернова М.С.
Современные представления о синдроме циклической
рвоты у детей

117 Varisova A.Kh., Svirava A.M., Dudnikova E.V.,
Badyan A.S., Besedina E.A., Chernova M.S.
Modern concepts about cyclic vomiting syndrome in chil-
dren

НЕКРОЛОГ

OBITUARY

Памяти профессора Г.М. Дементьевой

127 In memory of Professor G.M. Dementieva

Эпилептогенез и нейровоспаление

П.Л. Соколов, А.И. Крапивкин

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

Epileptogenesis and neuroinflammation

P.L. Sokolov, A.I. Krapivkin

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

Прогресс в терапии эпилепсии в последнее время определяется разработкой и применением новых противосудорожных средств, поиском новых альтернативных методов коррекции эпилептических приступов. Актуальной остается проблема фармакорезистентности. Представлен анализ информации о нейровоспалении как патофизиологическом феномене и его возможной роли в эпилептогенезе, а также перспективах воздействия на патологический процесс посредством влияния на элементы патогенеза. Приведены общие данные об эпилептогенезе, роли нейровоспаления в его формировании, об основных клеточных и гуморальных эффекторах нейровоспалительного процесса и перспективах формирования новых терапевтических подходов.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, эпилептогенез, воспаление, нейровоспаление.

Для цитирования: Соколов П.Л., Крапивкин А.И. Эпилептогенез и нейровоспаление. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 5–11. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–5–11

Progress in the treatment of epilepsy in recent years has been determined mainly by the development and use of new anticonvulsants, as well as the search for new alternative methods for reducing epileptic seizures. The issue of pharmacoresistance remains relevant. This paper presents an analysis of information about neuroinflammation as a pathophysiological phenomenon, its possible role in epileptogenesis and the prospects for influencing the pathological process in epilepsy by influencing its elements. General data on epileptogenesis, the role of neuroinflammation in its formation and maintenance, the main cellular and humoral effectors of the neuroinflammatory process and the prospects for the development of new therapeutic approaches are presented.

Key words: children, epilepsy, epileptogenesis, inflammation, neuroinflammation.

For citation: Sokolov P.L., Krapivkin A.I. Epileptogenesis and neuroinflammation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(2): 5–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–5–11

Актуальность поисков новых подходов к изучению патогенеза эпилепсии не вызывает сомнений ввиду высокой значимости эпилептологической проблематики для социума в целом, пациентов, страдающих эпилепсией, их близких и, конечно, научного и врачебного сообщества. Прогресс лечения в настоящее время определяется во многом успехами в разработке новых противоэпилептических средств. В остальном комплекс методов воздействия на патологический процесс остается неизменным: нейрохирургическое вмешательство, стимуляция блуждающего нерва, гормональная терапия, иммунотерапия и кетогенная диета. В такой ситуации существенно увеличиваются значение и возможность сформулировать новые идеи, гипотезы и предложения по поиску патогенетических факторов, которые в ряде случаев определяют эффективность терапев-

тического подхода. Настоящая работа посвящена анализу информации о роли нейровоспаления в эпилептогенезе и возможностях (имеющихся и гипотетических) воздействия на патологический процесс на основе этих знаний.

Патофизиологические основы эпилептогенеза и современные подходы к лечению эпилепсии

В основе формирования эпилептического приступа лежит сложный комплекс патофизиологических феноменов с изменением потенциала нейрональной мембраны, приводящих в условиях иррадиации к перевозбуждению различных структур головного мозга, клинически проявляющийся полиморфной симптоматикой. Пароксизмальные состояния могут быть одно- и многократными, отражать патологическое возбуждение нейронов при какой-либо мозговой катастрофе: экзо- или эндотоксической, травматической, ишемической, ликворно-гипертензионной. Повышенная деполяризация мембраны нервной клетки, будучи неспецифическим патологическим нейрофизиологическим феноменом, может наблюдаться в том числе в перифокальных зонах внутричерепных опухолей, ишемических или геморрагических очагов, зон патологического воспаления, абсцессах и пр. При электроэнцефа-

© Соколов П.Л., Крапивкин А.И., 2024

Адрес для корреспонденции: Соколов Павел Леонидович — д.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–0625–1404
e-mail: nrc@nrcmed.ru

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–4653–9867
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

лографии повышенная деполяризация мембраны может проявляться высокоамплитудными медленно-волновыми феноменами, к которым может присоединяться при нарастании гиперполяризации и спайковый (пиковый) компонент, который служит признаком «эпилептизации» структур головного мозга. В динамике развития эпилептического процесса можно выделить межиктальный (внеиктальный), «спокойный» период, когда не наблюдаются клинически значимые приступы, и иктальный (приступный) период, во время которого верифицируются предпосылки клинических проявлений судорожных приступов, вплоть до развития эпилептического статуса. Эпилептический приступ может быть купируемым, с быстрым ответом на введение противосудорожных средств, либо затяжным, когда такая реакция не выражена и требуется неоднократное введение противосудорожных препаратов вплоть до оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Активность эпилептического процесса индивидуальна и может сопровождаться редкими или частыми пароксизмами, тяжелыми, длительными, с глубоким нарушением сознания или кратковременными. В некоторых случаях для контроля за приступами возможно применение монотерапии, иногда требуется применение большего числа противосудорожных препаратов вплоть до откровенной полипрагмазии как варианта терапии отчаяния. Крайним, прогностически неблагоприятным проявлением отсутствия эффекта от противосудорожных препаратов служит фармакорезистентность процесса, требующая особых подходов не только в лечении, но и в ведении пациента в целом. В таких случаях применяются различные нейрохирургические вмешательства, имплантация стимулятора блуждающего нерва, гормональная терапия, иммунотерапия и кетогенная диета.

Эффективные методы лечения резистентных форм эпилепсии сконцентрированы на решении определенных задач. Нейрохирургическое лечение применяется для удаления фрагмента ткани мозга, который служит постоянным генератором эпилептиформной активности. Стимуляция блуждающего нерва использует эффект рефлекторного угнетения гиперактивной коры, а кетогенная диета приводит к метаболическим сдвигам, снижающим общую интенсивность эпилептического процесса. Патологический процесс при эпилепсии предполагает наличие триггерного очага аномальной эпилептической активности, как правило, стойкой локализации (реже — мигрирующего). Причиной его существования могут быть самые разные патологические феномены, способствующие переходу группы нейронов в нестабильное состояние, такие как генетически детерминированная аномалия функции ионных каналов в нейрональной мембране или врожденные нарушения метаболизма нейрона. Зачастую в неста-

бильное состояние приходят нейроны в области частичного глиоза или на границе глиозного рубца, а также клетки в эктопических корковых очагах. В настоящее время уделяется большое внимание оценке роли в развитии эпилептогенеза такого биологического феномена, как воспаление.

Роль воспаления в эпилептогенезе

Воспаление — физиологическая реакция организма на «вредоносные» воздействия и раздражения, направленная на поддержание гомеостаза и защиту тканей от повреждений, в том числе с возможным последующим восстановлением. Особенность центральной нервной системы (ЦНС) состоит в возможности формирования «обособленного» механизма развития нейровоспалительной реакции при наличии собственного семейства иммунных клеток, возможности формирования воспалительной реакции с клетками периферической крови через посредство эндотелия, при наличии гематоэнцефалического барьера. Известно, что фебрильные судороги или иные пароксизмальные состояния способствуют возникновению проницаемости гематоэнцефалического барьера и возникновению в отдельных участках процессов воспаления, участвующих в формировании очагов эпилептической активности. Для понимания процессов можно выделить несколько векторов исследований: изучение влияния нейровоспалительных факторов на формирование судорожного приступа, на развитие эпилептического процесса в структурах головного мозга, определение чувствительности к противосудорожным препаратам и формирование фармакорезистентности.

Одним из первых «триггеров» изучения роли воспаления в эпилептогенезе был эффект терапии эпилептических энцефалопатий кортикостероидными препаратами. Исследования содержания провоспалительных цитокинов при изучении судорожных приступов показали повышение концентрации и экспрессии рецепторов до и после судорожного приступа в глиальных клетках и нейронах, связь медиаторов воспаления с повышением возбудимости головного мозга. В литературе существуют публикации по эффективности иммунотерапии пациентов с различными формами эпилепсий. Особый импульс проведению исследований в данной области придает надежда найти путь эффективного терапевтического влияния на эпилептический процесс через известные факторы воспаления [1].

Клеточные эффекторы процесса воспаления в мозге.

Микроглия. Ведущую роль в формировании иммунного ответа и, следовательно, воспалительного процесса в мозге играют клетки микроглии — резидентные макрофаги [2]. Они равномерно распределены по всей паренхиме ЦНС, объем их популяции оценивается в 5–10% от общего количества клеток в ЦНС.

Различают три основных фенотипа микроглиальных клеток: M0, M1 и M2. M0 — это «клетки покоя», неактивированные, несущие службу по контролю посредством описанных рецепторных механизмов. Фенотипы M1 и M2 характеризуют как активированные, при этом M1 — провоспалительный (секретируют TNF- α , IL-1 β и IL-6), а M2 — противовоспалительный (секретируют IL-10 и нейротрофические факторы). Переход из «спящего» в активированное состояние именуется поляризацией. Для обеспечения функции защиты микроглия активирует несколько рецепторов, таких как TLR, Fc (распознают связанные с антителами антигены), и несколько противомикробных пептидов. Кроме того, микроглия осуществляет фагоцитоз мертвых нейронов и клеточного мусора и участвует в поддержании гомеостаза миеллина.

Помимо секреции цитокинов, микроглиальные клетки способны генерировать активные формы кислорода и азота в ответ на действие раздражающих стимулов (например, гипоксии) за счет активации НАДФН-оксидазы (окислительный, или дыхательный взрыв, или стресс), участвуют в активации протеаз и, возможно, в реализации так называемого глутаматного удара.

Астроглия. К функциям астроглии относятся формирование пространственного каркаса для локализации нейронов, обеспечение их трофики и участие в маршрутизации нейрональной миграции, формирование глимфатического потока (что вызывает особый интерес), участие в регулировании активности нейронов посредством высвобождения нейромедиаторов. Иммунная функция астроцита обеспечивается секрецией ими провоспалительных цитокинов. Так, наряду с микроглией, астроциты служат основными продуцентами важнейшего цитокина — IL-1 β . Кроме того, при эпилепсии уровень рецептора IL-1R1 повышается и в астроцитах и в нейронах, по-видимому, из-за тесной онтогенетической и метаболической связи между указанными клетками. Дополнительным свидетельством особой биологической роли астроцитов служит секреция ими гамма-интерферона (IFN- γ), опосредующего иммунные реакции и экспрессирующегося преимущественно в клетках крови (т.е. по ту сторону гематоэнцефалического барьера). Кроме того, предполагается экспрессия астроцитами мРНК IL-6 и мРНК TNF- α [3–5]. Посредством участия в обмене тормозных медиаторов астроглия оказывает влияние на возбудимость нейрона.

Олигодендроглия. Основная функция этих клеток — обеспечение изоляции нейронов, их механической фиксации, а в миелиновых волокнах — сальтаторного проведения нервного импульса. Кроме того, за счет секреции GDNF (глиального нейротрофического фактора), BDNF (мозгового нейротрофического фактора) и IGF-1 (инсулиноподобного фактора роста 1-го типа) олигодендроциты обеспечивают трофическую для нейронов функцию,

а сателлитные клетки обеспечивают гомеостаз ЦНС за счет контроля за составом внутриклеточной жидкости. Участие олигодендроцита в нейровоспалении сводится по большей части не столько к секреции провоспалительных агентов, сколько к воздействию на трофику нейрона и демиелинизацию (или дисмиелинизацию в процессе нейроонтогенеза). Это происходит за счет воздействия интерлейкинов, секретируемых микроглией, и обусловлено особой чувствительностью олигодендроцитарных рецепторов NMDA и AMPA, участвующих в формировании «ишемического каскада». Таким образом, роль олигодендроцита в формировании нейровоспалительной реакции можно охарактеризовать, скорее, как эффекторную, чем инициальную.

Иммунокомпетентные клетки периферической крови, их миграция и гематоэнцефалический барьер. Основная роль гематоэнцефалического барьера в формировании воспаления — «допуск» иммунокомпетентных клеток периферической крови и циркулирующих в ней провоспалительных агентов в ткань мозга. В результате дисфункции и высвобождения молекул хемоаттрактанта клетки проникают в ЦНС и секретируют (уже в пределах мозга!) провоспалительные факторы, такие как IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-17 и др. Миграционной способностью обладают моноциты, гранулоциты, Т-клетки различных классов и В-клетки. Их проникновение в ткань мозга зафиксировано при длительных судорогах и подтверждено при хирургическом лечении эпилепсии ткани мозга. По клиническим данным, моноцитарная инфильтрация определяет высокий риск рецидива судорожных приступов.

Основным субстратом, регулирующим проницаемость гематоэнцефалического барьера, служат молекулы межклеточной адгезии (ICAM), организующие как соединения между эндотелиоцитами, так и внеклеточный матрикс. Процесс поддерживается нормальной функцией перицитов, периваскулярной микроглии и астроцитов. Кроме того, эти молекулы опосредованно влияют на передачу сигналов в каскадах воспалительных реакций. Молекулярным субстратом повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера служат продукты деградации молекул межклеточной адгезии. Эффектами повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера являются активация астроцитов и развитие глиоза. В течение 24–48 ч после воздействия патологического агента происходит активация особых клеток — GFAP-позитивных астроцитов (Glial Fibrillary Acidic Protein), и развивается реактивный глиоз, который может обнаруживаться в течение более 3–4 мес. Более того, эти реактивные астроциты могут иметь отношение к повышению концентрации внеклеточного глутамата, приводящего к гиперактивности нейронов и их повреждению [6–8].

Варианты и механизмы гибели нейрона

Апоптоз. Нейровоспаление патофизиологически связано со смертью нейрона и глиозом. Первой описанной формой регулируемой гибели клетки был апоптоз. В мозге взрослого человека гомеостатические зрелые нейроны устойчивы к апоптозу и полный апоптоз — относительно редкое явление. В незрелом мозге плода и ребенка апоптоз встречается более часто, поскольку именно посредством апоптоза происходит «выбраковка» нежизнеспособных или угрожающих дальнейшему нормальному течению нейроонтогенеза клеток. Примером такой смерти мозга служит «самоустранение» нейрона при его ошибочной миграции в процессе нейроонтогенеза.

Основная отличительная особенность апоптоза состоит в отсутствии некроза с неизбежным при нем выбросом внутриклеточного содержимого — сильнейшего активатора процессов утилизации и воспаления. Именно это «берет» развивающийся мозг от чрезмерной активации провоспалительных агентов и собственно процессов воспаления. Более того, программа апоптоза приводит к высвобождению противовоспалительных факторов, таких как лактат, IL-10 и TGF- β [9].

Некроз и его варианты. Некроз — форма гибели клеток, возникающая в результате сильного внешнего повреждения (например, тепла, патогенов, ишемии и т.д.). Он характеризуется набуханием органелл, разрывом плазматической мембраны и выделением внутриклеточного содержимого. Некроптоз, в отличие от пассивного некроза, — активно регулируемый процесс. Регуляция осуществляется эффекторными белками RIPK1 и RIPK3, а также белком — палачом MLKL, который после активации олигомеризуется и образует поры в плазматической мембране, что приводит к лизису клеток [10].

Пироптоз — также литическая, провоспалительная форма гибели клеток, которая запускается сборкой мультибелковых комплексов, известных как инфламасомы. Инфламасомы активируют каспазу-1 и способствуют секреции провоспалительных цитокинов семейства IL-1 [11, 12]. Они дополнительно активируют белок гасдермин-D, который олигомеризуется на плазматической мембране, что также приводит к образованию пор, высвобождению клеточного содержимого и лизису клеток. Вторичным источником мощных воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , служат сами подвергшиеся пироптозу нейроны.

Ферроптоз — железозависимая форма гибели клеток, обусловленная накоплением реактивных перекисей липидов. Центральным регулятором ферроптоза служит фермент глутатионпероксидаза-4 (GPX4) [13]. Недавно был предложен еще один вид гибели клеток — купроптоз, в основе которого лежит

накопление меди, вызывающее агрегацию липоилированных белков и протеотоксический стресс, также приводящий к лизису нейрона.

Партанатос. Промежуточным по своей природе механизмом гибели клеток между различными видами некроза и апоптозом является партанатос, при котором сверхактивация фермента поли-(АДФ-рибозы)-полимеразы-1 (PARP-1) приводит к синтезу полимеров PAR, которые могут вызывать деструктуризацию митохондриальной мембраны и высвобождение фактора, индуцирующего апоптоз (AIF). Затем AIF может перемещаться в ядро, где он играет роль в иницировании фрагментации ДНК и гибели клеток [14].

Таким образом, можно утверждать, что природой предусмотрены три основных вида гибели нейрона: нелитический апоптотический, литический, к которому относятся варианты некроза, определяющие выделение внутриклеточного содержимого и резкую активацию внутримозгового иммунитета, и промежуточный вариант в виде партанатоса.

Коль скоро мы говорим о природе эпилептогенеза, в нем могут быть задействованы оба механизма — апоптоз как реализация «ошибок нейроонтогенеза» и литические варианты как итог воздействия экзогенных повреждающих факторов, будь то во внутриутробном либо во внеутробном периодах. Участие партанатоса зафиксировано при прогрессии нейродегенераций.

Основные провоспалительные агенты и связь их с эпилептогенезом. В качестве маркеров эпилептогенеза чаще всего упоминаются интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18, TNF- α и его рецептор TNFR1, интерферон- α . К ним также относятся регуляторы проницаемости гематоэнцефалического барьера и трансбарьерного перехода — растворимые молекулы межклеточной (sICAM) и сосудистой (sVCAM) адгезии.

Данных о «точках приложения» этих агентов очень много, причем получены они как в экспериментах на животных, так и в клинической практике. Так, неоспоримым в настоящее время можно считать повышение при эпилепсии концентраций интерлейкинов IL-1 и IL-6. При этом они регистрируются и в межиктальном, и в иктальном периодах. Повышение в иктальном периоде свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения припадка, а в межиктальном может указывать на повышенный риск развития фармакорезистентности, причем тяжесть состоявшегося припадка определяется активацией пуринового рецептора R2X7R, увеличивающего конверсию про IL-1 β в активную форму интерлейкина.

Более высокие уровни IL-6 у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией считаются причиной активности апоптоза в коре головного мозга. Тем самым, возможно, эпилептогенез отправляется «на второй круг», уже на основе апоптотической гибели нейронов и замещающего глиоза [9].

IL-17 продуцируется в основном Т-хелперными клетками. У пациентов с эпилепсией уровень его повышен и в периферической крови, и в ликворе, и в ткани мозга (в гиппокампе); в последнем случае (по экспериментальным данным) степень повышения его концентрации коррелирует с тяжестью эпилептических приступов [15, 16].

IL-8 совмещает функции хемокина и цитокина. В первом случае он регулирует хемотаксис иммунокомпетентных клеток периферической крови (по большей части нейтрофилов), во втором действует не прямо, а опосредованно, путем связывания двух рецепторов CXCR1 и CXCR2 на астроцитах и активируя их с исходом в секрецию цитокинов. Видимо, столь сложные пути воздействия на процесс нейровоспаления определяют то, что повышение концентрации IL-8 в сыворотке и ликворе после припадка коррелирует с фармакорезистентностью эпилептического процесса [17].

Фактор некроза опухоли (TNF- α) — универсальный маркер эпилептогенеза как в икталном, так и в межиктальном периодах. Более того, повышенные его концентрации в сыворотке либо в спинномозговой жидкости, могут указывать на неблагоприятный прогноз как в части тяжести самих припадков, так и при вероятности фармакорезистентности процесса [18–20].

Молекулы межклеточной адгезии, по современным данным, не только регулируют проницаемость гематоэнцефалического барьера, но и опосредуют передачу сигналов каскадов воспалительных реакций, а потому также рассматриваются в ряду медиаторов нейровоспаления. Рассматривается участие в эпилептогенезе двух их семейств: растворимых молекул межклеточной адгезии (sICAM) и растворимых молекул сосудистой адгезии (sVCAM). Растворимая молекула межклеточной адгезии sICAM1 активируется у больных эпилепсией и, более того, рассматривается как маркер фармакорезистентности, а уровни растворимых молекул класса sVCAM повышены у пациентов с эпилепсией и также, как sICAM, служат маркерами лекарственной устойчивости [1].

Механизмы реализации эпилептогенного воздействия цитокинов

Воспаление — процесс, определяющий во многом устойчивость организма в процессе адаптации к условиям окружающей среды. Это неспецифический процесс. При этом нельзя сказать, что эпилептизация — обязательный спутник воспаления. Даже в тех случаях, когда мы имеем патологический процесс воспалительного характера в мозговой ткани, не всегда он сопровождается эпилептическими припадками. Тем самым говорить об облигатности эпилептогенеза при наличии воспалительной реакции мы не можем. Тем не менее приведенные данные требуют патофизиологического обоснования, поскольку представляют собой результат клинических наблюдений

в конкретных случаях и итоги тщательно спланированных экспериментальных работ. Сами эти факты свидетельствуют о наличии связи между активностью медиаторов воспаления и эпилептогенеза. Поскольку основным кондуктором эпилептогенеза служит баланс активности двух нейромедиаторных систем — ГАМКергической и глутаматергической, они и служат мишенями воздействия медиаторов воспаления. Тот же самый IL-1 нарушает активность ГАМКергической системы и повышает активность системы глутамата, тем самым существенно активируя нейрон и снижая порог его возбудимости. IL-1 β , IL-6 и TNF- α могут увеличивать экспрессию транспортера ГАМК 1-го и 3-го типов (GAT-1 и GAT-3), которые снижают внеклеточные уровни ГАМК и также склоняют баланс в пользу возбуждающего действия глутамата [18, 19].

Еще один путь повышения возбудимости нейрона — синаптофиновый. Синаптофин (SYN) — регулятор кальцийзависимого высвобождения нейромедиаторов, и уровень его экспрессии повышается цитокинами, в том числе в нейронах гиппокампа. Таким свойством обладают IL-1 и IL-6 [20, 21].

TNF- α увеличивает высвобождение глутамата глияльными клетками и увеличивает активность глутаматных рецепторов AMPA и NMDA, что приводит, естественно, к нарастанию возбудимости нейрона. Более того, при этом увеличивается поглощение ГАМК и тем самым баланс опять-таки склоняется к активации системы глутамата [21, 22].

Все приведенные факты касаются прямого влияния цитокинов на баланс возбуждающего и тормозного начала в нейронах коры головного мозга. Однако, коль скоро мы говорим о воспалительной реакции, не остаются интактными и иные механизмы. Так, IL-1 и TNF- α приводят к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, активированные молекулы сосудистой адгезии обеспечивают выход из сосудистого русла иммунокомпетентных клеток со всем набором их возможностей по усилению воспалительной реакции, в том числе секрецией цитокинов. Тем самым в данном случае секретироваться цитокины будут двумя путями — и глией, и «внешними» по отношению к гематоэнцефалическому барьеру, иммунокомпетентными клетками различных классов. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет изменения состояния молекул межклеточной адгезии определяет трансмембранное поступление цитокинов из периферической крови. Кроме того, молекулы межклеточной адгезии как элементы межклеточного матрикса обеспечивают, в том числе, передачу сигналов каскадов воспалительных реакций. И, конечно же, никоим образом нельзя отрицать роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в таких процессах, как изменение вне- и внутриклеточного водно-электролитного и водно-белкового балансов, лежащих в основе процессов отека и набухания мозговой ткани.

При достаточной выраженности воздействия патогенного фактора, в том числе с участием описанных процессов, запускаются процессы апоптоза и неапоптотической смерти нейронов с участием литических механизмов. Все это также приводит к усугублению проявлений нейровоспаления за счет еще большей активации перечисленных механизмов.

При всем том имеющиеся данные не позволяют считать воздействие нейровоспаления на нервную ткань основным триггером эпилептогенеза. Этот вопрос еще необходимо разрешить.

Влияние на нейровоспаление и новые терапевтические подходы

Тем не менее в настоящее время мы имеем представления если не о инициирующей, то о поддерживающей эпилептогенез роли нейровоспалительных реакций и агентов, что позволяет искать пути патогенетической терапии эпилепсии, оказывающей не прямое, а косвенное влияние на возбудимость нейрональной мембраны. Имеются данные об успешном применении рекомбинантной формы рецептора интерлейкина человека IL-1R1 (анакинры), в том числе при FIRES-синдроме. Есть опыт успешного применения канакинумаба (моноклонального антитела к интерлейкину IL-1 β), показана эффективность адалимумаба (моноклонального антитела к TNF- α) при жестоких судорожных припадках, сопровождающих энцефалит Расмуссена [23–25].

Крайне интересным видится случайно выявленный противосудорожный эффект миконазола [26]. Тщательное исследование механизмов противосудорожного действия препарата показало, что он снижает уровень цитокинов, степень активации глиальных клеток, на фоне чего уменьшаются частота и продолжительность рецидивов пароксизмальных разрядов в гиппокампе и повреждение в нем нейронов и синаптических связей. Помимо столь важной информации об эффективности тривиального и, особенно в сравнении с противосудорожными препаратами, безопасного в применении препарата, эти данные экспериментально подтверждают имеющую

информацию об участии процессов нейровоспаления в эпилептогенезе.

Более того, в мировой практике применяется противосудорожный препарат с доказанным модулирующим процессы нейровоспаления эффектом — 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-ОН. Он представляет собой неконкурентный антагонист рецептора α -амино-3-гидроксип-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA) и используется в терапии фокальных и первично-генерализованных тонико-клонических припадков. Препарат улучшает активацию астроглиального кислотоувствительного калиевого канала 1 (TASK1). Однако указанный эффект достигается не у всех, и потому активность препарата избирательна. В случаях неэффективности терапии перампанелом комбинируют с ML365 (селективным ингибитором TASK-1), в результате экспрессия TASK-1 в астроглии снижается и уменьшается продолжительность приступов [27].

Самой же яркой иллюстрацией влияния на течение эпилептического процесса через нейровоспаление служит кетогенная диета, в основе терапевтического эффекта которой лежит активность β -гидроксимасляной кислоты, накапливающейся в условиях индуцированного специфическим рационом кетоацидоза. β -Гидроксимасляная кислота ингибирует активацию инфламасомы NLRP3 и последующую выработку интерлейкинов IL-1 и IL-18, снижая тем самым выраженность нейровоспаления, на чем основывается ее противосудорожный эффект. Более того, кетогенная диета оказывает противовоспалительное действие на различные экспериментальные модели неврологических расстройств, включая рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, боль и повреждение спинного мозга [28].

Таким образом, имеющийся огромный объем знаний по механизмам нейровоспаления и предполагаемому участию его в эпилептогенезе требует продолжения углубленных научно-практических работ как на экспериментальном, так и на клиническом уровнях, с целью поиска новых эффективных терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ma H, Lin H. Advances regarding Neuroinflammation Biomarkers with Noninvasive Techniques in Epilepsy. *Behav Neurol* 2021; 2021: 7946252. DOI: 10.1155/2021/7946252
2. Crotti A., Ransohoff R.M. Microglial Physiology and Pathophysiology: Insights from Genome-wide Transcriptional Profiling. *Immunity* 2016; 44: 505–515. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.013
3. Hattiangady B., Kuruba R., Shetty A. K. Acute seizures in old age leads to a greater loss of CA1 pyramidal neurons, an increased propensity for developing chronic TLE and a severe cognitive dysfunction. *Aging and Disease* 2011; 2(1): 1–17.
4. Prinz M., Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(5): 300–12. DOI: 10.1038/nrn3722
5. Vezzani A., Friedman A., Dingledine R. J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* 2013; 69: 16–24. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.004
6. Hubbard A.K., Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radical Biol Med* 2000; 28(9): 1379–1386. DOI: 10.1016/S0891–5849(00)00223–9

7. Shimizu K., Takai Y. Roles of the intercellular adhesion molecule nectin in intracellular signaling. *J Biochem* 2003; 134(5): 631–636. DOI: 10.1093/jb/mvg198
8. Gahmberg C.G., Ning L., Paetau S. ICAM-5: a neuronal dendritic adhesion molecule involved in immune and neuronal functions. *Cell Adhesion Molecules* 2014; 8:117–132. DOI: 10.1007/978-1-4614-8090-7_6
9. Lorigados Pedre L., Morales Chacón L.M., Pavón Fuentes N., Robinson Agramonte M.L.A., Serrano Sánchez T., Cruz-Xenes R.M. et al. Follow-Up of Peripheral IL-1 β and IL-6 and Relation with Apoptotic Death in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy Patients Submitted to Surgery. *Behav Sci (Basel)* 2018; 8(2): 21. DOI: 10.3390/bs8020021
10. Zhou W., Yuan J. Necroptosis in health and diseases. *Semin Cell Development Biol* 2014; 35: 14–23. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.07.013
11. Man S.M., Karki R., Kanneganti T-D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev* 2017; 277: 61–75. DOI: 10.1111/imr.12534
12. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature Rev Immunol* 2016; 16: 407–420. DOI: 10.1038/nri.2016.58
13. Николаев А.А., Проватар Н.П., Каширская Е.И. Ферроптоз в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Современные проблемы науки и образования 2022; 5. [Nikolaev A.A., Provatar N.P., Kashirskaia E.I. Ferroptosis in the pathogenesis of cerebral circulation disorders. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2022; 5. (in Russ.)] DOI: 10.17513/spno.32005
14. Mangalmurti A., Lukens J.R. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation. *Curr Opin Neurobiol* 2022; 75: 102575. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102575
15. He J.J., Sun F.J., Wang Y., Luo X.Q., Lei P., Zhou J. et al. Increased expression of interleukin 17 in the cortex and hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuroimmunol* 2016; 298: 153–159. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.07.017
16. Wang Y., Wang D., Guo D. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients. *J Transl Med* 2015; 13: 378. DOI: 10.1186/s12967-015-0742-3
17. Soltani Khaboushan A., Yazdanpanah N., Rezaei N. Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis. *Mol Neurobiol* 2022; 59(3): 1724–1743. DOI: 10.1007/s12035-022-02725-6
18. Su J., Yin J., Qin W., Sha S., Xu J., Jiang C. Role for proinflammatory cytokines in regulating expression of GABA transporter type 1 and 3 in specific brain regions of kainic acid-induced status epilepticus. *Neurochem Res* 2015; 40(3): 621–627. DOI: 10.1007/s11064-014-1504-y
19. Olmos G., Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 861231. DOI: 10.1155/2014/861231
20. Meng F., Yao L. The role of inflammation in epileptogenesis. *Acta Epileptologica* 2020; 2(1): 15. DOI: 10.1186/s42494-020-00024-y
21. Kamali A.N., Zian Z., Bautista J.M., Hamedifar H., Hossein-Khannazer N., Hosseinzadeh R. et al. The potential role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in epilepsy pathogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021; 21(10): 1760–1774. DOI: 10.2174/1871530320
22. Shimada T., Takemiya T., Sugiura H., Yamagata K. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 901902. DOI: 10.1155/2014/901902
23. Kenney-Jung D.L., Vezzani A., Kahoud R.J., LaFrance-Corey R.G., Ho M.L., Muskardin T.W. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol* 2016; 80(6): 939–945. DOI: 10.1002/ana.24806
24. Yang J., He F., Meng Q., Sun Y., Wang W., Wang C. Inhibiting HIF-1 α Decreases Expression of TNF- α and Caspase-3 in Specific Brain Regions Exposed Kainic Acid-Induced Status Epilepticus. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38(1): 75–82. DOI: 10.1159/000438610
25. Lagarde S., Villeneuve N., Trébouchon A., Kaphan E., Lepine A., McGonigal A. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. *Epilepsia* 2016; 57(6): 956–966. DOI: 10.1111/epi.13387
26. Gong L., Zhu T., Chen C., Xia N., Yao Y., Ding J. et al. Micronazole exerts disease-modifying effects during epilepsy by suppressing neuroinflammation via NF- κ B pathway and iNOS production. *Neurobiol Dis* 2022; 172: 105823. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105823
27. Lee D.S., Kim T.H., Park H., Kang T.C. Deregulation of Astroglial TASK-1 K⁺ Channel Decreases the Responsiveness to Perampanel- Induced AMPA Receptor Inhibition in Chronic Epilepsy Rats. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6): 5491. DOI: 10.3390/ijms24065491
28. Jiang Z., Yin X., Wang M., Chen T., Wang Y., Gao Z. et al. Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Aging Dis* 2022; 13(4): 1146–1165. DOI: 10.14336/AD.2021.1217

Поступила: 19.02.24

Received on: 2024.02.19

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 II. Кардиологические и эндокринологические 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 II. Cardiological and endocrinological 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;

³Voyno-Yasenyetsky 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 значимыми 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. Во второй части приведены сведения о роли нарушений митохондриальной динамики в патогенезе сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний у детей.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная динамика, гистогенез, болезни сердечно-сосудистой системы, эндокринные заболевания.

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 II. Кардиологические и эндокринологические аспекты. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 12–18. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–12–18

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 second part provides information about the role of mitochondrial dynamics disturbances in the pathogenesis of cardiovascular and endocrine diseases in children.

Key words: mitochondria, mitochondrial dynamics, histogenesis, cardiovascular diseases, endocrine 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 II. Cardiological and endocrinological aspects. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(2): 12–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–12–18

Все шире в медицине актуализируется изучение особенностей и регуляторов митохондриальной динамики для понимания патогенеза заболеваний, разработки их новых биомаркеров, а также технологий лечения. В первой части настоящего обзора, опубликованной в предыдущем номере, 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 [1].

В продолжение указанной темы представим ниже соответствующие факты, полученные по результатам исследований роли митохондриальной динамики в развитии сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний; эти данные, по мнению авторов, также должны вызвать интерес педиатров.

Кардиологические аспекты

Нарушения митохондриальной динамики очевидно играют огромную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, являясь ключевым

(или, по крайней мере, одним из ключевых) звеном патогенеза всех составляющих сосудистого ремоделирования — пролиферации эндотелия, сосудистых миоцитов и фибробластов, их миграции, регуляции процессов дегенерации как этих клеток, так и внеклеточного матрикса, а также макрофагальной активности [2, 3].

Значение митохондриальной динамики для развития сердца

Митохондриальная динамика вовлечена во множество биологических процессов, включая эмбриональное развитие [4]. Несколькими группами исследователей доказано, что делеция белков, регулирующих митохондриальную динамику, таких как Mfn1, Mfn2 и Drp1, вызывает дефекты в развитии сердца, указывая на то, что митохондриальная динамика играет жизненно важную роль в кардиогенезе [5–8].

Исследование Y. Chen и соавт. [9] показало, что комбинированная абляция Mfn1/Mfn2 на ранних сроках эмбрионального развития у мышей приводила к летальному исходу после 9-го дня эмбрионального развития. Установлено, что эмбрионы мышей ДКО с нокаутом генов *Mfn1/Mfn2* в более поздние сроки эмбрионального развития имели нормальную морфологию и функцию сердца при рож-

дении [10]. Однако к 7-му дню многие компоненты матрикса митохондрий утрачивались, а организация их мембран изменялась. У мышей развивалась дилатационная кардиомиопатия, и все они погибли до 16-го дня постнатального развития. Все эти исследования показывают, что слияние митохондрий необходимо как для дифференцировки сердца в эмбриогенезе, так и для постнатального развития сердца.

Определена также роль *Drp1* в развитии кардиомиоцитов. У трансгенной линии мышей *Myh6-Cre* был удален *Drp1* [11]. Эхокардиография на 7-й день после рождения показала, что функция левого желудочка была значительно нарушена и снизилась частота сердечных сокращений. Все мыши с нокаутом *Drp1* погибли вследствие дилатационной кардиомиопатии между 9-м и 11-м днями постнатального развития. В исследованиях на культуре кардиомиоцитов абляция *Drp1* приводила к кластеризации нуклеоидов митохондриальной ДНК и нарушению митохондриального дыхания. В дальнейшем нарушалась сборка миофибрилл и развивалась гипертрофия миокарда [12]. Исследования А. Ноке и соавт. [13] продемонстрировали изменения митохондриальной морфологии от фрагментированного фенотипа в стволовых клетках до нитевидной ретикулярной удлиненной сети в дифференцированных кардиомиоцитах. Обработка индуцированных плюрипотентных стволовых клеток с помощью *Mdivi-1* во время кардиальной дифференцировки увеличивала экспрессию кардиоспецифических генов, усиливала митохондриальное дыхание и снижала аэробный гликолиз [13]. Эти результаты показали, что деление митохондрий, опосредованное *Drp1*, необходимо для развития сердца, но умеренный сдвиг митохондриальной морфологии в сторону слияния за счет ингибирования *Drp1* может способствовать дифференцировке и созреванию кардиомиоцитов с метаболическим сдвигом от гликолиза к ОХРНОС.

Митохондриальная динамика и ее нарушения в кардиомиоцитах при различных заболеваниях

Как в типичных, так и в атипичных кардиомиоцитах сердца протекают процессы, в значительной степени энергезависимые. Траты энергии в сократительных кардиомиоцитах распределяются следующим образом: 75% — на сокращение, 15% — на распределение кальция [14]. В здоровых кардиомиоцитах митохондрии составляют 30–50% от объема клетки и характеризуются неоднородностью морфологии вследствие их сжатия миофибриллами [15].

В зависимости от расположения, ультраструктуры и функции митохондрии могут быть разделены на 3 различных подтипа. Межмиофибриллярные — отличаются удлиненной формой и обеспечивают энергию для сокращения миокарда. Субсарколеммальные — сферические, генерируют энергию для функционирования ионных каналов. Самая немногочисленная группа — околоядерные

© 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
e-mail: sukhurukov@neurology.ru

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; доц. 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

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

митохондрии, которые обеспечивают энергией процессы транскрипции генов [16]. Эти отдельные группы митохондрий могут по-разному реагировать на повреждение и изменение функции клетки. Как ультраструктурные, так и функциональные изменения митохондрий ведут к нарушениям сократительной способности кардиомиоцитов, дисрегуляции их ионного баланса, изменениям электрофизиологического состояния и повышенному уровню гибели клеток.

Изменения митохондриального гомеостаза у детей тесно связано с кардиальной патологией при таких метаболических заболеваниях, как сахарный диабет и ожирение [17]. Диабетическое сердце в качестве основного источника энергии использует жирные кислоты, что провоцирует высокий уровень окислительного стресса и приводит к митохондриальной дисфункции [18]. Все больше данных свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета концентрируются в митохондриях, которые играют центральную роль в повреждении кардиомиоцитов [19].

В работах на культуре кардиомиоцитов доказано, что воздействие высоких концентраций глюкозы сопровождается быстрой фрагментацией митохондрий и гиперпродукцией активных форм кислорода [20]. Ингибирование деления митохондрий в условиях повышенного содержания глюкозы предотвращало колебания продукции активных форм кислорода.

В своем исследовании L. Hu и соавт. [21] использовали мышей с диабетом, страдающих ожирением, и контрольных мышей с худощавым телосложением. Митохондриальную динамику анализировали с помощью просвечивающей электронной микроскопии *in vivo* и с помощью конфокальной микроскопии *in vitro*. Диабетические сердца 12-недельных мышей продемонстрировали чрезмерное деление митохондрий и значительное снижение экспрессии Mfn2, в то время как изменений в экспрессии других связанных с динамикой белков не было. Восстановление Mfn2 в диабетическом сердце ингибировало деление митохондрий и предотвращало прогрессирование кардиомиопатии.

Избыток жирных кислот может токсически подавлять окислительную способность митохондрий и влиять на митохондриальную динамику. Действительно, гиперэкспрессия длинноцепочечной ацил-КоА-синтазы-1 в сердце индуцирует митохондриальную дисфункцию, увеличивает деление и способствует накоплению активных форм кислорода. Механическое удаление активных форм кислорода сохраняло окислительную способность митохондрий и уменьшало их аномальное деление, вызванное сниженным фосфорилированием Drp1 и измененным процессингом Opa1 [22]. Следует отметить, что снижение митохондриального деления и экспрессии

Drp1 с помощью perilipin-5 (Plin5) было достаточным для восстановления вызванной перегрузкой липидами дисфункции сердечной мышцы у мышей, несущих мутированную триглицерид липазу [23].

Митохондриальная динамика при кардиомиопатиях у детей

На фоне ставших уже общеизвестными представлений об энергозависимости миокарда и значений митохондриальной дисфункции для кардиомиоцитов особый интерес вызывают работы, посвященные выявлению конкретных механизмов, вовлеченных во взаимосвязь митохондриальной динамики и патологических изменений в стенке сердца. На первый план среди кардиологических заболеваний при митохондриальной патологии у детей выходят кардиомиопатии.

Основными причинами кардиомиопатий служат генетические факторы, метаболические нарушения, а также воспалительные изменения в миокарде [24]. На основании современных экспериментальных и клинических исследований выделена группа митохондриальных кардиомиопатий, возникающих вследствие мутации митохондриальной или ядерной ДНК. В настоящее время хорошо изучены мутации митохондриальных и ядерных генов транспортных РНК, белков дыхательной цепи, факторов сборки и функционирования дыхательных комплексов и т.д., приводящие к возникновению кардиомиопатий у детей. Однако роль митохондриальной динамики в развитии данной патологии остается неясной. R. Spiegel и соавт. [25] сообщили о детской энцефалопатии, связанной с прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатией, у 2 сестер, несущих гомозиготную мутацию в *OPA1*. Полногеномные ассоциативные исследования выявили корреляцию между наличием определенного варианта *OPA1* (rs528908640) и повышенным уровнем диастолического артериального давления у детей [26].

Доказательства митохондриального генеза кардиомиопатий у детей получить затруднительно, так как эндомиокардиальная биопсия, будучи инвазивным методом, технически сложна, не всегда применима у тяжелых больных. Поэтому роль митохондриальной динамики при наследственных формах кардиомиопатии в основном изучалась в экспериментах на животных. На модели моногенной наследственной дилатационной кардиомиопатии у мышей Python обнаружена доминантная мутация гена *Drp1*, которая вызывает изменение структуры и функции митохондрий, нарушение митофагии и усиление воспаления миокарда [27]. В экспериментах на мышинной модели, имитирующей перегрузку давлением (сужение аорты), ингибитор Drp1 Mdivi-1 уменьшал сердечную митофагию, гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз [28]. В отличие от этих результатов у мышей с конститутивной гетерозиготной делецией *Drp1*, специфичной для сердца, наблю-

дались чрезмерная гипертрофия и снижение функции сердца [29]. В экспериментах *in vivo* доказано, что моделирование дефицита *Drp1* вызывало увеличение размеров митохондрий, летальную дилатационную кардиомиопатию и некроз кардиомиоцитов у мышей [7]. При этом повышение экспрессии MFN2 приводило к гипертрофии миокарда у крыс [30].

Эндокринология

Существенную роль, очевидно, играют нарушения митохондриальной динамики и в развитии эндокринных заболеваний, в том числе у детей. В этом отношении в первую очередь следует упомянуть о фактах, свидетельствующих, что наследственно обусловленные особенности динамики митохондрий могут влиять на потенциальную предрасположенность к гормональным нарушениям. Так, показано, что в плацентах матерей с сахарным диабетом нарушенный биогенез митохондрий задействует сигнальный путь PGC-1 α /TFAM и в основном присутствует у потомков мужского пола; эта черта может объяснить склонность к развитию метаболических заболеваний у взрослых мужчин в будущем [31].

Наибольшее количество исследований митохондриальной динамики при эндокринных заболеваниях связано с выявлением специфических особенностей баланса деление/слияние в гипоталамических областях, контролирующих пищеварение и связанные с ним процессы метаболизма [32–34]. Так, нейроны аркуатного ядра, экспрессирующие AgRP (agouti-related protein) и стимулирующие аппетит, активизируются при голодании, причем ключевым звеном этой активизации является повышенное деление митохондрий. Прием пищи (особенно переедание) способствует активизации митофузинов и сдвигает баланс митохондриальной динамики в сторону слияния. В ответ на это снижается активность AgRP-нейронов. В других нейронах аркуатного ядра, экспрессирующих POMC (proopiomelanocortin) и подавляющих аппетит, динамика митохондрий ведет себя аналогичным образом, но результатом является противоположный эффект: при голодании повышенное митохондриальное деление подавляет активность клеток и ведет к снижению расхода энергии. Однако повышающаяся после еды интенсивность слияния органелл активирует эти анорексигенные клетки. Таким образом, вариабельность митохондриальной динамики в нейронах обоих типов играет критическую роль в перестройке метаболических процессов после приема пищи и соответствующем увеличении массы тела.

Хорошо известно, что дисфункция митохондрий связана со многими эндокринными заболеваниями, такими как ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Нарушения митохондриальной динамики напрямую влияют на функции островков Лангерганса. В различных экспериментах, как у мышей с ожирением

(мутация *ob/ob*), так и при генноинженерном подавлении гена *OPA1*, уровни белка OPA1 снижаются в β -клетках еще до возникновения признаков сахарного диабета. В результате в них при сохранении нормального количества копий мтДНК на фоне нарушенного слияния митохондрий уровни и активность комплекса IV цепи переноса электронов резко снижались, что приводило к плохой стимуляции глюкозой генерации АТФ и секреции инсулина [8, 35].

В почках при сахарном диабете на фоне неэффективности сигнального пути PGC-1 α /AMPK/SIRT-1 снижается биогенез митохондрий [36]. Сходная картина наблюдается и в сердце на фоне гипoadипонектинемии [37]. Позже было обнаружено, что при сахарном диабете 2-го типа адипонектин частично спасает митохондриальный биогенез в кардиомиоцитах посредством передачи сигналов, опосредованных PGC-1 α . Этот путь участвует в кардиопротекции и оценивается как новая терапевтическая цель [38, 39]. В то же время многие авторы отмечают, что при диабетических кардиомиопатии, нефропатии и нейропатии, как и при дисфункции эндотелия, баланс митохондриальной динамики в соответствующих клетках сдвинут в сторону пролиферации [40–45].

Клетки бурого жира при своей дифференцировке отличаются особой интенсивностью пролиферации митохондрий под влиянием PGC-1 α и могут в этом отношении считаться моделью митогенеза [38, 46–48]. При ожирении вследствие гиперацетилирования PGC-1 α происходит активация как последнего, так и таких сигнальных белков, как pAMPK, NRF-1 и TFAM [49]. Их активация, наряду со стимуляцией экспрессии митохондриальных генов, объясняет благотворное влияние изорамнетина (3-О-метилкверцетина) и зеаксантина (оксигенированного каротиноида) на митохондриальный биогенез адипоцитов и, как следствие, снижение риска развития ожирения [50–52].

Появляются данные о роли нарушений митохондриальной динамики и при других эндокринных заболеваниях. Так, показано, что негативное действие кадмия на репродуктивную систему, в частности на функции клеток Лейдига, может быть связано с тем, что этот токсикант повышает экспрессию в последних DRP1 и FIS1 и снижает таковую OPA1 и MFN1. В результате происходят чрезмерное деление митохондрий, высвобождение цитохрома c и апоптоз. Такой эффект можно было подавить в эксперименте за счет использования Mdivi-1 (ингибитора DRP1) [53].

Последний из упомянутых фактов привлекает внимание и к результатам, свидетельствующим о прямом воздействии на митохондриальную динамику препаратов, успешно используемых эндокринологами. Ярким примером этого служит метформин — широко используемый противодиа-

бетический препарат. Его точные механизмы действия до сих пор плохо изучены, однако есть доказательства, что он ингибирует деление митохондрий. Проведенные несколько лет назад исследователями из США эксперименты на лабораторных животных показали, что метформин снижает уровень Dgr1 при активном участии клеточной протеинкиназы AMPK- $\alpha 2$ [45]. В результате были отмечены уменьшение степени фрагментации митохондрий, ослабление окислительного стресса, уменьшение выраженности дисфункции эндотелия, ингибирование воспаления и подавление атеросклеротических проявлений при сахарном диабете. Таким образом, подавление деления митохондрий может быть терапевтическим подходом для лечения пациентов с сахарным диабетом, в частности макрососудистых осложнений у них.

Другой пример связан с пиоглитазоном — препаратом из семейства тиазолидиндионов, который используется для лечения инсулиновой резистентности при сахарном диабете 2-го типа. Пиоглитазон повышает активность PGC1 α и, соответственно, биогенез митохондрий [54, 55]. Помимо этого, пиоглитазон, очевидно, является препаратом, эффективно воздействующим на регуляторы митохондриальной динамики — OPA1, MFN1/2, DRP1. Так, он оказывал протективное действие на поддержание баланса между слиянием и делением этих органелл при моделировании сахарного диабета у экспериментальных животных [56]. В ряде работ показано воздействие пиоглитазона на митохондриальную динамику с позитивными последствиями при ишемии мозга и нейровоспалении, в частности в неонатальном периоде [57, 58]. Этот препарат обычно

не используется педиатрами, однако некоторые исследования не выявили побочных эффектов его применения у детей и подростков [54, 59, 60]. Стимулирующий эффект на митохондриальный биогенез был также обнаружен и у других препаратов, применяемых при сахарном диабете, таких как *Spirulina platensis* и алоглиптин (ингибитор дипептидилпептидазы-4) [38, 61, 62].

Заключение

Приведенные в настоящем обзоре факты свидетельствуют о большом интересе исследователей разных клинических специальностей к процессам митохондриальной динамики, их нарушениям при многих заболеваниях и, наконец, терапевтическому потенциалу применения лекарственных препаратов, воздействующих на эту динамику. Объем соответствующих исследований так велик, что мы смогли уделить внимание только некоторым аспектам проблемы, за пределами которых остается еще много чрезвычайно интересного. Так, потенциал воздействия на митохондриальную динамику при лечении опухолей активно изучается онкологами. Показано, что соответствующие таргетные воздействия эффективны для профилактики и лечения рецидивов и резистентных видов рака (причем при разных видах опухолей воздействие на баланс этой динамики должно быть порой совершенно противоположным). Таким образом, целью своей статьи мы ставим только предварительное привлечение внимания к актуальности и перспективам изучения аспектов митохондриальной динамики в разных областях педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Егорова А.В., Федорова Е.Н., Скворцова К.А., Харламов Д.А. и др. Митохондриальная динамика и значение ее нарушений в развитии детских болезней. Часть I. Физиологические и неврологические аспекты. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2024; 1: (в печати). [Suhorukov V.S., Baranich T.I., Egorova A.V., Fedorova E.N., Skvortsova K.A., Harlamov D.A. et al. Mitochondrial dynamics and the significance of its disturbances in the development of childhood diseases. Part I. Physiological and Neurological Aspects. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2024; 1: (in print). (in Russ.)]
2. He J., Bao Q., Yan M., Liang J., Zhu Y., Wang C. et al. The role of Hippo/yes-associated protein signalling in vascular remodelling associated with cardiovascular disease. Br J Pharmacol 2018; 175(8): 1354–1361. DOI: 10.1111/bph.13806
3. Jin J.Y., Wei X.X., Zhi X.L., Wang X.H., Meng D. Drp1-dependent mitochondrial fission in cardiovascular disease. Acta Pharmacol Sin 2021; 42(5): 655–664. DOI: 10.1038/s41401-020-00518-y
4. Ding Q., Qi Y., Tsang S.Y. Mitochondrial Biogenesis, Mitochondrial Dynamics, and Mitophagy in the Maturation of Cardiomyocytes. Cells 2021; 10(9): 2463. DOI: 10.3390/cells10092463
5. Kasahara A., Cipolat S., Chen Y., Dorn G.W. 2nd, Scorrano L. Mitochondrial fusion directs cardiomyocyte differentiation via calcineurin and Notch signaling. Science 2013; 342(6159): 734–737. DOI: 10.1126/science.1241359
6. Ishihara N., Nomura M., Jofuku A., Kato H., Suzuki S.O., Masuda K. et al. Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. Nature Cell Biol 2009; 11(8): 958–966. DOI: 10.1038/ncb1907
7. Song M., Mihara K., Chen Y., Scorrano L., Dorn G.W. 2nd. Mitochondrial fission and fusion factors reciprocally orchestrate mitophagic culling in mouse hearts and cultured fibroblasts. Cell Metab 2015; 21(2): 273–286. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.011
8. Dorn G.W. 2nd, Vega R.B., Kelly D.P. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. Genes Dev 2015; 29(19): 1981–1991. DOI: 10.1101/gad.269894.115
9. Chen Y., Liu Y., Dorn G.W. 2nd. Mitochondrial fusion is essential for organelle function and cardiac homeostasis. Circ Res 2011; 109(12): 1327–1331. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.258723
10. Papanicolaou K.N., Kikuchi R., Ngho G.A., Coughlan K.A., Dominguez I., Stanley W.C. et al. Mitofusins 1 and 2 are essential for postnatal metabolic remodeling in heart. Circulation

- research 2012; 111(8): 1012–1026. DOI: 10.1161/circresaha.112.274142
11. *Gaussin V., Van de Putte T., Mishina Y., Hanks M.C., Zwijsen A., Huylebroeck D. et al.* Endocardial cushion and myocardial defects after cardiac myocyte-specific conditional deletion of the bone morphogenetic protein receptor ALK3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(5): 2878–2883. DOI: 10.1073/pnas.042390499
12. *Ishihara T., Ban-Ishihara R., Maeda M., Matsunaga Y., Ichimura A., Kyogoku S. et al.* Dynamics of mitochondrial DNA nucleoids regulated by mitochondrial fission is essential for maintenance of homogeneously active mitochondria during neonatal heart development. *Mol Cell Biol* 2015; 35(1): 211–223. DOI: 10.1128/MCB.01054–14
13. *Hoque A., Sivakumaran P., Bond S.T., Ling N.X.Y., Kong A.M., Scott J.W. et al.* Mitochondrial fission protein Drp1 inhibition promotes cardiac mesodermal differentiation of human pluripotent stem cells. *Cell Death Discov* 2018; 4:39. DOI: 10.1038/s41420–018–0042–9
14. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011; 288 [Sukhorukov V.S. Mitochondrial pathology outlines. Moscow: Medpractica, 2011; 288. (in Russ.)]
15. *Mendelsohn D.H., Schnabel K., Mamilos A., Sossalla S., Pabel S., Duerr G.D. et al.* Structural Analysis of Mitochondrial Dynamics-From Cardiomyocytes to Osteoblasts: A Critical Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23(9): 4571. DOI: 10.3390/ijms23094571
16. *Kalkhoran S.B., Munro P., Qiao F., Ong S.B., Hall A.R., Cabrera-Fuentes H. et al.* Unique morphological characteristics of mitochondrial subtypes in the heart: the effect of ischemia and ischemic preconditioning. *Discoveries (Craiova)* 2017; 5(1): e71. DOI: 10.15190/d.2017.1
17. *Forte M., Schirone L., Ameri P., Basso C., Catalucci D., Modica J. et al.* The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol* 2021; 178(10): 2060–2076. DOI: 10.1111/bph.15068
18. *Dillmann W.H.* Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res* 2019; 124(8): 1160–1162. DOI: 10.1161/circresaha.118.314665
19. *Gollmer J., Zirlik A., Bugger H.* Mitochondrial Mechanisms in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J* 2020; 44(1): 33–53. DOI: 10.4093/dmj.2019.0185
20. *Yu T., Robotham J.L., Yoon Y.* Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(8): 2653–2658. DOI: 10.1073/pnas.0511154103
21. *Hu L., Ding M., Tang D., Gao E., Li C., Wang K. et al.* Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy. *Theranostics* 2019; 9(13): 3687–3706. DOI: 10.7150/thno.33684
22. *Tsushima K., Bugger H., Wende A.R., Soto J., Jenson G.A., Tor A.R. et al.* Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Lipotoxic Hearts Induce Post-Translational Modifications of AKAP121, DRP1, and OPA1 That Promote Mitochondrial Fission. *Circ Res* 2018; 122(1): 58–73. DOI: 10.1161/circresaha.117.311307
23. *Kolleritsch S., Kien B., Schoiswohl G., Diwoky C., Schreiber R., Heier C. et al.* Low cardiac lipolysis reduces mitochondrial fission and prevents lipotoxic heart dysfunction in Perilipin 5 mutant mice. [published correction appears in *Cardiovasc Res*. 2019; 115(13): 1906]. *Cardiovasc Res* 2020; 116(2): 339–352. DOI: 10.1093/cvr/cvz119
24. *Byers S.L., Ficocioglu C.* Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014; 6(11): 1149–1155. DOI: 10.4330/wjc.v6.i11.1149
25. *Spiegel R., Saada A., Flannery P.J., Burté F., Soiferman D., Khayat M. et al.* Fatal infantile mitochondrial encephalomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy and optic atrophy associated with a homozygous OPA1 mutation. *J Med Genet* 2016; 53(2): 127–131. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015–103361
26. *Nagy R., Boutin T.S., Marten J., Huffman J.E., Kerr S.M., Campbell A. et al.* Exploration of haplotype research consortium imputation for genome-wide association studies in 20,032 Generation Scotland participants. *Genome Med* 2017; 9(1): 23. DOI: 10.1186/s13073–017–0414–4
27. *Cahill T.J., Leo V., Kelly M., Stockenhuber A., Kennedy N.W., Bao L. et al.* Resistance of Dynamin-related Protein 1 Oligomers to Disassembly Impairs Mitophagy, Resulting in Myocardial Inflammation and Heart Failure. [published correction appears in *J Biol Chem* 2016; 291(49): 25762]. *J Biol Chem* 2015; 290(43): 25907–25919. DOI: 10.1074/jbc.M115.665695
28. *Hasan P., Saotome M., Ikoma T., Iguchi K., Kawasaki H., Iwashita T. et al.* Mitochondrial fission protein, dynamin-related protein 1, contributes to the promotion of hypertensive cardiac hypertrophy and fibrosis in Dahl-salt sensitive rats. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 121: 103–106. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.07.004
29. *Shirakabe A., Zhai P., Ikeda Y., Saito T., Maejima Y., Hsu C.P. et al.* Drp1-Dependent Mitochondrial Autophagy Plays a Protective Role Against Pressure Overload-Induced Mitochondrial Dysfunction and Heart Failure. *Circulation* 2016; 133(13): 1249–1263. DOI: 10.1161/circulationaha.115.020502
30. *Yu H., Guo Y., Mi L., Wang X., Li L., Gao W.* Mitofusin 2 inhibits angiotensin II-induced myocardial hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011; 16(2): 205–211. DOI: 10.1177/1074248410385683
31. *Jiang S., Teague A.M., Tryggstad J.B., Aston C.E., Lyons T., Chernauek S.D.* Effects of maternal diabetes and fetal sex on human placenta mitochondrial biogenesis. *Placenta* 2017; 57: 26–32. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.06.001
32. *Dietrich M.O., Liu Z.W., Horvath T.L.* Mitochondrial dynamics controlled by mitofusins regulate AgRP neuronal activity and diet-induced obesity. *Cell* 2013; 155(1): 188–199. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.004
33. *Haigh J.L., New L.E., Filippi B.M.* Mitochondrial Dynamics in the Brain Are Associated With Feeding, Glucose Homeostasis, and Whole-Body Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 580879. DOI: 10.3389/fendo.2020.580879
34. *Chiaruzzi M., Di Maro M., Cozzolino M., Colantuoni A.* Mitochondrial Dynamics and Microglia as New Targets in Metabolism Regulation. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10): 3450. DOI: 10.3390/ijms21103450
35. *Ding X., Fang T., Pang X., Pan X., Tong A., Lin Z. et al.* Mitochondrial DNA abnormalities and metabolic syndrome. *Front Cell Dev Biol* 2023; 11: 1153174. DOI: 10.3389/fcell.2023.1153174
36. *Akhtar S., Siragy H.M.* Pro-renin receptor suppresses mitochondrial biogenesis and function via AMPK/SIRT-1/PGC-1 α pathway in diabetic kidney. *PLoS One* 2019; 14(12): e0225728. DOI: 10.1371/journal.pone.0225728
37. *Yan W., Zhang H., Liu P., Wang H., Liu J., Gao C.* Impaired mitochondrial biogenesis due to dysfunctional adiponectin-AMPK-PGC-1 α signaling contributing to increased vulnerability in diabetic heart. *Basic Res Cardiol* 2013; 108(3): 329. DOI: 10.1007/s00395–013–0329–1
38. *Popov L.D.* Mitochondrial biogenesis: An update. *J Cell Mol Med* 2020; 24(9): 4892–4899. DOI: 10.1111/jcmm.15194
39. *Wang H., Yan W.J., Zhang J.L., Zhang F.Y., Gao C., Wang Y.J. et al.* Adiponectin partially rescues high glucose/high fat-induced impairment of mitochondrial biogenesis and function in a PGC-1 α dependent manner. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(3): 590–599
40. *Shenouda S.M., Widlansky M.E., Chen K., Xu G., Holbrook M., Tabit C.E. et al.* Altered mitochondrial dynamics

- contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011; 124(4): 444–453. DOI: 10.1161/circulationaha.110.014506
41. Westermeyer F., Navarro-Marquez M., López-Crisosto C., Bravo-Sagua R., Quiroga C., Bustamante M. et al. Defective insulin signaling and mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853(5): 1113–1118. DOI: 10.1016/j.bbamer.2015.02.005
 42. Zhan M., Usman I.M., Sun L., Kanwar Y.S. Disruption of renal tubular mitochondrial quality control by Myo-inositol oxygenase in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6): 1304–1321. DOI: 10.1681/ASN.2014050457
 43. Sajic M. Mitochondrial dynamics in peripheral neuropathies. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21(4): 601–620. DOI: 10.1089/ars.2013.5822
 44. Bhatt M.P., Lim Y.C., Kim Y.M., Ha K.S. C-peptide activates AMPK α and prevents ROS-mediated mitochondrial fission and endothelial apoptosis in diabetes. *Diabetes* 2013; 62(11): 3851–3862. DOI: 10.2337/db13-0039
 45. Wang Q., Zhang M., Torres G., Wu S., Ouyang C., Xie Z. et al. Metformin Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via the Inhibition of Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Diabetes* 2017; 66(1): 193–205. DOI: 10.2337/db16-0915
 46. Uldry M., Yang W., St-Pierre J., Lin J., Seale P., Spiegelman B.M. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab* 2006; 3(5): 333–341. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.04.002
 47. Hey-Mogensen M., Clausen T.R. Targeting Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Substrate Utilization to Treat Obesity and Insulin Resistance, Respectively — Two Data-Driven Hypotheses. *Curr Diabetes Rev* 2017; 13(4): 395–404. DOI: 10.2174/1573399812666160217122827
 48. Ortega S.P., Chouchani E.T., Boudina S. Stress turns on the heat: Regulation of mitochondrial biogenesis and UCP1 by ROS in adipocytes. *Adipocyte* 2017; 6(1): 56–61. DOI: 10.1080/21623945.2016.1273298
 49. Yan Y., Yang X., Zhao T., Zou Y., Li R., Xu Y. Salicylates promote mitochondrial biogenesis by regulating the expression of PGC-1 α in murine 3T3-L1 pre-adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 491(2): 436–441. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.074
 50. Lee M.S., Kim Y. Effects of Isorhamnetin on Adipocyte Mitochondrial Biogenesis and AMPK Activation. *Molecules* 2018; 23(8): 1853. DOI: 10.3390/molecules23081853
 51. Liu M., Zheng M., Cai D., Xie J., Jin Z., Liu H. et al. Zeaxanthin promotes mitochondrial biogenesis and adipocyte browning via AMPK α 1 activation. *Food Funct* 2019; 10(4): 2221–2233. DOI: 10.1039/c8fo02527d
 52. Karise I., Bargut T.C., Del Sol M., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 1156–1165. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.021
 53. Yi L., Shang X.J., Lv L., Wang Y., Zhang J., Quan C. et al. Cadmium-induced apoptosis of Leydig cells is mediated by excessive mitochondrial fission and inhibition of mitophagy. *Cell Death Dis* 2022; 13(11): 928. DOI: 10.1038/s41419-022-05364-w
 54. 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
 55. Corona J.C., Duchon M.R. PPAR γ as a therapeutic target to rescue mitochondrial function in neurological disease. *Free Radic Biol Med* 2016; 100: 153–163. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.023
 56. Zhang Z., Zhang X., Meng L., Gong M., Li J., Shi W. et al. Pioglitazone Inhibits Diabetes-Induced Atrial Mitochondrial Oxidative Stress and Improves Mitochondrial Biogenesis, Dynamics, and Function Through the PPAR- γ /PGC-1 α Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 2021; 12: 658362. DOI: 10.3389/fphar.2021.658362
 57. Chuang Y.C., Lin T.K., Yang D.I., Yang J.L., Liou C.W., Chen S.D. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma dependent pathway reduces the phosphorylation of dynamin-related protein 1 and ameliorates hippocampal injury induced by global ischemia in rats. *J Biomed Sci* 2016; 23(1): 44. DOI: 10.1186/s12929-016-0262-3
 58. Yeh J.H., Wang K.C., Kaizaki A., Lee J.W., Wei H.C., Tucci M.A. et al. Pioglitazone Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Behavioral Impairment, Brain Inflammation, White Matter Injury and Mitochondrial Dysfunction in Neonatal Rats. *Int J Mol Sci* 2021; 22(12): 6306. DOI: 10.3390/ijms22126306
 59. Boris M., Kaiser C.C., Goldblatt A., Elice M.W., Edelson S.M., Adams J.B. et al. Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children. *J Neuroinflammation* 2007; 4: 3. DOI: 10.1186/1742-2094-4-3
 60. Zdravkovic V., Hamilton J.K., Daneman D., Cummings E.A. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2006; 149(6): 845–849. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.08.049
 61. Oriquat G.A., Ali M.A., Mahmoud S.A., Eid R.M.H.M., Hassan R., Kamel M.A. Improving hepatic mitochondrial biogenesis as a postulated mechanism for the antidiabetic effect of *Spirulina platensis* in comparison with metformin. *Appl Physiol Nutr Metab* 2019; 44(4): 357–364. DOI: 10.1139/apnm-2018-0354
 62. Zhang X., Zhang Z., Zhao Y., Jiang N., Qiu J., Yang Y. et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Alleviates Atrial Remodeling and Improves Mitochondrial Function and Biogenesis in Diabetic Rabbits. *Am Heart Assoc* 2017; 6(5): e005945. DOI: 10.1161/JAHA.117.005945

Поступила: 26.01.24

Received on: 2024.01.26

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-морфологический фенотип и генотип мультикистозной дисплазии почки у детей

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

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

Clinico-morphological phenotype and genotype of multicystic kidney dysplasia in children

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

В обзоре литературы представлены данные о клинико-морфологическом фенотипе и генотипе мультикистозной дисплазии почки: односторонней (ORPHA:97363) и двусторонней (ORPHA:97364). Обсуждены результаты молекулярно-генетических исследований, в которых идентифицированы мутации генов *PAX2*, *HNFIb*, *LHX1*, *CDC5L*, *USF2*, *UPK3A*, *NPHP3*, *TP63*, *SALL1*, *SOX9*, *CHD7*, *TFAP2A*, ответственных за развитие нефункционирующей одно- или двусторонней, изолированной или синдромальной мультикистозной дисплазии почки. По данным литературы приведены особенности эволюции мультикистозной почки, компенсаторной гипертрофии и функции контралатеральной почки.

Ключевые слова: дети, мультикистозная дисплазия почки, клинико-морфологический фенотип, генотип, контралатеральная почка.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Клинико-морфологический фенотип и генотип мультикистозной дисплазии почки у детей (обзор литературы). Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 19–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-19-25

At this review of literature presents data on the clinico-morphological phenotype and genotype of multicystic kidney dysplasia: unilateral (ORPHA:97363) and bilateral (ORPHA:97364). The published results of molecular genetic studies, which identified mutations of the genes *PAX2*, *HNFIb*, *LHX1*, *CDC5L*, *USF2*, *UPK3A*, *NPHP3*, *TP63*, *SALL1*, *SOX9*, *CHD7*, *TFAP2A*, responsible for the development of non-functioning unilateral or bilateral, isolate or syndromal multicystic kidney dysplasia, have been discussed. According to the literature, the features of the evolution of multicystic kidney, compensatory hypertrophy and the function of the contralateral kidney are presented.

Key words: children, multicystic kidney dysplasia, clinico-morphological phenotype, genotype, contralateral kidney.

For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D. Clinico-morphological phenotype and genotype of multicystic kidney dysplasia in children (literature review). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(2): 19–25 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-19-25

Актуальность проблемы обусловлена особенностями нарушения эмбрионального гистоорганогенеза, клинико-морфологического фенотипа и генотипа, течения и исхода нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей. Цель обзора отечественной и зарубежной литературы — обобщение имеющихся данных о терминологии, генотипе и клинико-морфологическом фенотипе, диагностике, течении и лечении нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей. На портале редких наследственных болезней www.orpha.net представлены односторонняя (ORPHA:97363) и двусторонняя (ORPHA:97364) мультикистозная дисплазия почки/почек, в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со

здоровьем (МКБ, десятый пересмотр), мультикистозная дисплазия почки/почек рассмотрена в классе Q61.4 — дисплазия почки [1, 2].

Мультикистозная дисплазия почки/мультикистоз почки характеризуется отсутствием функции почки и является одной из тяжелых форм почечных дисплазий, при которой паренхима замещена конгломератом множественных, плотно прилегающих друг к другу тонкостенных кист разного размера, не имеющих кровотока и не сообщающихся между собой, при этом отсутствуют или аномально сформированы чашечно-лоханочная система и мочеточник [3–10]. При односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки тяжесть клинического фенотипа обусловлена наличием врожденных аномалий контралатеральной почки и мочевых путей, снижением функции почек [3–5, 7–10]. По данным литературы мультикистозная дисплазия почки/почек встречается с частотой 1:1000–4300 новорожденных, у мальчиков в 55–60% случаев, у девочек — в 40–45%, в правой почке — в 53% случаев, в левой — в 47% [8].

Впервые в 1836 г. J. Cruveilhier описал морфологию мультикистозной почки и отметил отсутствие нормальной паренхимы [цит. по 11]. Спустя 100 лет (в 1936 г.) J. Schwartz указал на отсутствие функции

© Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., 2024

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

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-9415-4785194100
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

мультикистозной почки, ввел термин «односторонняя мультикистозная почка», для которой характерно наличие множественных кист различного размера при нормальном формировании и функции контралатеральной почки. В дальнейшем ученые указали на наличие в пораженной почке эмбриональной мезенхимы и примитивных канальцев и обосновали целесообразность использования термина «дисплазия» при данной патологии, который применяется по настоящее время [3–7]. Современная терминология представлена в таблице.

Клинико-морфологический фенотип мультикистозной дисплазии почки/почек у плода

Мультикистозную дисплазию почки/почек диагностируют при ультразвуковом исследовании пренатально в 76–94% случаев; на сроке гестации 21–32 нед мультикистозная почка у плода представлена небольшими кистами или единственной доминирующей кистой [12]. При мультикистозной дисплазии почки Potter ПА типа мультикистозная почка увеличена и заметно увеличение живота плода при ультразвуковом исследовании, при Potter ПВ типа мультикистозная почка уменьшена. В случае двусторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почек пренатально при ультразвуковом исследовании обнаруживают отсутствие околоплодных вод, которое приводит к формированию Поттер-синдрома/Поттер-последовательности с характерными клиническими проявлениями (гипоплазия легких, маловодие, деформации лица, дряблая складчатая кожа, деформации конечностей, почечная недостаточность) [13, 14]. При сомнении в диагнозе предлагают использовать магнитно-резонансную томографию плода для уточнения диагноза как метод, более информативный, чем ультразвуковое исследование [3, 4, 6, 9, 10, 15].

Клинико-морфологический фенотип мультикистозной дисплазии почки/почек у детей

После рождения по результатам ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии подтверждают полное или почти полное отсутствие паренхимы в увеличенной (за счет объема кист) или нормальной/уменьшенной по объему мультикистозной почки в отсутствие визуализации чашечно-

лоханочного сегмента. Наличие нормально сформированной чашечно-лоханочной системы противоречит диагнозу мультикистозной дисплазии почки/почек. Сосудистая ножка при данной патологии не формируется, почечные артерия и вена гипоплазированы, характерна атрезия мочеточника или его отсутствие [8–11]. В 3–4% случаев у новорожденных не удается визуализировать мультикистозную почку по результатам ультразвукового исследования в связи с ее полной инволюцией в пренатальном периоде [5, 8, 12]. На момент первого ультразвукового исследования у новорожденных объем мультикистозной почки чаще увеличен (Potter ПА), реже уменьшен (Potter ПВ).

Односторонняя мультикистозная дисплазия почки у большинства детей характеризуется бессимптомным течением. Возможна клиническая манифестация односторонней мультикистозной дисплазии почки в виде артериальной гипертензии, лихорадки вследствие рецидивирующей мочевой инфекции или нагноения кист, болевого синдрома в пояснице или в боку. У детей с увеличенной мультикистозной почкой выявляют асимметричное увеличение живота, пальпируемую почку, нередко с нарушением функции органов дыхания и желудочно-кишечного тракта из-за сдавления прилежащих органов [4, 5, 8, 9, 11, 16]. Артериальная гипертензия у детей с мультикистозной дисплазией почек встречается в 0,6–17,7% случаев [3, 4, 9, 17].

Отмечено, что с возрастом ребенка размеры мультикистозной почки могут уменьшаться до полной инволюции или увеличиваться [11, 12]. В 34–68% случаев у детей с мультикистозной дисплазией почек устанавливают инволюцию мультикистозной почки с уменьшением ее размеров, в 20–25% — с полным склерозированием. Скорость инволюции мультикистозной почки зависит от возраста пациента, до 30 мес жизни она наиболее высока. Возраст ребенка к моменту инволюции мультикистозной почки колеблется от 2–5 лет до 10–15 лет [3–9, 12, 18, 19]. Описаны редкие случаи полной инволюции мультикистозной почки в пренатальном периоде [12]. Прогрессирующее увеличение объема мультикистозной почки — неблагоприятный фактор, требующий исключения малигнизации [20].

Почти у 30% детей с мультикистозной дисплазией почек может наблюдаться умеренная протеинурия.

Таблица. Терминология мультикистозной дисплазии почки/почек в отечественной и зарубежной литературе [1–11]

Table. Terminology of multicystic kidney/kidney dysplasia in national and foreign literature [1–11]

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Мультикистозная диспластичная почка/почки	Multicystic dysplastic kidney/kidneys
Мультикистозная почка	Multicystic kidney
Односторонняя мультикистозная почка	Unilateral multicystic kidney
Двусторонняя мультикистозная дисплазия почек	Bilateral multicystic kidney dysplasia
Мультикистозная почечная дисплазия	Multicystic renal dysplasia

Так как мультикистозная почка является нефункционирующей, предполагают протеинурию контралатеральной почки [8].

При мультикистозной дисплазии почек у детей в 13,8–16% случаев выявляют экстраренальную патологию (диафрагмальная грыжа, spina bifida, гидроцефалия, врожденные пороки сердца, патология органа слуха и зрения, деформации конечностей), пороки органов половой системы [4, 7–9, 11]. Пороки половых органов при мультикистозной дисплазии почек диагностируют чаще у мальчиков. К частым аномалиям развития половой системы, сочетающимися с мультикистозной дисплазией почек, относятся крипторхизм, уретероцеле, гипоспадия, семенная киста, киста Гартнера, слепая гемивагина, рефлюкс в семенные структуры [3–5, 7, 9, 17].

Высокая частота мертворождений и летальных исходов в неонатальном периоде при двусторонней мультикистозной дисплазии почек обусловлены дыхательной недостаточностью и нефункционирующими мультикистозными почками в структуре Поттер-синдрома/Поттер-последовательности [13, 14]. При аутопсии плодов, мертворожденных и умерших новорожденных в случае двусторонней мультикистозной дисплазии почек или при морфологическом исследовании материала после нефрэктомии у детей с односторонней формой заболевания гистологическими признаками мультикистозной почки служат выстланные примитивным кубическим эпителием множественные кисты различной величины и формы, окруженные участками незрелой мезенхимы с многочисленными незрелыми (примитивными) кистозно-расширенными канальцами или хрящом, между кистами расположена рыхлая соединительная ткань, возможно обызвествление стенок кист [3, 11].

Особенности контралатеральной почки у детей с односторонней мультикистозной дисплазией почки

При односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почек компенсаторная гипертрофия здоровой контралатеральной почки начинается уже в пренатальном периоде. N. Gilad и соавт. (2021) [12] выявили у плодов с односторонней мультикистозной дисплазией почки в течение всего срока гестации линейный характер компенсаторной гипертрофии здоровой контралатеральной почки с максимальной скоростью ее развития в III триместре.

У детей в первые 6 мес после рождения развитие компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки при односторонней мультикистозной дисплазии почки диагностируют в 17% случаев, в возрасте до 1 года — в 43–59%, с 1 года до 5 лет — в более чем 80% случаев. У детей с односторонней мультикистозной дисплазией почки или после нефрэктомии мультикистозной почки компенсаторной гипертрофией контралатеральной почки считают увеличение объ-

ема при ультразвуковом исследовании в 1,5–2 раза по сравнению с объемом одной из двух здоровых почек. Инволюция, нефрэктомия мультикистозной почки приводят к увеличению скорости клубочковой фильтрации и ускорению компенсаторной гипертрофии здоровой контралатеральной почки [3–10, 12, 15, 18, 19]. В 90% случаев у детей с односторонней мультикистозной дисплазией почки скорость клубочковой фильтрации контралатеральной почки превышает 75% от ожидаемой по возрасту [21].

У плодов и у новорожденных с односторонней мультикистозной дисплазией почки в 19,7–40% случаев диагностируют врожденные аномалии контралатеральной почки (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкция пиелoureтерального сегмента, гидроуретер, гидронефроз, ротация, гипоплазия и др.). Пузырно-мочеточниковый рефлюкс в контралатеральной почке обнаруживают в 25% случаев при односторонней мультикистозной дисплазии почки.

У детей с односторонней мультикистозной дисплазией почки отсутствует (или имеет низкие темпы) компенсаторная гипертрофия контралатеральной почки при ее патологии [4, 5, 7–9, 16, 21]. Среди детей с односторонней мультикистозной дисплазией почки снижение скорости клубочковой фильтрации и врожденные аномалии контралатеральной почки выявлены в 23% случаев [21].

Прогноз функции почек благоприятный для детей с односторонней изолированной мультикистозной дисплазией почки, развитием компенсаторной гипертрофии и нормальной структурой паренхимы контралатеральной почки. При нефункционирующей осложненной односторонней мультикистозной дисплазии почки с аномалиями, нарушением кровотока и строения паренхимы контралатеральной почки существует риск острого повреждения почек (ренальная, постренальная причина) с прогрессированием хронической болезни почек до терминальной стадии почечной недостаточности в детском возрасте [4, 5, 8, 12, 18, 21, 22]. Высокий риск прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности имеют дети (2–5%) с патологией контралатеральной почки в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса высокой степени, рефлюкс-нефропатии, гипоплазии, в отсутствие ее компенсаторной гипертрофии [8]. При синдромальной мультикистозной дисплазии почек/почки и прогноз зависит от состояния функции контралатеральной почки, характера и тяжести внепочечных проявлений наследственного синдрома [7, 16, 19]. Диагностика мультикистозной дисплазии почки у плода из семьи с отягощенным анамнезом по порокам развития почек и/или мочевыводящих путей в пренатальном периоде, наряду с ультразвуковым исследованием, включает молекулярно-генетическое исследование с целью уточнения диагноза [15, 23, 24].

Мутации генов, идентифицированные при мультикистозной дисплазии почки/почек

Молекулярно-генетическое исследование у детей с одно- и двусторонней мультикистозной дисплазией почек в 30% выявило цитогеномные aberrации [8, 17, 25]. По данным G. Turkyilmaz и соавт. (2021) [9], M. Cai и соавт. (2023) [17], при молекулярно-генетическом исследовании плодов с мультикистозной дисплазией почек выявлены аномальный кариотип (3,7%) и патогенные варианты мутаций генов.

В этой группе пациентов также диагностированы микроделеции хромосом 4q31.3–q32.2, 15q11.2, 16p11.2, 17q12, 17p12, 22q11.21, частичная моносомия хромосомы 5, дисомия с микродупликацией хромосомы 22q11.21, трисомия хромосомы 18, микродупликация хромосомы 7q11.23 [9, 17]. При поиске патогенных мутаций генов у детей с изолированной мультикистозной дисплазией почек выявлены крупная делеция хромосомы 7p14.3, содержащая 12 генов, в том числе *BBS9* и *BMPER*; дупликация хромосом 16p13.11p12.3, содержащая более 20 генов, в том числе *ABCC6*, *PDK1P1*, *ABCC6P1*, унаследованные от родственников первой степени родства, и моносомия хромосомы X [8, 17, 23].

У плодов и детей с одно- и двусторонней мультикистозной дисплазией почек/почки идентифицированы мутации генов *PAX2*, *HNFIb*, *LHX1*, *CDC5L*, *USF2*, *UPK3A*, *NPHP3*, *TP63*, *SALL1*, *CHD7*, *TFAP2A* [1, 3, 4, 8, 14, 17, 25–28]. Аутосомно-доминантный тип наследования гетерозиготной делеции во 2-м экзоне гена *PAX2* показал фенотипическую гетерогенность в трех поколениях семьи с мультикистозной дисплазией почек в структуре синдрома Renal–Coloboma у ребенка грудного возраста [25].

В обзоре M. Bower и соавт. (2012) [27] случаев коллективного диагностического опыта лабораторий трех стран представлены 55 уникальных мутаций гена *PAX2* у 173 пациентов из 86 семей и наиболее частые почечные аномалии у них, среди которых гиподисплазия почек (65%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (14%), кисты почек (8%) и мультикистозные диспластичные почки (6%). В этом исследовании у плода с односторонней агенезией почек и мультикистозной дисплазией единственной почки идентифицирован вариант мутации гена *PAX2* с, 478G>A приводящий к замене треонина на аланин в 160-й позиции (p. Ala-160Thr). Этот вариант подтвержден и у фенотипически здоровой матери плода [27]. Ранее не описанный вариант мутации с.824delT, p.L275Yfs*10 (*de novo*) гена *SALL1* обнаружили у ребенка в возрасте 40 дней с мультикистозной дисплазией почек и почечной недостаточностью в структуре синдрома Townes–Brocks без атрезии ануса [28].

В литературе широко обсуждаются случаи делеции хромосомы 17q12 [29, 30]. Данная мутация описана у пациентов как с односторонней мультики-

стозной дисплазией почки с нормальной функцией контралатеральной почки, так и при двусторонней мультикистозной дисплазии почек с летальным исходом у новорожденного с поттер-последовательностью [29, 30]. С.-P. Chen и соавт. (2013) [30] описали семейный случай с наследованием делеции 17q12 от фенотипически здоровой матери к плоду с мультикистозной дисплазией почек в структуре врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей. Учитывая высокую частоту кистозных изменений паренхимы почек в семьях с мутациями гена *HNFIb*, M. Nakayama и соавт. (2010) [26] предложили включать молекулярно-генетическое исследование с поиском патологических вариантов этого гена во всех случаях кистозных болезней почек, в том числе при одно- и двусторонней мультикистозной дисплазии почек. Авторы полагают, что делеция хромосомы 17q12, включающая гены *HNFIb* и *LHX1*, ответственна за развитие двусторонней мультикистозной дисплазии почек [29].

Летальные исходы у плодов с поттер-последовательностью при двусторонней мультикистозной дисплазии почек вследствие мутаций генов *NPHP3*, *TP63* описали A. Ijaz и соавт. (2022) [31], Y. Bao и соавт. (2021) [32], I. Friedmann и соавт. (2020) [33]. У плода 19 нед гестации с двусторонней мультикистозной дисплазией почек в отсутствие околоплодных вод идентифицирована сложная гетерозиготная мутация с.1817G>A, p.W606X; с.432dupA, p.E145Rfs гена *NPHP3* [32]. У мертворожденного плода мужского пола с антенатально при ультразвуковом исследовании диагностированным ангиодрамонием двусторонняя мультикистозная дисплазия почек обусловлена гетерозиготным вариантом мутации в 5-м экзоне гена *TP63*: p.His247Arg; с.740A>G (NM_003722.4) [33].

В исследовании D.G. Matsell и соавт. (2023) [16] из 160 детей с мультикистозной дисплазией почек у 18 (11%) показана ассоциация с генетическими синдромами. Синдромальную мультикистозную дисплазию почек диагностируют в структуре следующих наследственных синдромов и хромосомных болезней: Bardet–Biedl, Zellweger, VACTERL, Renal–Coloboma, CHARGE, Eagle–Barret, DiGeorge, Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser, бронхо-ото-ренальный синдром, почечно-печеночно-поджелудочная дисплазия, Down, Shereshevsky–Turner, Patau, Goldenhar, Townes–Brocks, Cumming, Campomelic дисплазия [1, 7, 9, 14, 17, 23, 27, 31].

В одном из наших наблюдений у ребенка 10 мес с синдромом CHARGE (колобома диска зрительного нерва и хориоидеи, врожденный порок сердца, задержка психомоторного и речевого развития, паховая дистопия правого яичка, пахово-мошоночная грыжа слева, двусторонняя нейросенсорная тугоухость) вследствие мутации в гене *CHD7* выявлены нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой и гидронефроз контралатеральной почки.

Нами обобщены имеющиеся в литературе сведения о мутациях генов, ответственных за развитие у детей, мультикистозной дисплазией почки/почек, изолированной и ассоциированной с редкими наследственными синдромами. Эти данные представлены в виде систематики мультикистозной дисплазии почки у детей по клинико-морфологическому фенотипу и генотипу.

Клинико-морфологические фенотипы мультикистозной дисплазии почки:

- односторонняя, двусторонняя, сегментарная — сегмент удвоенной или подковообразной почки;
- простая — односторонняя без аномалий развития контралатеральной почки и мочевых путей, половых органов;
- осложненная — односторонняя с аномалиями половых органов, контралатеральной почки или двусторонняя с экстраренальными аномалиями;
- изолированная (одно- или двусторонняя);
- синдромальная (одно- или двусторонняя в структуре наследственных синдромов);
- типичная — паренхима полностью замещена кистами, между которыми отсутствует кровоток;
- солидная — в диспластичной паренхиме между мелкими кистами присутствует редуцированный кровоток;
- гидронефротическая — визуализируется значительное расширение лоханки;
- Potter ПА тип — мультикистозная почка увеличена;
- Potter ПВ тип — мультикистозная почка уменьшена;
- нефункционирующая мультикистозная почка.

Гены, мутации которых ассоциированы с мультикистозной дисплазией почки:

PAX2 (chr:10q24.31), HNF1b (chr:17q12), LHX1 (chr:17q12), CDC5L (chr:6p21.1), USF2(chr:19q13.12), UPK3A (chr:22q13.31), NPHP3(chr:3q22.1), TP63 (3q28), SALL1(chr:16q12.1), SOX9(chr:17q24.3), CHD7(chr:8q12.2), TFAP2A (chr:6p24.3).

Диагноз и дифференциальный диагноз мультикистозной дисплазии почки/почек у детей

Мультикистозную дисплазию почки/почек диагностируют у плодов и детей при ультразвуковом исследовании с доплерографией почек на основании характерной картины, визуализирующей конгломерат множественных кист различного размера при полном или почти полном отсутствии паренхимы, отсутствии кровотока между кистами в увеличенной, уменьшенной или нормального размера почке в отсутствие визуализации чашечно-лоханочной системы. После рождения по результатам экскреторной урографии и реносцинтиграфии подтверждают отсутствие накопления паренхимой мультикистозной почки рентгеноконтрастного вещества и радиофармпрепарата, что свидетельствует

об отсутствии функции почек. У детей с мультикистозной дисплазией почек по цистографии нередко обнаруживают пузырно-мочеточниковый рефлюкс в аномально-сформированный мочеточник или его культю. При простой мультикистозной дисплазии почки контралатеральная почка нормально сформирована, компенсаторно гипертрофирована и нормально функционирует [3–5, 8, 9, 11, 30].

Учитывая гетерогенность клинико-морфологического фенотипа и генотипа, важно проводить дифференциальную диагностику нефункционирующей мультикистозной дисплазии почек среди кистозных болезней почек [14, 34].

Несмотря на высокую частоту пренатальной ультразвуковой диагностики мультикистозной дисплазии почек, с целью проведения дифференциального диагноза среди урообструкций и поликистозной болезни почек обосновано последующее ультразвуковое исследование почек с доплерографией у новорожденного [3, 4, 6, 9, 10, 15].

Стратегия ведения детей с мультикистозной дисплазией почки/почек

Ведение педиатром-нефрологом детей с односторонней мультикистозной дисплазией почки предусматривает следующее: сохранение функции контралатеральной почки, медикаментозную антигипертензивную терапию, этиотропную антибактериальную терапию при мочевой инфекции, эндоскопическую коррекцию пузырно-мочеточникового рефлюкса и обструктивной уропатии. Показан контроль объема мультикистозной и контралатеральной почек при ультразвуковом исследовании, уровня артериального давления, креатинина в крови и протеинурии, скорости клубочковой фильтрации [3–6, 8, 16, 17, 24, 35].

А. Chang и соавт. (2018) [5] разработан и предложен алгоритм ведения детей с пренатально диагностированной односторонней мультикистозной почкой. В соответствии с этим алгоритмом новорожденному показано ультразвуковое исследование для исключения аномалий строения, признаков обструкции органов мочевой системы, гиперэхогенности и кист в паренхиме контралатеральной почки. Ребенку в возрасте 3–24 мес рекомендовано ультразвуковое исследование: в 3 мес в случае, если мультикистозная почка диагностирована по результатам ультразвукового исследования/магнитно-резонансной томографии пренатально до 30-й недели гестации и не было выполнено ультразвуковое исследование до и после рождения, оценка объема мультикистозной и контралатеральной почек; в 12–24 мес — для подтверждения компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки и инволюции мультикистозной почки. Ребенку старше 24 мес показаны контроль артериального давления, уровня креатинина в крови и протеинурии, ежегодно оценка объема контралатеральной почки.

Показаниями к нефрэктомии при односторонней мультикистозной дисплазии почки считают рефрактерную к антигипертензивной терапии артериальную гипертензию, значительное увеличение объема мультикистозной почки по результатам ультразвукового исследования при первом выявлении и в динамике, малигнизацию мультикистозной почки. В публикациях отмечено, что артериальное давление нормализуется после нефрэктомии при односторонней мультикистозной дисплазии почки [3, 4, 11, 17]. В настоящее время считают, что риск малигнизации (0,07%) при односторонней мультикистозной дисплазии почки не оправдывает обязательное выполнение нефрэктомии мультикистозной почки. По данным G. Turkyilmaz и соавт. (2021) [9], нефрэктомия мультикистозной почки при одностороннем поражении проведена у 8% из 112 пациентов, по данным C.S. Jorgensen и соавт. (2023) — у 4% из 96 детей [19].

Сдавление увеличенной мультикистозной почкой соседних тканей и органов с нарушением их функции может также рассматриваться как показание к ее оперативному удалению при односторонней мультикистозной дисплазии почки. В рекомендациях других авторов контроль по результатам ультразвукового исследования должен проводиться чаще — каждые 3 мес в грудном возрасте, а затем каждые 6 мес (не менее 5 лет) до подтверждения инволюции мультикистозной почки [4, 20].

Заключение

Мультикистозная дисплазия почки — редкая кистозная болезнь: односторонняя (ORPHA:97363)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. The portal for rare diseases and orphan drugs. [https://www.orpha.net/consor4.01/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12914&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=97363&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Unilateral-multicystic-dysplastic-kidney&title=Unilateral%20multicystic%20dysplastic%20kidney&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor4.01/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12914&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=97363&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Unilateral-multicystic-dysplastic-kidney&title=Unilateral%20multicystic%20dysplastic%20kidney&search=Disease_Search_Simple) / Ссылка активна на 17.10.2023.
2. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <https://mkb-10.com/index.php?pid=16412> / Ссылка активна на 17.10.2023.
3. Bleich A.T., Dashe J.S. Multicystic dysplastic kidney. In: Obstetric imaging: fetal diagnosis and care (2 ed.). 2018: 58–62. DOI: 10.1016/B978-0-323-44548-1.00015-2
4. Schaefer F., Greenbaum L.A. Disorders of kidney development. In: Pediatric kidney disease, 3rd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2023: 189–288. DOI: 10.1007/978-3-031-11665-0
5. Chang A., Sivananthan D., Nataraja R.M., Johnstone L., Webb N., Lopez P.J. Evidence-based treatment of multicystic dysplastic kidney: a systematic review. J Pediatr Urol 2018; 14(6): 510–519. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.09.018
6. Meyers M.L., Treece A.L., Brown B.P., Vemulakonda V.M. Imaging of fetal cystic kidney disease: multicystic dysplastic kidney versus renal cystic dysplasia. Pediatr Radiol 2020; 50(13): 1921–1933. DOI: 10.1007/s00247-020-04755-5
7. Kopač M., Kordič R. Associated anomalies and complications of multicystic dysplastic kidney. Pediatr Rep 2022; 14(3): 375–379. DOI: 10.3390/pediatric14030044
8. Goodyer P., Gupta I.R. Renal dysplasia / hypoplasia. In: Pediatric Nephrology, 7-th ed. Editors: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2016: 115–134. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0_4
9. Turkyilmaz G., Cetin B., Erturk E., Sivriköz T., Kalelioglu I., Has R. et al. Prenatal diagnosis and outcome of unilateral multicystic kidney. J Obstet Gynaecol 2021; 41 (7): 1071–1075. DOI: 10.1080/01443615.2020.1845631
10. Ji H., Dong S.Z. Magnetic resonance imaging for evaluation of foetal multicystic dysplastic kidney. Eur J Radiol 2018; 108: 128–132. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.09.025
11. Mushtaq I., Asimakidou M., Stavrinides V. Multicystic dysplastic kidney disease. In: Pediatric surgery. Editor: Puri P. Berlin, Heidelberg: Springer, 2023: 209–217. DOI: 10.1007/978-3-662-43567-0_173
12. Gilad N., Weissmann-Brenner A., Gilboa Y., Dekel B., Achiron R., Perlman S. Multicystic dysplastic kidney: prenatal compensatory renal growth pattern. J Ultrasound Med 2021; 40(10): 2165–2171. DOI: 10.1002/jum.15605
13. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Ренальное маловодие и поттер-последовательность при кистозных заболеваниях и двусторонняя (ORPHA:97364). Клинико-морфологический фенотип мультикистозной дисплазии почки/почек характеризуется полным отсутствием паренхимы в увеличенной (за счет объема кист) или нормальной/уменьшенной мультикистозной почке, чашечно-лоханочного сегмента и мочеточника (или его атрезией), сосудистой ножки (или гипоплазией артерий и вен), отсутствием кровотока и функции. Нефункционирующая мультикистозная дисплазия обеих почек несовместима с жизнью.

По результатам всемирных генетических исследований идентифицированы мутации генов *PAX2*, *HNFIb*, *LHX1*, *CDC5L*, *USF2*, *UPK3A*, *NPHP3*, *TP63*, *SALL1*, *SOX9*, *CHD7*, *TFAP2A*, ответственных за развитие нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки/почек, изолированной или в структуре наследственных синдромов.

У детей с односторонней мультикистозной дисплазией почки в детском возрасте констатируют ее инволюцию с уменьшением размеров или полным склерозированием и компенсаторную гипертрофию здоровой контралатеральной. Инволюция, нефрэктомия мультикистозной почки приводят к увеличению скорости клубочковой фильтрации и ускорению компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки. У педиатрических пациентов с мультикистозной почкой при аномалиях контралатеральной (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкция пиелoureтерального сегмента, мегауретер, гидронефроз, ротация, гипоплазия) высок риск прогрессирования хронической болезни почек.

- ниях почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(1):47–51. [Andreeva Je.F., Savenkova N.D. Renal oligohydramnios and Potter sequence in cystic kidney diseases. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66(1): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–47–51
14. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семёнова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020: 440. (in Russ.). [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva Je.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney diseases in children. Pod red. N.D. Savenkovej. SPb.: Levsha. Sankt-Peterburg, 2020: 440. (in Russ.)]
 15. Chaubal R., Pokhriyal S.C., Deshmukh A., Gupta U., Chaubal N. Multicystic dysplastic kidney disease: an in-utero diagnosis. Cureus 2023; 15 (4): e37786. DOI: 10.7759 / cureus.37786
 16. Matsell D.G., Catapang M., Becknell B. Predicting outcomes in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol 2023; 38(10): 3407–3415. DOI: 10.1007/s00467–023–05992–0
 17. Cai M., Guo C., Wang X., Lin M., Xu S., Huang H. et al. Classifying and evaluating fetuses with multicystic dysplastic kidney in etiologic studies. Exp Biol Med (Maywood) 2023; 248(10): 858–865. DOI: 10.1177/15353702231164933
 18. Rojas-Canales D.M., Li J.Y., Makuei L., Gleadle J.M. Compensatory renal hypertrophy following nephrectomy-when and how? Nephrology 2019; 24(12): 1225–1232. DOI: 10.1111/nep.13578
 19. Jorgensen C.S., Carstensen R., Awneh H., Frattari A.M.S., Borch L., Toustrup L.B. et al. GFR measurements and ultrasound findings in 154 children with a congenital solitary functioning kidney. J Pediatr Urol 2023; 19(5): 624e1–624e7. DOI: 10.1016/j.jpurol.2023.05.019
 20. Каплунов С.В., Иващенко И.В., Третьяков А.В. Дифференциальная диагностика мультикистозной дисплазии почки и нефробластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016; 3 (4): 84–87. [Kaplunov S.V., Ivashchenko I.V., Tretyakov A.V. Differential diagnosis of multicystic kidney dysplasia and nephroblastoma. Rossijskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii 2016; 3 (4): 84–87. (in Russ.)] DOI: 10.21682/2311–1267–2016–3–4–84–87
 21. Nugraha H.G., Adibrata A.S.P. Unilateral multicystic dysplastic kidney disease associated with ipsilateral ureteric bud remnant and contralateral duplex collecting system. Radiol Case Rep 2023; 18(6): 2289–2292. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.03.048
 22. Harmer M.J., Stewart D.J., Prasad P., Veligrati F., Pickles C., Kim J.S., Raja M. Unilateral multicystic dysplastic kidney management: a national survey. Clin Pediatr (Phila) 2023; 6: 99228231177808. DOI: 10.1177/00099228231177808
 23. Chen T.-J., Song R., Janssen A., Yosypiv I.V. Cytogenomic aberrations in isolated multicystic dysplastic kidney in children. Pediatr Res 2022; 91(3): 659–664. DOI: 10.1038/s41390–021–01476–9
 24. Raina R., Chakraborty R., Sethi S.K., Kumar D., Gibson K., Bergmann C. Diagnosis and management of renal cystic disease of the newborn: core curriculum 2021. AJKD 2021; 78(1):125–141. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.021
 25. Fletcher J., Hu M., Berman Y., Collins F., Grigg J., McIver M. et al. Multicystic dysplastic kidney and variable phenotype in a family with a novel deletion mutation of PAX2. J Am Soc Nephrol 2005; 16(9): 2754–2761. DOI: 10.1681/ASN.2005030239
 26. Nakayama M., Nozu K., Goto Y., Kamei K., Ito S., Sato H. et al. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol 2010; 25(6): 1073–1079. DOI: 10.1007/s00467–010–1454–9
 27. Bower M., Salomon R., Allanson J., Antignac C., Benedicenti F., Benetti E. et al. Update of PAX2 mutations in Renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. Hum Mutat 2012; 33(3): 4574–4566. DOI: 10.1002/humu.22020
 28. Wei H., Sun L., Li M., Chen H., Han W., Fu W. et al. Analysis of SALL1 gene variant in a boy with Townes-Brocks syndrome without anal atresia. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2022; 39(4): 401–404. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374–20200831–00637
 29. Molina L.M., Salgado C.M., Reyes-Múgica M. Potter deformation sequence caused by 17q12 deletion: a lethal constellation. Pediatr Dev Pathol 2023; 26(2): 144–148. DOI: 10.1177/10935266221139341
 30. Chen C.-P., Chang S.-D., Wang T.-H., Wang L.-K., Tsai J.-D., Liu Y.-P. et al. Detection of recurrent transmission of 17q12 microdeletion by array comparative genomic hybridization in a fetus with prenatally diagnosed hydronephrosis, hydro-ureter, and multicystic kidney, and variable clinical spectrum in the family. Taiwan J Obstet Gynecol 2013; 52(4): 551–557. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.10.017
 31. Ijaz A., Alfadhli F., Alharbi A., Khan Y.N., Alhawas Y.K., Hashmi J.A. et al. NPHP3 splice acceptor site variant is associated with infantile nephronophthisis and asphyxiating thoracic dystrophy; a rare combination. Eur J Med Genet 2022; 65(10): 104578. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104578
 32. Bao Y., Pan X., Pan S., Zhuang D., Li H., Mu Q. et al. Enlarged multicystic dysplastic kidneys with oligohydramnios during infancy caused by NPHP3 gene mutation. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2021; 510–513. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374–20210810–00662
 33. Friedmann I., Campagnolo C., Chan N., Hardy G., Saleh M. TP63-mutation as a cause of prenatal lethal multicystic dysplastic kidneys. Mol Genet Genomic Med 2020; 8(11): e1486. DOI: 10.1002/mgg3.1486
 34. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Течение аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПП), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей. Нефрология 2019; 23(5):77–87. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. The course of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD), detected in the perinatal, neonatal and infant periods in children. Nefrologiya 2019; 23(5):77–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2019–23–5–77–87
 35. Dionne J.M. Neonatal and infant hypertension. In: Pediatric hypertension, 5-th ed. Editors: Flynn J.T., Ingelfinger J.R., Brady T.M. Springer Nature, Switzerland AG, 2023: 573–599

Поступила: 21.01.24

Received on: 2024.01.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть II. Генетические механизмы

О.С. Глотов¹⁻³, А.Н. Чернов^{2,4}, П.А. Сучко⁵, Ю.А. Эйсмонт¹, Л.А. Майорова^{3,6,7}

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;

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

⁷ФБГНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Formation of cognitive processes in children with autism. Part II. Genetic mechanisms

O.S. Glotov¹⁻³, A.N. Chernov^{2,4}, P.A. Suchko⁵, Yu.A. Eismont¹, L.A. Mayorova^{1,6,7}

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;

⁷Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, 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. Цель: на основе анализа современных данных литературы о симптомах, генетических этиологических факторах, ассоциированных с аутизмом, изучить возможность использования 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 (патогенные варианты, SNP) изменения экспрессии многих генов: *BDNF*, *CAPS2*, *CNTNAP2*, *GABRB3*, *FMR1*, *FOXP1*, *GTF2I*, *HSD11B2*, *MECP2*, *NF2*, *NGF*, *NR3C1*, *OXTR*, *PAK2*, *RELN*, *SLC6A4*, *UBE3A* и др. Некоторые из этих генов (*RELN*) ассоциированы с тяжестью расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: дети, аутизм, расстройства аутистического спектра, симптомы, этиологические факторы, гены, генетические ассоциации.

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 II. Генетические механизмы. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2):26–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-26-33

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 symptoms, genetic etiological factors that associated with autism, examines the possibility of using genes as diagnostic biomarkers in children with autism spectrum disorders. Analysis of literature data shows that disorders of attention, speed of information processing, working memory, learning are based on genetic (mutations, SNPs) and epigenetic (methylation) changes in the expression of many genes: *BDNF*, *CAPS2*, *CNTNAP2*, *GABRB3*, *FMR1*, *FOXP1*, *GTF2I*, *HSD11B2*, *MECP2*, *NF2*, *NGF*, *NR3C1*, *OXTR*, *PAK2*, *RELN*, *SLC6A4*, *UBE3A*, etc. Some of these genes (*RELN*) are associated with ASD severity.

Key words: children, autism, autism spectrum disorders, symptoms, etiological factors, genes, genetic associations.

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 2. Genetic mechanisms. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(2): 26–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-26-33

Аутизм и расстройства аутистического спектра — нервно-психические заболевания, характеризующиеся развитием дефицита речевых навыков, социального поведения, повторяющимся поведением и когнитивными нарушениями, которые начинают проявляться у детей в возрасте до 3 лет [1]. По дан-

ным Всемирной организации здравоохранения, за последнее десятилетие число детей с расстройствами аутистического спектра увеличилось в 10 раз и продолжает расти на 11–17% в год, составляя 1–2% населения планеты. В настоящее время диагноз расстройства аутистического спектра ставится

у 1 из 100 детей при соотношении мальчиков и девочек 4,2:1 [2]. Наибольшая распространенность этого заболевания отмечена в США, где аутизмом страдает один из 54 детей [3].

Социально-экономическая ситуация в скором времени может осложниться, когда аутичные дети станут взрослыми, поскольку большинство детей с расстройствами аутистического спектра имеет инвалидность, а их содержание, обучение, социальная реабилитация на протяжении всей жизни требуют от государств огромных финансовых затрат. Ежегодная стоимость оказания услуг людям с аутизмом составляет 90 млн долларов США, через 10 лет эта цифра прогнозируется на уровне 200–400 млрд долларов США [4].

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 [5].

Цель обзора: на основе анализа современных данных литературы о симптомах, генетических этиологических факторах, генетических механизмах, ассоциированных с аутизмом, оценить влияние профиля экспрессии генов на формирование когнитивных расстройств и возможность их использования в каче-

стве диагностических биомаркеров у детей с расстройствами аутистического спектра.

Симптомы и синдромы аутизма

К основным симптомам расстройств аутистического спектра относятся в 79% повторяющееся, стереотипическое поведение, в 45% — интеллектуальная отсталость, в 50–80% — бессонница, в 42–56% — повышенная тревожность, раздражительность, синдром дефицита внимания и гиперактивность, социальная отстраненность, нарушение вербального общения, языковая задержка и отсутствие чувства опасности (см. рисунок) [6]. У детей с расстройствами аутистического спектра могут наблюдаться иммунные нарушения (38%), депрессия (12–70%), психические расстройства (обсессивно-компульсивное, шизофрения, суицидальные попытки), необычные способности (редкие таланты при синдроме Саванта) [7]. Около 5% детей с расстройствами аутистического спектра имеют генетические синдромы: Х хрупкой хромосомы (FXS, CGG последовательности повторов в гене *FMRI*, Xq27.3, в 21–50%), Ретта, Ангельмана (в 50–81%, патогенные варианты в генах метил-СpG-связывающего белка 2 *MECP2*, Xq28 и убиквитин-протеинлигазы E3A *UBE3A*), Тимоти (в 60–70% патогенные варианты в гене *CACNA1C*, 12p13.33), Жубера (в 40% патогенные варианты в генах *AHI1*, *CER290*, *CC2D2A* и *TMEM67*), Дауна (трисомия по 21-й паре хромосом, в 5–39%), *CHARGE* (патогенные варианты гена ДНК-связывающего белка 7 хромосомной хеликазы *CHD7*, в 15–50%), фенилкетонурию (фенилаланин-4-гидроксилазы в локусе 12q22–q24, в 5–20%) и др. [8–12].

Этиологические и генетические факторы развития аутизма

К настоящему времени для 75% случаев расстройств аутистического спектра причины возникновения остаются неизвестными [13]. К факторам, ассоциированным с развитием расстройств аутистического спектра, относятся преклонный возраст родителей, пренатальные и перинатальные осложнения, воздействие пренатального тестостерона, преждевременные роды, ожирение матери, низкая масса тела при рождении, кесарево сечение, интоксикация тяжелыми металлами, прививки, вирусные инфекции, гипохолестеринемия и гиперактивация иммунной системы [14–16].

Предполагается, что возникновение расстройств аутистического спектра связано с взаимодействием между генами «низкого риска» и факторами окружающей среды [17]. Считается, что причинами 20–25% случаев расстройств аутистического спектра служат генетические и геномные изменения. Выявлены многочисленные этиологические факторы, коррелирующие с развитием расстройств аутистического спектра. В настоящее время определено более 600 аномалий

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Глов 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.chernov@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 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. лаборатории физиологии сенсорных систем Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ст. науч. сотр. Государственного института русского языка им. А.С. Пушкина; зав. лабораторией экспериментальной неврологии и нейровизуализации Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитации, ORCID: 0000–0001–5112–7878

117485 Москва, ул. Бутлерова, д. 5 А



Рисунок. Симптомы аутизма [по 6].

Figure. Symptoms of autism.

ДНК, связанных с риском развития психических заболеваний [18]. К генетическим причинам расстройств аутистического спектра относятся варианты в генах, участвующих в развитии и функционировании нервной системы: точечные *de novo*, часто встречающиеся, редкие *de novo*, рецессивные патогенные, миссенс-варианты, вариации числа копий (CNV), однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и биаллельная потеря функции (см. таблицу) [19–23]. К настоящему времени в базе генов SFARI (инициатива по исследованию аутизма Фонда Саймонса) описано более 1000 генов, а в базе генов AutismKB имеются 1379 генов, 5420 CNV, 11669 или небольших инсерций/делеций (SNV/indels) и 172 областях сцепления, ассоциированных с развитием расстройств аутистического спектра, и их количество постоянно растет [24]. Существует мнение, что предрасположенность к расстройствам аутистического спектра зависит от аддитивных эффектов распространенных и редких вариантов [25]. Гены, ассоциированные с расстройствами аутистического спектра, участвуют в различных процессах, таких как нервно-синаптическая передача, регуляция экспрессии генов, иммунитет и воспаление [26].

Поскольку белок FOXP1 регулирует транскрипцию генов, связанных с развитием нервной системы, а делеции и миссенс-варианты в *FOXP1* гене служат причиной тяжелых форм расстройств аутистического спектра (см. таблицу), следует отметить, что М. Chen и соавт. [44] идентифицировали *de novo* вариант сплайсинга (с.1652 + 5 G>A) в гене *FOXP1* у пациента с глобальной задержкой развития, легкой умственной отсталостью, задержкой речи и аутистическими осо-

бенностями. Этот вариант приводит к образованию усеченного дефектного белка с отсутствием ДНК-связывающего forkhead-box домена и сигнала ядерной локализации в результате пропуска 18-го экзона и преждевременного стоп-кодона (р.Asn511*). Эти дефекты нарушают функцию белка и вызывают симптомы, связанные с синдромом FOXP1 [44].

Известно, что субъединица $\beta 3$ рецептора γ -аминомасляной кислоты типа A3 (*GABRB3*) образует ГАМК-контролируемый ионный канал и тормозные ГАМКергические синапсы, опосредуя синаптическое торможение в нейронах, а дисбаланс между возбуждающими и тормозной синаптической передачей служит основным механизмом нарушения памяти, внимания, обучения, наблюдающиеся при аутизме [31]. R. Noroozi и соавт. [31] определили частоты аллелей rs4906902 и rs20317, локализованных в областях энхансера и основного промотора гена *GABRB3* у 518 пациентов с расстройствами аутистического спектра и у 472 лиц контрольной группы. Результаты показали, что частоты аллелей и генотипическое распределение для rs4906902 (доминантная модель AG+GG vs. AA; отношение шансов — ОШ 0,83; 95% доверительный интервал — ДИ 0,64–1,25) и rs20317 (доминантная модель CG+GG vs. CC; ОШ 1,07; 95% ДИ 0,84–1,36) находились в равновесии Харди–Вайнберга как у пациентов, так и в контрольной группе [31].

Х. Chen и соавт. [45] изучили взаимосвязь между SNP rs25531 (*SLC6A4*), rs6191 (*NR3C1*) генами и реакцией на стресс у 406 детей-пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и 432 детей контрольной группы в Ухане (Китай).

Таблица. Гены, белки, ассоциированные с развитием аутизма и механизм их действия

Table. Genes, proteins associated with the development of autism and mechanism of their action

Ген, белок	Вероятный механизм действия
<i>FOXP1</i> , транскрипционный фактор семейства Forkhead box	Белок FOXP1 регулирует транскрипцию генов при развитии нервной системы. Генетические варианты, делеции и миссенс-варианты в гене <i>FOXP1</i> служат причиной тяжелых форм расстройств аутистического спектра, часто сочетающихся с умственной отсталостью, речевыми нарушениями и врожденными аномалиями головного мозга, сердца и мочеполовой системы и дисморфическими проявлениями [27]
<i>NF2</i> , моэзин-эзрин-радиксин-подобный (МЕРЛИН) белок	Ген <i>NF2</i> участвует в регуляции нейрогенеза, развитии проекций нейронов, поддерживая баланс между образованием постмитотических нейронов, глиальных клеток и пула нейрональных предшественников. Снижение экспрессии NF2 приводит к увеличению нейрональных клеток — предшественников зачатка гиппокампа и других областей мозга, что проявляется в тяжелых пороках развития гиппокампа [28]
<i>GTF2I</i> , общий транскрипционный фактор TFII-I	Наблюдается высокая экспрессия GTF2I в головном мозге, а ее снижение связано с этиологией языковых расстройств. Белок связывается с ДНК и регулирует экспрессию генов, участвующих в развитии мозга [29]
<i>PAK2</i> , серин/треонин-протеинкиназа	Эта киназа сильно экспрессируется в мозге плода, активируется ГТФазами Rho, Rac, Cdc42 и служит регулятором динамики актинового цитоскелета. Снижение экспрессии PAK2 приводит к поведению, связанному с аутизмом [30]
<i>GABRB3</i> , субъединица бета-3 рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа A3	GABRB3 сильно экспрессируется в нейронах коры головного мозга участвуя в функциональной интеграции подтипов пирамидных нейронов в соматосенсорной коре. GABRB3 образует ГАМК-управляемый ионный канал и функциональные тормозные ГАМКергические синапсы, опосредуя синаптическое торможение в нейронах [31]
<i>SLC6A4</i> , белок 4 семейства переносчиков растворенных веществ 6 (серотонина)	Снижение экспрессии SLC6A4 влияет на развитие нервной системы ребенка через увеличение обратного захвата серотонина, что сопровождается физическими, эмоциональными или поведенческими нарушениями на протяжении всей жизни. Серотонин участвует в регуляции настроения, сна и когнитивных функций [32]
<i>NR3C1</i> , белок 1С группы 3-го подсемейства ядерных глюкокортикоидных рецепторов	Низкая экспрессия NR3C1 и высокая экспрессия HSD11B2 ассоциирована с высокими показателями асимметричных рефлексов, привыканием и способностью младенцев адаптироваться к раздражителям окружающей среды (блокирование шумов во время сна) [33]
<i>HSD11B2</i> , гидроксистероид-11-бета-дегидрогеназа-2	HSD11B2 способствует специфичности рецептора минералокортикоидов путем инактивации биологически активных глюкокортикоидов в неактивные метаболиты. Снижение экспрессии гена <i>HSD11B2</i> обнаружено в гипоталамусе и коре головного мозга плода, ассоциировано со стрессом у плода [34]
<i>OXTR</i> , рецептор окситоцина	Окситоцин модулирует синаптическую пластичность и регулирует активность нейронов в центрах мозга, участвующих в контроле внимания, интеллекта и социальном поведении [35]
<i>CAPS2</i> , кальцифозин-2	CAPS2 участвует в секреции нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и нейротрофина-3 (NT-3). Снижение его уровня ассоциировано с снижением умственных способностей у детей в возрасте 6 лет [36]
<i>BDNF</i> , мозг-производный нейротрофический фактор	Белок BDNF участвует в выживании и росте нейронов, синаптической пластичности, в процессах обучения и памяти, реактивности на стресс. BDNF усиливает продукцию нейромедиатора серотонина, являющегося активатором NMDA рецепторов, а также ГАМК, инсулина, тестостерона, кортизола, АКТГ, тиреоидных гормонов, регулирует уровень глюкозы в мозге [37]
<i>NGF</i> , фактор роста нервов	Белок NGF усиливает рост нейритов центральных и периферических нейронов, способствует их дифференцировке и созреванию, поддерживая нормальную функцию нервной системы и ее восстановление после травмы. Патогенные варианты связаны с умственной отсталостью [38]
<i>CNTNAP2</i> , контактин-ассоциированный белок, подобный 2-му белку	Снижение экспрессии CNTNAP2 связано с нарушениями развития нервной системы: синдромом Жилиа де ла Туретта, умственной отсталостью, обсессивно-компульсивным расстройством, кортикальной дисплазией, синдромом фокальной эпилепсии, аутизмом, шизофренией, синдромом Питта–Хопкинса и дефицита внимания и гиперактивности [39]
<i>RELN</i> , белок рилин	Белок участвует в миграции нейронов во время развития мозга и в синаптической пластичности во взрослом мозге. Патогенные варианты в гене <i>RELN</i> и сигнальном пути рилина ассоциированы с такими неврологическими расстройствами, как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия и расстройства аутистического спектра, а также изменением статуса метилирования [40]

Окончание таблицы

Ген, белок	Вероятный механизм действия
<i>FMR1</i> , FMRP — белок умственной отсталости хрупкой X хромосомы	Синдром хрупкой хромосомы X. Белок FMRP связывается и транспортирует мРНК из ядра в цитозоль к рибосомам, где синтезируются белки. FMRP также участвует в связывании мРНК с рибосомой, трансляции белков, регуляции экспрессии хроматина через связывание микроРНК, созревании и пластичности синапсов, открытии ионных каналов. FMRP участвуют в активации ERK1/2 каскада, который приводит к изменениям цитоскелета и стимуляции роста нейритов [41]
<i>MECP2</i> , метил-СрG связывающий белок-2	Синдром Ретта. Модификация хроматина через метилирование, супрессия транскрипции метилированных генов. Белок участвует в синаптической пластичности, образовании и поддержании синаптических контактов между нейронами. Усиливает синаптическую передачу в глутаматергических возбуждающих нейронах гиппокампа в раннем постнатальном развитии, что может способствовать развитию неврологических расстройств при изменении уровней MeCP2 [42]
<i>UBE3A</i> , убиквитинлигаза E3A	Синдром Ангельмана. Фермент убиквитининовой системы деградации белков и коактиватор транскрипции гена <i>Ube3A</i> , который регулирует развитие возбуждающих синапсов, контролируя деградацию синаптического цитоскелетного белка Arc, который способствует интернализации глутаматных AMPA-рецепторов. Нарушение функции <i>Ube3A</i> в нейронах приводит к увеличению экспрессии Arc и уменьшению количества AMPA-рецепторов в возбуждающих синапсах, что может способствовать когнитивной дисфункции при синдроме Ангельмана [43]

Авторы обнаружили, что rs6191 и rs25531 ассоциированы соответственно со снижением (доминирующая модель ОШ 0,564; 95% ДИ 0,389–0,819; $p=0,003$) и повышением (мультипликативная модель ОШ 1,380; 95% ДИ 1,111–1,714; $p=0,004$) риска развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Оба SNPs были достоверно ($p=0,006$ и $p=0,003$ соответственно) связаны с дефицитом внимания, но не с гиперактивностью. Кроме того, между этими SNPs наблюдалось взаимодействие [45]. Поскольку у детей с расстройствами аутистического спектра частым симптомом бывает дефицит внимания или гиперактивность, то SNP rs25531 *SLC6A4* и rs6191 *NR3C1* могут быть ассоциированы с развитием расстройств аутистического спектра.

Окситоцин регулирует синаптическую передачу и активность нейронов в центрах мозга (см. таблицу). В исследовании S. Wu и соавт. [46] обнаружили ассоциацию rs2254298 (A:Z=2,287; $p=0,0222$) и rs53576 (A: Z=2,573; $p=0,0101$) гена *OXTR* с развитием аутизма у детей в Китае. Следует отметить, что у китайцев и японцев с риском развития расстройств аутистического спектра был ассоциирован аллель «А» rs2254298, тогда как у населения европеоидной расы с риском развития аутизма был связан аллель «Г» этого полиморфизма [47]. Затем установлена ассоциация ($p=0,000019$) 5-локусного гаплотипа rs237897-rs13316193-rs237889-rs2254298-rs2268494 гена *OXTR* с расстройствами аутистического спектра, которая подтвердила участие вариантов гена окситоцинового рецептора с риском развития этого заболевания [48]. D. LoPato и соавт. [49] в результате проведения мета-анализа с участием 4000 пациентов установили ассоциации SNP rs7632287, rs237887, rs2268491, rs2254298 гена *OXTR* с развитием аутизма. У аутичных пациентов с генотипами GA и AA rs237902 в гене *OXTR*

наблюдаются более тяжелые фенотипы заболевания, чем у носителей генотипа GG [50].

Известно, что нейротрофический фактор мозга (BDNF) усиливает возбуждающую синаптическую передачу серотонина через глутаматные рецепторы NMDA, участвуя в процессах обучения, памяти и реактивности на стресс [37]. H.J. Yoo и соавт. [51] изучили ассоциацию SNPs rs6265, rs11030101, rs7103411 и rs7103873 в гене *BDNF* с симптомами расстройств аутистического спектра. Авторы установили ассоциации ($p=0,019$; $p=0,015$) «А» аллелей rs6265A, rs11030101A SNPs соответственно с симптомами «ограниченных, повторяющихся и стереотипных паттернов поведения» и «озабоченности частью предметов или нефункциональными элементами материала». Следовательно, полиморфизмы гена *BDNF* участвуют в патогенезе расстройств аутистического спектра [51].

В связи с тем что сниженная экспрессия контактин-ассоциированного белка-2 (CNTNAP2) ассоциирована с нарушениями развития нервной системы, умственной отсталостью, дефицитом внимания, гиперактивностью и аутизмом (см. таблицу), D. Li и соавт. [52] изучили ассоциации rs2710102, rs7794745 гена *CNTNAP2* с объемом серого вещества и социальными показателями у 442 здоровых участников. Результаты показали, что гомозиготные носители GG-rs2710102 имеют меньший объем левой верхней височной извилины, чем носители аллеля А (AA и AG), тогда как участники с rs7794745-ТТ и АТ имеют меньший объем правой парагиппокампальной, левой верхней височной извилины коры и левой нижней теменной доли, чем лица с генотипом rs7794745-AA. Сниженный объем левой верхней височной извилины и парагиппокампальной коры ассоциирован с ухудшением социальной активности [52]. Эти результаты позволяют предположить

генетическое влияние вариантов *CNTNAP2* на снижение социальной активности, опосредованное височной корой у детей с аутизмом.

Поскольку метил-СрG-связывающий белок-2 (*MECP2*) изменяет уровень транскрипции путем метилирования генов, участвующих в синаптической пластичности глутаматергических нейронов гиппокампа (см. таблицу), целесообразно изучить генетические варианты этого гена у пациентов с аутизмом [42]. Zh. Wen и соавт. [53] провели полноэкзомное секвенирование для скрининга патогенных вариантов в гене *MECP2* у 120 пациентов с расстройствами аутистического спектра. Исследователи идентифицировали 3 миссенс-варианта: р.Р152L (с.455C>T), р.Р376S (с.1162C>T) и р.Р294X (с.880C>T) *MECP2* у 3 пациентов с аутизмом. Генетические варианты р.Р152L и р.Р294X возникли *de novo*, а р.Р376S наследовалась по материнской линии. Когда мутанты гена *MeCP2* были экспрессированы в кортикальных нейронах мыши, наблюдались аномалии роста дендритов и аксонов, показывая, что патогенные варианты *MECP2*, ассоциированные с аутизмом, нарушают правильное развитие нейронов. Авторы делают вывод, что миссенс-варианты с потерей функции гена *MECP2* могут приводить к развитию расстройств аутистического спектра [53].

Известно, что убиквитинлигаза E3A (*UBE3A*) является ферментом убиквитиновой системы деградации белков, экспрессируется в нейрональных предшественниках и глиальных клетках, позволяя предположить, что патогенные варианты гена *UBE3A*, связанные с усилением функции, могут вызывать нарушения нервного развития. L. Xing и соавт. [54] создали линию мышей, несущих генетический вариант усиления функции р. Т485А (Т503А у мышей) *UBE3A*, связанную с аутизмом, и оценили фенотипы животных, унаследовавших мутантный аллель по отцовской или материнской линиям или от обоих родителей. Авторы обнаружили, что экспрессия Т503А по отцовской и материнской линиям приводит к повышенной активности *UBE3A* в нервных предшественниках и глиальных клетках. Экспрессия Т503А материнского аллеля приводит к сильному повышению активности *UBE3A* в нейронах. Экспрессия материнского и отцовского Т503А аллелей способствует

увеличению количества интернейронов линии Zschc12 в эмбриогенезе. Авторы полагают, что генетические варианты приводят к усилению функции белка *UBE3A*, который способствует дерегуляции синаптической пластичности в нейрональных предшественниках и глиальных клетках при эмбриогенезе, что может быть одним из механизмов развития расстройств аутистического спектра.

Таким образом, патогенные варианты или SNPs в генах *FOXP1*, *NF2*, *GTF2I*, *PAK2*, *GABRB3*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *HSD11B2*, *OXTR*, *CAPS2*, *BDNF*, *NGF*, *CNTNAP2*, *RELN*, *FMR1*, *MECP2*, *UBE3A* изменяют функции кодируемых белков и пептидов, а через них вызывают дерегуляцию нейрофизиологических, когнитивных и поведенческих процессов у детей с расстройствами аутистического спектра. Кроме того, на указанные процессы влияет уровень или активность белков, которые предопределяются уровнем экспрессии генов, регулируемых эпигенетическими механизмами, такими как метилирование.

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, эмоциональный фон и обсессивно-компульсивное, повторяющееся поведение лежат генетические (SNP) изменения экспрессии многих генов, в том числе *FOXP1*, *NF2*, *GTF2I*, *PAK2*, *GABRB3*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *HSD11B2*, *OXTR*, *CAPS2*, *BDNF*, *NGF*, *CNTNAP2*, *RELN*, *FMR1*, *MECP2*, *UBE3A*. Некоторые из этих генов (*RELN*) ассоциированы с тяжестью расстройств аутистического спектра. Оценка уровня экспрессии этих генов может служить генетическими биомаркерами для диагностики, в том числе дифференциальной, клинических симптомов, тяжести расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы и определения воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Однако для идентификации клинических биомаркеров расстройств аутистического спектра необходимо воспроизвести полученные результаты в дальнейших независимых исследованиях.

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. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> / Ссылка активна на 6.02.2024.
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. Living With Autism. <https://www.easterseals.com/in-sw/explore-resources/living-with-autism> / Ссылка активна на 03.10.2023.

5. Cortese S., Solmi M., Michelini G., Bellato A., Blanner C., Canozzi A. et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: A systematic review. *World Psychiatry* 2023; 22: 129–149. DOI: 10.1002/wps.21037
6. Doernberg E., Hollander E. Neurodevelopmental disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. *CNS Spectrums* 2016; 21(4): 295–299. DOI: 10.1017/S1092852916000262
7. Treffert D.A. The savant syndrome: an extraordinary condition. A synopsis: past, present, future. *Philosophical Transactions of The Royal Society B. Biol Sci* 2009; 364(1522): 1351–1357. DOI: 10.1098/rstb.2008.0326
8. Lai M.C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014; 383(9920): 896–910. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1
9. Kaufmann W.E., Kidd S.A., Andrews H.F., Budimirovic D.B., Esler A., Haas-Givler B. et al. Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment. *Pediatrics* 2017; 139(Suppl 3): S194–S206. DOI: 10.1542/peds.2016-1159F
10. Buiting K., Williams C., Horsthemke B. Angelman syndrome — insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(10): 584–593. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.133
11. Horigane S.-I., Ozawa Y., Zhang J., Todoroki H., Miao P., Hajjima A. et al. A mouse model of Timothy syndrome exhibits altered social competitive dominance and inhibitory neuron development. *FEBS Open Bio* 2020; 10(8): 1436–1446. DOI: 10.1002/2211-5463.12924
12. Spinazzi N.A., Velasco A.B., Wodecki D.J., Patel L. Autism Spectrum Disorder in Down Syndrome: Experiences from Caregivers. *J Autism Dev Disord* 2023. DOI: 10.1007/s10803-022-05758-x
13. Quesnel-Vallières M., Weatheritt R.J., Cordes S.P., Blencowe B.J. Autism Spectrum Disorder: Insights into Convergent Mechanisms from Transcriptomics. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 51–63. DOI: 10.1038/s41576-018-0066-2
14. Dickerson A.S., Rahbar M.H., Bakian A.V., Bilder D.A., Harrington R.A., Pettygrove S. et al. Autism spectrum disorder prevalence and associations with air concentrations of lead, mercury, and arsenic. *Environment Monitoring Assessm* 2016; 188(7): 407. DOI: 10.1007/s10661-016-5405-1
15. Bölte S., Girdler S., Marschik P.B. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1275–1297. DOI: 10.1007/s00018-018-2988-4
16. Emberti Gialloreti L., Mazzone L., Benvenuto A., Fasano A., Alcon A.G., Kraneveld A. et al. Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: evidence-based principles and recommendations. *J Clin Med* 2019; 8(2): 217. DOI: 10.3390/jcm8020217
17. Cheroni C., Caporale N., Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: Contributions; convergences; and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Mol Autism* 2020; 11: 69. DOI: 10.1186/s13229-020-00370-1
18. Falk A., Heine V.M., Harwood A.J., Sullivan P.F., Peitz M., Brüstle O. et al. Modeling psychiatric disorders: from genomic findings to cellular phenotypes. *Mol Psychiatry* 2016; 21(9): 1167–1179. DOI: 10.1038/mp.2016.89
19. De Rubeis S., He X., Goldberg A.P., Poultnery C.S., Samocha K., Cicek A.E. et al. Synaptic, Transcriptional and Chromatin Genes Disrupted in Autism. *Nature* 2014; 515: 209–215. DOI: 10.1038/nature13772
20. Gaugler T., Klei L., Sanders S.J., Bodea C.A., Goldberg A.P., Lee A.B. et al. Most Genetic Risk for Autism Resides with Common Variation. *Nat Genet* 2014; 46: 881–885. DOI: 10.1038/ng.3039
21. Sanders S.J., He X., Willsey A.J., Ercan-Sencicek A.G., Samocha K.E., Cicek A.E. et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron* 2015; 87: 1215–1233. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.016
22. Yu T.W., Chahrour M.H., Coulter M.E., Jiralerspong S., Okamura-Ikeda K., Ataman B. et al. Using Whole-Exome Sequencing to Identify Inherited Causes of Autism. *Neuron* 2013; 77: 259–273. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.11.002
23. Doan R.N., Lim E.T., De Rubeis S., Betancur C., Cutler D.J., Chiocchetti A.G., et al.; Autism Sequencing Consortium. Recessive Gene Disruptions in Autism Spectrum Disorder. *Nat Genet* 2019; 51: 1092–1098. DOI: 10.1038/s41588-019-0433-8
24. Yang C., Li J., Wu Q., Yang X., Huang A.Y., Zhang J. et al. AutismKB 2.0: A knowledgebase for the genetic evidence of autism spectrum disorder. *Database* 2018; 2018: bay106. DOI: 10.1093/database/bay106
25. Weiner D.J., Wigdor E.M., Ripke S., Walters R.K., Kosmic J.A., Grove J., et al.; iPSYCH-Broad Autism Group. Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. *Nat Genet* 2017; 49(7): 978–985. DOI: 10.1038/ng.3863
26. Lord C., Brugha T.S., Charman T., Cusack J., Dumas G., Frazier T. et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Prim* 2020; 6: 5. DOI: 10.1038/s41572-019-0138-4
27. Lozano R., Gbekie C., Siper P.M., Srivastava S., Saland J.M., Sethuram S. et al. FOXP1 Syndrome: A Review of the Literature and Practice Parameters for Medical Assessment and Monitoring. *J Neurodev Disord* 2021; 13(1): 18. DOI: 10.1186/s11689-021-09358-1
28. Lavado A., He Y., Paré J., Neale G., Olson E.N., Giovannini M., Cao X. Tumor Suppressor Nf2 Limits Expansion of the Neural Progenitor Pool by Inhibiting Yap/Taz Transcriptional Coactivators. *Development* 2013; 140: 3323–3334. DOI: 10.1242/dev.096537
29. Antonell A., Del Campo M., Magano L.F., Kaufmann L., de la Iglesia J.M., Gallastegui F. et al. Partial 7q11.23 Deletions Further Implicate GTF2I and GTF2IRD1 as the Main Genes Responsible for the Williams-Beuren Syndrome Neurocognitive Profile. *J Med Genet* 2010; 47(5): 312–320. DOI: 10.1136/jmg.2009.071712
30. Wang Y., Zeng C., Li J., Zhou Z., Ju X., Xia S. et al. PAK2 Haploinsufficiency Results in Synaptic Cytoskeleton Impairment and Autism-Related Behavior. *Cell Rep* 2018; 24: 2029–2041. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.061
31. Noroozi R., Taheri M., Ghafouri-Fard S., Bidel Z., Omrani M.D., Moghaddam A.S. et al. Meta-analysis of GABRB3 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Autism Spectrum Disorder. *J Mol Neurosci* 2018; 65(4): 432–437. DOI: 10.1007/s12031-018-1114-2
32. 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 Behavioral Neurosci* 2015; 9: 99. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00099
33. Kertes D.A., Kamin H.S., Hughes D.A., Rodney N.C., Bhatt S., Mulligan C.J. Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child Dev* 2016; 87: 61–72. DOI: 10.1111/cdev.12487
34. 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
35. Pierzynowska K., Gaffke L., Zabińska M., Cyske Z., Rintz E., Wiśniewska K. et al. Roles of the Oxytocin Receptor (OXTR)

- in Human Diseases. Intern J Mol Sci 2023; 24(4): 3887. DOI: 10.3390/ijms24043887
36. 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
 37. Kundakovic M., Jaric I. The Epigenetic Link between Prenatal Adverse Environments and Neurodevelopmental Disorders. Genes (Basel) 2017; 8(3): 104. DOI: 10.3390/genes8030104
 38. Aloe L., Rocco M.L., Bianchi P., Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. J Transl Med 2012; 10: 239. DOI: 10.1186/1479-5876-10-239
 39. Poot M. Connecting the CNTNAP2 Networks with Neurodevelopmental Disorders. Mol Syndromol 2015; 6(1): 7–22. DOI: 10.1159/000371594
 40. Jossin Y. Reelin Functions, Mechanisms of Action and Signaling Pathways During Brain Development and Maturation. Biomolecules 2020; 10: 964. DOI: 10.3390/biom10060964
 41. Davis J.K., Broadie K. Multifarious Functions of the Fragile X Mental Retardation Protein. Trends Genet 2017; 33(10): 703–714. DOI: 10.1016/j.tig.2017.07.008
 42. Sánchez-Lafuente C.L., Kalynchuk L.E., Caruncho H.J., Ausió J. The Role of MeCP2 in Regulating Synaptic Plasticity in the Context of Stress and Depression. Cells 2022; 11(4): 748. DOI: 10.3390/cells11040748
 43. Greer P.L., Hanayama R., Bloodgood B.L., Mardinly A.R., Lipton D.M., Flavell S.W. et al. The Angelman Syndrome-associated ubiquitin ligase Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating Arc. Cell 2010; 140(5): 704–716. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.026
 44. Chen M., Sun Y., Qian Y., Chen N., Li H., Wang L., Dong M. Case report: FOXP1 syndrome caused by a de novo splicing variant (c.1652+5 G>A) of the FOXP1 gene. Front Genet 2022; 13: 926070. DOI: 10.3389/fgene.2022.926070
 45. Chen X., Wang M., Zhang Q., Hou Y., Huang X., Li S., Wu J. Stress response genes associated with attention deficit hyperactivity disorder: A case-control study in Chinese children. Behav Brain Res 2019; 363: 126–134. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.01.051
 46. Wu S., Jia M., Ruan Y., Liu J., Guo Y., Shuang M. et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. Biol Psychiatry 2005; 58: 74–77. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.03.013
 47. Liu X., Kawamura Y., Shimada T., Otowa T., Koishi S., Sugiyama T. et al. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. J Hum Genet 2010; 55: 137–141. DOI: 10.1038/jhg.2009.140
 48. Lerer E., Levi S., Salomon S., Darvasi A., Yirmiya N., Ebstein R.P. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: Relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. Mol Psychiatry 2008; 13: 980–988. DOI: 10.1038/sj.mp.4002087
 49. LoParo D., Waldman I.D. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: A meta-analysis. Mol Psychiatry 2015; 20: 640–646. DOI: 10.1038/mp.2014.77
 50. Ocakoğlu F.T., Köse S., Özbaran B., Onay H. The oxytocin receptor gene polymorphism -rs237902- is associated with the severity of autism spectrum disorder: A pilot study. Asian J Psychiatr 2018; 31: 142–149. DOI: 10.1016/j.ajp.2018.01.002
 51. Yoo H.J., Yang S.Y., Cho I.H., Park M., Kim S.A. Polymorphisms of BDNF Gene and Autism Spectrum Disorders: Family Based Association Study with Korean Trios. Psychiatry Investig 2014; 11(3): 319–324. DOI: 10.4306/pi.2014.11.3.319
 52. Li D., Zhang L., Bai T., Huang W., Ji G-J., Yang T. et al. Common variants of the autism-associated CNTNAP2 gene contribute to the modulatory effect of social function mediated by temporal cortex. Behav Brain Res 2021; 409:113319. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113319
 53. Wen Z., Cheng T-L., Li G-Z., Sun S-B., Yu S-Y., Zhang Y. et al. Identification of autism-related MECP2 mutations by whole-exome sequencing and functional validation. Mol Autism 2017; 8: 43. DOI: 10.1186/s13229-017-0157-5
 54. Xing L., Simon J.M., Ptacek T.S., Yi J.J., Loo L., Mao H. et al. Autism-linked UBE3A gain-of-function mutation causes interneuron and behavioral phenotypes when inherited maternally or paternally in mice. Cell Rep 2023; 42(7): 112706. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112706
 55. Moore L., Le T., Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function. Neuropsychopharmacol 2013; 38: 23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112

Поступила: 06.12.23

Received on: 2023.12.06

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>).

Funding: 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 иного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

Эпидемиология ротавирусной инфекции: эволюция возбудителя и успехи вакцинации

С.Г. Горбунов^{1,2}, А.А. Чебуркин¹¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;²ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», Москва, Россия

Epidemiology of rotavirus infection: the evolution of the pathogen and the success of vaccination

S.G. Gorbunov^{1,2}, A.A. Cheburkin¹¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;²Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russia

В обзоре представлены данные о распространении различных генотипов ротавируса и его изменчивости в мире и в России, которые происходят как в силу естественных причин, так и под влиянием вакцинации против ротавирусной инфекции, а также о трансформации клинико-эпидемиологических особенностей течения этого заболевания у детей в результате происходящих мутаций возбудителя.

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, генотип, штамм, вакцинация.

Для цитирования: Горбунов С.Г., Чебуркин А.А. Эпидемиология ротавирусной инфекции: эволюция возбудителя и успехи вакцинации. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 34–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-34-41

The review presents data on the spread of various rotavirus genotypes and its variability in the world and in Russia, which occur both due to natural causes and under the influence of vaccination against rotavirus infection, as well as on the transformation of clinical and epidemiological features of the course of this disease in children as a result of the pathogen mutations.

Key words: children, rotavirus infection, genotype, strain, vaccination.

For citation: Gorbunov S.G., Cheburkin A.A. Epidemiology of rotavirus infection: the evolution of the pathogen and the success of vaccination. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(2): 34–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-34-41

Ротавирус служит основной причиной острого инфекционного гастроэнтерита, сопровождающегося нередко выраженным эксикозом, у детей младше 5 лет практически во всем мире. Несмотря на проводимую в 126 странах вакцинацию, начало которой было положено более 10 лет назад, ротавирусная инфекция завершается летально более чем у 200 тыс. пациентов ежегодно, в основном в странах с низким уровнем доходов. Заболевание может сопровождаться антигенемией, что, как правило, связано с более тяжелым течением инфекции, и виремией, которая приводит в ряде случаев к внекишечному поражению [1]. Установлено, что ротавирусная инфекция способна быть триггером аутоиммунных заболеваний. Таким образом, острая фаза заболевания — лишь «вершина айсберга», скрываю-

щего различные проблемы со здоровьем, возникающие в последующем у реконвалесцентов [2].

В последние годы накапливается все больше как клинических данных, так и результатов экспериментов на животных, инфицированных ротавирусом, что этот патоген может быть причиной развития не только острого гастроэнтерита, но и гепатита, холестаза, различных неврологических расстройств, тромбоцитопении, сахарного диабета 1-го типа, поражения респираторного тракта, сердца, почек. При этом, несмотря на имеющиеся представления о потенциальных механизмах, с помощью которых ротавирус может проникать и размножаться в клетках незероцитарного типа и избегать иммунных реакций хозяина, внекишечный аспект ротавирусного инфекционного процесса в значительной степени упускается специалистами из виду, и в понимании механизмов патогенеза существуют пробелы [3].

Неудивительно, что большинство публикаций в мире, посвященных ротавирусной инфекции, затрагивает в основном ее эпидемиологические аспекты. Так, группой авторов проведен систематический обзор оценки распространенности и обращаемости за медицинской помощью по поводу лабораторно подтвержденной ротавирусной инфекции среди детей младше 5 лет в высокоразвитых странах без плановой вакцинации против этого заболевания

© Горбунов С.Г., Чебуркин А.А., 2024

Адрес для корреспонденции: Горбунов Сергей Георгиевич — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, гл. науч. сотр. отдела детских инфекционных заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области, ORCID: 0000-0001-6335-0487
e-mail: gsgsg70@mail.ru

Чебуркин Андрей Андреевич — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-7257-8731
125445 Москва, ул. Смольная, д. 38

за 2000–2018 гг. В метаанализ по данным 4033 источников было включено 74 исследования из 21 страны. Оказалось, что средний уровень заболеваемости в указанной возрастной группе на 100 тыс. человек при обращении в учреждения первичной медицинской помощи составил 2484 (21%), а в учреждения экстренной помощи — 1890 (32%). При этом среднее число госпитализаций по поводу ротавирусной инфекции на 100 тыс. детей младше 5 лет с острыми гастроэнтеритами достигало 500 (41%), внутрибольничных случаев — 34 (29%), летальных исходов — 0,04 (12%). Полученные результаты резко различались как между различными странами, так и внутри них [4].

В европейском регионе убедительные данные об эффективности вакцинации против ротавирусной инфекции получены в Великобритании [5]. Вакцинация пероральной живой аттенуированной моновалентной ротавирусной вакциной там введена в программы иммунизации младенцев с июля 2013 г. Исследование проводилось в Англии за период 2000–2018 гг. В течение этого времени зарегистрировано 206 389 лабораторно подтвержденных случаев ротавирусной инфекции. При этом произошло уменьшение числа случаев заболевания на 69–83% во всех возрастных группах и на 77–88% у детей первого года жизни в течение каждого из 5 поствакцинальных лет с ежегодным предотвращением 11 386–11 633 случаев. Кроме того, получены доказательства косвенной (коллективной) защиты, что выражалось в уменьшении на 50–80% количества госпитализаций по поводу острого инфекционного гастроэнтерита любой этиологии среди непривитых, в первую очередь пожилых людей. Обращало внимание также изменение сезонности ротавирусной инфекции, выражавшееся в переходе от ежегодных пиков заболеваемости к двухгодичным с более низкой пиковой частотой и более длительными сезонами.

В Швеции вакцинация детей против ротавирусной инфекции введена с 1 марта 2014 г. Изучение ее эффективности проводилось в Стокгольме за период 2008–2018 гг., включавшие 6 сезонов до вакцинации и 4 поствакцинальных сезона, в течение которых зарегистрировано всего 3718 лабораторно подтвержденных эпизодов заболевания у 3513 детей. Заболеваемость среди детей младше 5 лет в довакцинальные сезоны составила в среднем 2,9 на 1000, а в поствакцинальные сезоны снизилась до 0,65 на 1000. При этом, кроме эксикоза, чаще всего наблюдалось такое осложнение, как судороги: до начала массовой иммунизации против ротавирусной инфекции в среднем у 8,8% пациентов младше 5 лет, а после — у 11,4%, что оказалось достоверно больше ($p < 0,05$) [6].

В испанской автономной области Валенсии охват вакцинацией против ротавирусной инфекции составляет всего 40% от подлежащего иммунизации контингента, поскольку она не финансируется

Национальной системой здравоохранения. Несмотря на такой низкий средний охват, вакцинация существенно сократила количество госпитализаций из-за этого заболевания и связанных с ней расходов стационаров. Исследование, проведенное в Клинической университетской больнице Валенсии в 2013–2015 гг., показало, что за этот период были обследованы 133 ребенка младше 5 лет, из которых у 40 (30,1%) лабораторно подтверждена клинически проявляющаяся ротавирусная инфекция, несмотря на ранее проведенную вакцинацию. Среди обследованных детей, полностью иммунизированных против этого заболевания, оказалось 24,8%, частично вакцинированных — 5,3% и непривитых — 69,9%. Неотложная помощь по тяжести состояния потребовалась 28 (66,6%) ранее вакцинированным пациентам и 67 (73,6%) непривитым детям. Наиболее распространенным штаммом был G9P[8], который выделен у 49,6% обследованных, за ним следовали штаммы G1P[8] (20,3%) и G12P[8] (14,3%) [7]. Авторы также установили, что дети с группами крови A(II) и AB(IV) значительно в большей степени подвержены инфицированию ротавирусом по сравнению с пациентами, имеющими группу крови 0(I) [8].

В 2018–2020 гг. в Клинике инфекционных болезней Северной Македонии были пролечены 502 ребенка с острыми гастроэнтеритами, из которых у 23,3% подтверждена ротавирусная этиология. При этом 84 (82,06%) пациента проживали в городских районах, 59 (42%) имели различные неблагоприятные эпидемиологические факторы, способствовавшие развитию заболевания. Средний возраст заболевших составил 8 мес, лишь 25 (21,37%) детей находилось на грудном вскармливании [9].

В России референс-центром, принимавшим участие в реализации международного проекта, посвященного эпидемиологии ротавирусной инфекции в 2005–2007 гг., являлся ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. А.Т. Подколзиным и соавт. [10] аккумулированы данные из 8 крупных городов нашей страны. За указанный срок были обследованы 3208 детей, госпитализированных в стационары Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Челябинска, Тюмени, Хабаровска, Махачкалы и Якутска. Ротавирусная инфекция диагностирована у 43,3% обследованных пациентов младше 5 лет (в 2002–2003 гг. — у 45,9%), из них чаще всего это заболевание регистрировалось в возрастной группе от 6 мес до 2 лет — 50,8%. Максимальная доля госпитализаций пришлось на период с декабря по май — 40–60%. Генотипирование выделенных штаммов возбудителя продемонстрировало существенные территориальные различия в распространенности отдельных генотипов. Так, для Москвы и Махачкалы доминирующим генотипом ротавируса оказался G4[P]8, а для Челябинска и Тюмени — G1[P]8. В Хабаровске же произошла замена G2[P]4 на G4[P]8.

Всероссийское проспективное наблюдательное активное эпидемиологическое исследование «Эпидемиология и социальноэкономический ущерб, вызванный ротавирусным гастроэнтеритом в амбулаторном звене в Российской Федерации» (2012 г.) показало, что эта инфекция регистрируется в среднем у 31% детей с острыми инфекционными гастроэнтеритами, лечившимися на дому. Болели преимущественно дети первых 2 лет жизни: с рождения до 1 года — 20,6%, 1–2 лет — 44,7%. Сохранялась зимне-весенняя сезонность заболевания (декабрь–апрель). Частота бессимптомного вирусоносительства достигает 5–7% среди госпитализированных детей. Авторы отмечают значительные как прямые, так и косвенные материальные затраты, связанные с каждым случаем заболевания ротавирусной инфекцией в детском возрасте, а также повышенную эмоциональную нагрузку на семьи пациентов, в том числе выраженный уровень стресса, тогда как вакцинация могла бы их предотвратить. Внекишечные проявления выражались в поражении печени, почек с развитием острой почечной недостаточности, головного мозга (менингоэнцефалит, церебеллит, отек мозга, судороги, энцефалопатия, нарушения сознания и речи, атаксия) [11].

Большая работа по изучению особенностей течения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста и ее вакцинопрофилактике проведена в 2001–2015 гг. в Красноярском крае проф. Г.П. Мартыновой и соавт. [12]. Ими установлено, что, несмотря на низкий уровень этиологической расшифровки острых кишечных инфекций, эпидемический процесс в регионе поддерживался в основном за счет детской популяции, так как доля детей среди пациентов с верифицированной ротавирусной инфекцией составила 97,4% за 2015 г. Преимущественно болели дети с рождения до 1 года (46,7%) и в возрасте 1–2 лет (30%). У них же заболевание протекало наиболее тяжело, в ряде случаев осложняясь эксикозом I–III степени, гиповолемическим шоком и ацетонемическим синдромом. Проведенная с июня по декабрь 2015 г. в Ачинске (Красноярский край) вакцинация 616 детей против ротавирусной инфекции привела к снижению количества госпитализаций по поводу острой кишечной инфекции пациентов в возрасте 0–1 года жизни в 1,4 раза, а 1–3 лет — в 2,1 раза по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года. При этом побочных эффектов, связанных с иммунизацией, у привитых против ротавирусной инфекции без учета случаев, когда одновременно вводились и другие вакцины, в течение 1 мес после прививки не отмечалось, что свидетельствует о ее высокой безопасности [12].

В Оренбургской области в 2016–2017 гг. проведено генотипирование ротавирусов группы А, выделенных от 53 детей младше 5 лет. Генотип G9[P]8 определялся в 54,7% случаев, G4[P]8 — в 26,4%,

G2[P]4 — в 9,5%, G1[P]8 — в 5,6%, G3[P]8 и GX[P]8 — по 1,9% каждый. При этом, несмотря на наибольшее многообразие циркулирующих генотипов среди детей до 1 года, и в этой возрастной группе доминировал G9[P]8. Этот генотип у пациентов с тяжелым течением ротавирусной инфекции встречался в 2 раза чаще, чем G4[P]8, однако у детей с последним генотипом, а также с G2[P]4 и G1[P]8 основные клинические симптомы заболевания купировались значительно позже, чем при генотипе G9[P]8 [13].

Наиболее интенсивные исследования ротавирусной инфекции проводятся в последнее время в азиатских странах. Китайские специалисты из детской больницы при университете Сучжоу обследовали 198 130 детей младше 5 лет с диареей в течение 2013–2019 гг. Оказалось, что ротавирусная инфекция наблюдалась у 35,7% обследованных, при этом среди госпитализированных пациентов заболевание встречалось у 20,7%, а среди находившихся на амбулаторном лечении — у 39,3%. Большинство заболевших относилось к возрастной категории до 3 лет с максимумом 1–3 года. Сезонный пик заболеваемости пришелся на осенне-зимний период, в течение которого устойчиво преобладал генотип G9P[8] [14].

Сходные результаты получены в другой работе китайских авторов, обследовавших 1211 детей с острой диареей младше 5 лет в провинции Шаньдун в 2017–2018 гг. Ротавирусная инфекция была подтверждена у 32,12% из них, а самый высокий уровень инфицирования пришелся на возраст 7–12 мес (41,64%). Наиболее распространенным генотипом, как и в предыдущем исследовании, оказался G9P[8] (76,61%), далее следовали генотипы G2P[4] (7,2%), G3P[8] (3,6%) и G9P[4] (2,06%). Существенной разницы в течении ротавирусной инфекции у детей различных возрастных групп не отмечалось, однако различия наблюдались между вакцинированными против этого заболевания детьми и невакцинированными: у первых рвота и эксикоз оказались менее выраженными, чем у вторых, и болезнь в целом протекала легче [15].

Влияние вакцинации на заболеваемость ротавирусной инфекцией было изучено на Тайване, где с 2007 по 2016 г. обследовали 837 детей в возрасте до 5 лет, госпитализированных с острой диареей в детскую больницу Чанг Гунг. В ранний поствакцинальный период (2007–2011 гг.) ротавирусная этиология заболевания установлена в 26,7% случаев, а в поздний (2012–2016 гг.) — в 17,9% случаев ($p=0,002$) [16].

Пандемия COVID-19 наложила отпечаток на заболеваемость ротавирусной инфекцией. Анализ амбулаторных карт пациентов в детской больнице медицинской школы Чжэцзянского университета (Китай) за 2020 г. показал, что, по сравнению с аналогичным периодом 2019 г., число случаев ротавирусной инфекции во всех возрастных группах зна-

чительно уменьшилось благодаря изоляции и другим защитным мерам, связанным с COVID-19 [17].

В Индии ротавирусная инфекция в структуре острых инфекционных диарей у детей раннего возраста занимает 18,3–38,3% [18, 19]. Пик заболеваемости пришелся на декабрь, а минимальное число случаев регистрировалось в июне. Чаще всего ротавирусная инфекция встречалась у детей 1–2 лет, а также у 56,5% пациентов с тяжелой диареей. Наиболее распространенными выявленными генотипами были G1P[8] и G2P[4] (по 25,8% каждый) [19].

В Пакистане у детей младше 5 лет ротавирусная инфекция встречается у 23%. Наиболее распространенными там генотипами G были G3, G8, G9 (каждый по 29%), за которыми следовали G10 (15%) и G11 (10%). Преобладающими генотипами P оказались P[8] (25%), P[4] и P[10] (по 20% каждый), P[9] (15%), за которыми шли P[6] и P[11] (оба по 10%). Обращало внимание отсутствие четко выраженной сезонности заболевания [20]. Примерно так же часто ротавирусная инфекция регистрируется у детей и в Непале — 20,1% [21].

В Бангладеш на протяжении 2014–2019 гг. обследованы 574 ребенка с острой диареей, из которых РНК ротавируса методом ПЦР в кале обнаружена у 24,4%. С помощью секвенирования генома установлено, что наиболее распространенный генотип возбудителя — G1P[8] (43%), далее по частоте следовали G2P[4] (18%), G9P[4] (12%), G1P[6] (11%), G9P[6], G9P[8] и G11P[25] (каждый по 3%). Из выделенных штаммов ротавируса 7% оказались нетипируемыми. Мутации в антигенных областях гена VP7 обнаружены у штаммов G1P[8] и G2P[4]. Наиболее подверженными заболеванию были дети в возрасте 4–11 мес (37,9%). Самый частый симптом ротавирусной инфекции у них — диарея (90,7%). Пик заболеваемости пришелся на ноябрь–февраль (58,6%) [22].

В Мьянме до введения в Национальный календарь профилактических прививок в феврале 2020 г. вакцинации против ротавирусной инфекции это заболевание у детей младше 5 лет встречалось в разных регионах страны в 42,5–45,7% всех случаев острого инфекционного гастроэнтерита. Чаще болели мальчики (58,7%), а также дети младше 2 лет (92,6%). Отмечалась типичная сезонность с подъемом заболеваемости с ноября по апрель. Наиболее частые симптомы ротавирусной инфекции — рвота (78,3%), лихорадка (65,8%), выраженный эксикоз (3,6%), что требовало проведения инфузионной регидратации у 58,3% пациентов. Наиболее часто выделялись следующие генотипы возбудителя: G1P[6] (31,5%), G1P[8] (26,2%) и G2P[4] (9,2%) [23].

Интересное исследование проведено в Индонезии, где сравнивали распространенность ротавирусной инфекции у детей раннего возраста в различных частях этой страны, располагающейся на множестве крупных и мелких островов.

Было показано, что в структуре острых кишечных инфекций это заболевание занимает от 31,7 до 55,4%, что свидетельствует о его лидирующих позициях в этом качестве. При этом установлено, что лошадиноподобные штаммы ротавируса G3, обнаруженные на Южной Суматре, были полностью заменены человеческими G1 и G2 в течение 2 лет [24].

Глобальное исследование, проводимое в течение 2008–2018 гг. и охватившее многие страны Юго-Восточной Азии (Камбоджа, Индонезия, Лаос, Малайзия, Мьянма, Филиппины, Сингапур, Таиланд и Вьетнам) до начала в них массовой вакцинации против ротавирусной инфекции, показало, что 40,78% всех диарейных заболеваний у детей были вызваны ротавирусом, который по-прежнему служит основной причиной заболеваемости и смертности среди детей младше 5 лет в этой части нашей планеты. Смертность была обратно пропорциональна социально-экономическому статусу семей, в которых находились пациенты. Наиболее распространенные в начале исследования генотипы возбудителя G1P[8] и G2P[4] через 10 лет были замещены редкими и необычными G3P[8], G8P[8] и G9P[8], при этом сезонность заболевания осталась неизменной [25].

В отличие от многих азиатских стран, доля ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций у детей в Японии одна из самых низких — всего 5,8%. При этом достоверно чаще болеют девочки ($p=0,02$) и дети в возрасте 19–30 мес. Вакцинированные против этого заболевания болеют практически с той же частотой, что и непривитые — 49,8 и 50,2% соответственно, однако вакцинированные болеют легче, чем непривитые [26].

Одна из наиболее неблагоприятных эпидемиологических ситуаций по ротавирусной инфекции сложилась в Ираке. В г. Басра за 2015–2016 гг. были обследованы 120 пациентов первых 2 лет жизни, госпитализированные в стационар с острым инфекционным гастроэнтеритом, при этом ротавирусная этиология подтвердилась у 32,5%. Из них тяжелая диарея регистрировалась у 2/3, среднетяжелая — у 1/3. Достоверно чаще болели мальчики — 74,36% против 25,64% девочек ($p=0,001$). Родители заболевших пациентов в 1/3 случаев были неграмотными (матери чаще, чем отцы). Обращало внимание, что 53,3% детей не были привиты или вакцинированы против ротавирусной инфекции неполностью и только 36,7% пациентов имели вакцинальный статус, соответствующий их возрасту [27].

Турецкие ученые в 2012–2016 гг. обследовали детей младше 5 лет в провинции Адана до введения ротавирусной вакцины в национальную программу иммунизации. Ротавирусная инфекция чаще всего выявлялась у пациентов с острым гастроэнтеритом в возрасте от 12 до 23 мес (45%). Заболевание чаще встречалось в период с сентября по апрель с пиком в январе. Из 201 образца кала, содержащего антиген

ротавируса, в 167 (83,1%) была обнаружена РНК возбудителя методом ПЦР. Наиболее распространенными генотипами оказались G1P[8] (29,9%) и G9P[8] (21%). За исследуемый период произошли значительные изменения в распределении генотипа ротавируса. Распространенность G9P[8] резко снизилась с 40 до 8,1%, а распространенность G1P[8] увеличилась с 21,3 до 48,6%. Хотя в первые 2 года исследования не было обнаружено изолятов G3P[8], этот генотип был обнаружен в 18,5 и 13,5% образцов в 2015 и 2016 гг. соответственно [28].

Вакцинация против ротавирусной инфекции стала доступна в Турции с 2006 г., однако она не финансируется национальной системой здравоохранения, поэтому охват этими прививками детей не превышает 13–18%. При анализе 109 605 случаев острых кишечных инфекций у детей младше 5 лет за 2012–2018 гг. ротавирусная инфекция диагностирована у 14%. За этот период заболеваемость в указанной возрастной группе снизилась с 4,47 до 2,48 на 1000 детей. Госпитализированы были 31% пациентов, при этом заболеваемость среди тех, кто лечился в стационаре, снизилась с 1,9 до 0,45 на 1000 детей. Продолжительность пребывания в стационаре пациентов с ротавирусной инфекцией оказалась достоверно больше, чем при острой кишечной инфекции другой этиологии — $2,47 \pm 1,15$ сут против $1,59 \pm 1,17$ сут ($p < 0,001$). Эффективность же вакцинации против любого случая ротавирусной инфекции составила 75,1% [29].

В Израиле число случаев ротавирусной инфекции у детей раннего возраста в довакцинальный период (2007–2009 гг.) было на уровне 11,71 на 1000 посещений отделения неотложной помощи медицинского центра «Бнай Цион», а после внедрения плановой иммунизации (2012–2019 гг.) сократилось до 4,18 на 1000 посещений. При этом статистически значимых различий между пациентами в эти промежутки времени по полу, частоте грудного вскармливания и заболеванию ротавирусной инфекцией сибса не наблюдалось, однако доля случаев обезвоживания от умеренной до тяжелой степени была выше у детей после вакцинации, чем до прививки [30].

Из африканских стран ротавирусная инфекция регистрируется в Эфиопии у 23% детей младше 5 лет с острой кишечной инфекцией. Преобладают генотипы G12P[8] (15,4%), G3P[6] (14,2%), G1P[8] (13,6%) и G3P[8] (12,9%). Кроме того, в 1% случаев выделяли необычный у людей, но широко распространенный у крупного рогатого скота генотип G8 [31].

Из 842 пациентов в Мозамбике ротавирусная инфекция встречалась у 42,7% в довакцинальный период со снижением до 12,2% в поствакцинальный период (среднее значение — 27,2%). Риск заражения был достоверно выше у детей первого года жизни по сравнению с детьми 2–5 лет ($p < 0,001$), а также

в семьях с 5 членами или более ($p = 0,029$), характер вскармливания при этом значения не имел [32].

В Танзании изучали ротавирусную инфекцию у привитых против нее детей в возрасте от 6 нед до 2 лет. За 2017–2018 гг. это заболевание в структуре острых кишечных инфекций занимало 24,6%. Средний возраст пациентов составил 1 год. Из выявленного 301 больного 3% получили 1 дозу вакцины и 97% — 2 дозы. Предикторами инфицирования были сухой сезон ($p < 0,001$), 3 детей и более в семье ($p = 0,043$) и рвота ($p = 0,045$) [33]. В другое исследование, проведенное танзанийскими учеными в г. Дар-эс-Саламе в 2018–2019 гг., были включены 314 пациентов с ротавирусной инфекцией в возрасте от 2 мес до 5 лет (средний возраст 1 год). Предикторами заболевания служили возраст матери 35–49 лет ($p = 0,05$), несоблюдение правил личной гигиены ($p = 0,000$) и невозможность использования качественной питьевой воды ($p = 0,02$) [34].

В 2015–2016 гг. в Малави при обследовании 196 домохозяйств, в которых проживали 705 человек, количество вторичных случаев ротавирусной инфекции оказалось высоким — 65%, при этом клинически проявлявшихся случаев было немного — всего 5%, бессимптомный вариант регистрировался у 28%. Инфицирование происходило преимущественно контактно-бытовым путем. Оценочная эффективность вакцины против этого заболевания составила 39% [35].

В г. Уагадугу (Буркина-Фасо) через 1 год после введения вакцинации и достижения охвата прививками против ротавирусной инфекции более 90% декретированного контингента за 2015 г. методом ПЦР это заболевание диагностировано у 14% из 146 детей младше 5 лет с тяжелым острым гастроэнтеритом среди госпитализированных в стационар. Проведенное секвенирование позволило установить наиболее распространенные генотипы возбудителя: G2P[4] (30%), G12P[6] (25%) и G12P[8] (20%). В половине случаев выделили полностью или частично гетеротипические штаммы [36].

Интересные данные получены нигерийскими учеными, которые обследовали в 2017–2018 гг. 269 внешне здоровых детей в возрасте до 15 лет. У 19,9% в образцах кала методом иммуноферментного анализа был обнаружен антиген ротавируса, чаще в холодный сухой сезон у мальчиков в возрасте 6–10 лет. При этом РНК возбудителя методом ПЦР не верифицировалась ни в одной из 50 проб с положительным результатом анализа на его антиген [37]. В Нигерии клинически проявлявшиеся формы ротавирусной инфекции встречались у 25,5% из 200 детей младше 5 лет, госпитализированных с острой диареей [38].

В целом же картина по ротавирусной инфекции в странах Африки, особенно к югу от Сахары, безрадостная, поскольку из 128 500 смертей от этого

заболевания среди детей младше 5 лет во всем мире в 2016 г на этот регион приходилось 104 733. При этом ротавирусная инфекция регистрировалась там у 258 млн пациентов раннего возраста, что составило 0,42 случая на 1 ребенка в год. По экспертным оценкам, вакцинация позволила предотвратить более 28 тыс. смертей от этого заболевания у детей младше 5 лет в 2016 г., а более широкое внедрение иммунизации снизило бы летальность на 20% [39].

Успехи вакцинации наглядно продемонстрированы в США, где при сравнении количества положительных проб на РНК ротавируса в довакцинальный (2000–2006 гг.) и поствакцинальный (2007–2018 гг.) периоды в национальном масштабе по данным CDC наблюдалось их снижение с 25,6 до 6,1%. При этом в поствакцинальный период сложилась двухгодичная картина с чередованием лет низкой и высокой активности ротавируса [40]. Кроме того, доказано, что с момента введения ротавирусных вакцин в США не было отмечено значительных сдвигов в генотипе возбудителя или образовании его мутантных штаммов [41].

В южноамериканском Эквадоре при обследовании 376 детей раннего возраста, проживающих в сельской местности, и наблюдении за ними в течение 29 мес с анализом 3430 проб кала после введения иммунопрофилактики ротавирусной инфекции установлено снижение на 82,9% количества положительных результатов в группе обследованных без диареи и на 46% в группе пациентов с диареей. Максимальное снижение количества положительных проб отмечалось у самых младших участников исследования [42].

Еще одна работа по изучению особенностей ротавирусной инфекции была проведена в 2003–2005 гг. в больнице им. Альберта Эйнштейна г. Сан-Паулу (Бразилия), где методами латекс-агглютинации и иммунохроматографического анализа в 3768 образцах кала от амбулаторных и стационарных пациентов раннего возраста определяли антигены данного возбудителя. В среднем антигены ротавируса обнаружи-

вались в 20% проб со следующим распределением: 19,8% в 2003 г., 21,7% в 2004 г. и 18,7% в 2005 г. Доля ротавирусной инфекции среди госпитализированных пациентов составила 26,1%, тогда как среди амбулаторных — 16,7%. Более 35% штаммов возбудителя выделено в зимний период. Преобладающий возраст больных — от 6 мес до 5 лет (67%) [43].

Эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в г. Окленде (Новая Зеландия), введенной с 2014 г., продемонстрирована в исследовании, в котором сравнивали количество госпитализаций по поводу этого заболевания в довакцинальный (2009–2013 гг.) и поствакцинальный (2015 г.) периоды среди детей младше 5 лет. Данный показатель уменьшился на 68% благодаря проведению профилактических прививок против этого заболевания; кроме того, на 17% снизилось количество госпитализаций по поводу острого инфекционного гастроэнтерита любой этиологии, а также в более старших возрастных группах, не подлежавших иммунизации [44].

Заключение

Таким образом, ротавирусная инфекция представляет актуальную проблему для здравоохранения всего мирового сообщества, в том числе Российской Федерации, благодаря повсеместной распространенности возбудителя, особенно в детской популяции. Генотипы ротавируса весьма разнообразны как во всем мире, так и внутри отдельных стран, а также имеют тенденцию к изменению с течением времени, в том числе под влиянием вакцинации. Тем не менее в настоящее время большинство циркулирующих штаммов ротавируса соответствуют тем, которые содержатся в вакцинах. Иммунопрофилактика ротавирусной инфекции остается единственным эффективным и безопасным методом, позволяющим существенно снизить заболеваемость ею, к широкому внедрению которого в национальные программы вакцинации призывает Всемирная организация здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Crawford S.E., Ramani S., Tate J.E., Parashar U.D., Svensson L., Hagbom M. et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17083. DOI: 10.1038/nrdp.2017.83
2. Gomez-Rial J., Sanchez-Batan S., Rivero-Calle I., Pardo-Seco J., Martinon-Martinez J.M., Salas A., Martinon-Torres F. Rotavirus infection beyond the gut. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 55–64. DOI: 10.2147/IDR.S186404
3. Dian Z., Sun Y., Zhang G., Xu Y., Fan X., Yang X. et al. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol* 2021; 47(5): 580–595. DOI: 10.1080/1040841X.2021.1907738
4. Ardura-Garcia C., Kreis C., Rakic M., Jaboyedoff M., Mallet M.C., Low N., Kuehni C.E. Rotavirus disease and health care utilisation among children under 5 years of age in highly developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021; 39(22): 2917–2928. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.04.039
5. Gower C.M., Stowe J., Andrews N.J., Dunning J., Ramsay M.E., Ladhani S.N. Sustained declines in age group-specific rotavirus infection and acute gastroenteritis in vaccinated and unvaccinated individuals during the 5 years since rotavirus vaccine introduction in England. *Clin Infect Dis* 2022; 74(3): 437–445. DOI: 10.1093/cid/ciab460
6. Olsson-Åkefeldt S., Rotzén-Östlund M., Hammas B., Eriksson M., Bennet R. All-cause gastroenteritis hospitalizations of children decreased after the introduction of rotavirus vaccine in Stockholm. *Infect Dis* 2022; 54(2): 120–127. DOI: 10.1080/23744235.2021.1982142
7. Perez-Ortin R., Santiso-Bellon C., Vila-Vicent S., Carmona-Vicente N., Rodriguez-Diaz J., Buesa J. Rotavirus symptomatic infection among unvaccinated and vaccinated children

- in Valencia, Spain. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1): 998. DOI: 10.1186/s12879-019-4550-x
8. Perez-Ortin R., Vila-Vicent S., Carmona-Vicente N., Santiso-Bellon C., Rodriguez-Diaz J., Buesa J. Histo-blood group antigens in children with symptomatic rotavirus infection. *Viruses* 2019; 11(4): 339. DOI: 10.3390/v11040339
 9. Stojkowska S., Kondova-Topuzovska I., Milenkovic Z., Bosilkovski M., Grozdanovski K., Cvetanovska M. et al. Prevalence of rotaviruses in the etiology of acute diarrhea in young children, clinical forms, extraintestinal manifestations and complications. *Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki* 2020; 41(3): 23–30. DOI: 10.2478/prilozi-2020-0042
 10. Подколзин А.Т., Фенске Е.Б., Абрамичева Н.Ю., Шупулин Г.А., Сагалова О.И., Мазепа В.Н. и др. Надзор за ротавирусной инфекцией по данным госпитализации в отдельных городах РФ за 2005–2007 гг. *Инфекционные болезни* 2008; 6(4): 28–31. [Podkolzin A.T., Fenske E.B., Abramychева N.Yu., Shipulin G.A., Sagalova O.I., Mazepa V.N. et al. Surveillance of rotavirus infection according to hospitalization data in selected cities of the Russian Federation for 2005–2007. *Infektsionnye bolezni* 2008; 6(4): 28–31. (in Russ.)]
 11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р. и др. Ротавирусная инфекция у детей — нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике. *Педиатрическая фармакология* 2017; 14(4): 248–257. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Vishnyova E.A., Fedoseyenko M.V., Selimzyanova L.R. et al. Rotavirus infection in children is an unsolved problem. Review of recommendations on vaccine prophylaxis. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2017; 14(4): 248–257. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v14i4.1756
 12. Мартынова Г.П., Южакова А.Г., Соловьева И.А., Третьяков А.П. Ротавирусная инфекция у детей в Красноярском крае: первые шаги к снижению заболеваемости. *Фарматека* 2016; 11: 45–50. [Martynova G.P., Yuzhakova A.G., Solovyeva I.A., Tret'yakov A.P. Rotavirus infection in children in the Krasnoyarsk region: the first steps towards reducing morbidity. *Farmateka* 2016; 11: 45–50. (in Russ.)]
 13. Денисюк Н.Б. Генетическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургском регионе в сезон 2016–2017 гг. *Детские инфекции* 2017; 16(4): 42–45. [Denisyuk N.B. Genetic characteristics of rotaviruses group A circulating in the Orenburg region in season 2016–2017. *Detskiye infektsii* 2017; 16(4): 42–45. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-4-42-45. (in Russ.)]
 14. Shen S., Ren S., Chen L. et al. Rotavirus infection in children <5 years of age in Suzhou, China, 2013–2019. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41(5): 375–380. DOI: 10.1097/INF.0000000000003463
 15. Dong S., Huang D., Wang Z., Zhang G., Zhang F., Sai L. Clinical and molecular epidemiological characterization of rotavirus infections in children under five years old in Shandong province, China. *Arch Virol* 2021; 166(9): 2479–2486. DOI: 10.1007/s00705-021-05161-4
 16. Yu W.-J., Chen S.-Y., Tsai C.-N., Chao H.-C., Kong M.-S., Chang Y.-J., Chiu C.-H. Long-term impact of suboptimal rotavirus vaccines on acute gastroenteritis in hospitalized children in Northern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2018; 117(8): 720–726. DOI: 10.1016/j.jfma.2017.09.009
 17. Li W., Zhu Y., Lou J., Chen J., Xie X., Mao J. Rotavirus and adenovirus infections in children during COVID-19 outbreak in Hangzhou, China. *Transl Pediatr* 2021; 10(9): 2281–2282. DOI: 10.21037/tp-21-150
 18. Dass S.M., Pattnaik S., Amulya K. A study on prevalence of rotavirus infection in children below 5 years with acute gastroenteritis. *Intern. J Commun Med Pub Health* 2018; 5(8): 3358–3361. DOI: 10.18203/2394-6040.ijcmph20183061
 19. Shetty R.S., Kamath V.G., Nayak D.M., Hegde A., Saluja T. Rotavirus associated acute gastroenteritis among under-five children admitted in two secondary care hospitals in southem Karnataka, India. *Clin Epidemiol Global Health* 2017; 5: 28–32. DOI: 10.1016/j.cegh.2016.06.002
 20. Ali S., Khan S., Khan S.N., Rauf M., Khan M.F., Majid A. et al. Molecular detection and prevalence of rotavirus with acute gastroenteritis among the children of rural and urban areas. *Braz J Biol* 2021; 83: e244365. DOI: 10.1590/1519-6984.244365
 21. Bhattarai V., Sharma S., Rijal K.R., Banjara M.R. Co-infection with campylobacter and rotavirus in less than 5 year old children with acute gastroenteritis in Nepal during 2017–2018. *BMC Pediatr* 2020; 20(1): 68. DOI: 10.1186/s12887-020-1966-9
 22. Dey S.K., Sharif N., Sarkar O.S., Sarkar M.K., Talukder A.A., Phan T., Ushijima H. Molecular epidemiology and surveillance of circulating rotavirus among children with gastroenteritis in Bangladesh during 2014–2019. *PLoS ONE* 2020; 15(11): e0242813. DOI: 10.1371/journal.pone.0242813
 23. Myat T.W., Thu H.M., Tate J.E., Burnett E., Cates J.E., Parashar U.D. et al. Rotavirus infection among children under five years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Myanmar during 2018–2020 — Multicentre surveillance before rotavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2021; 39(47): 6907–6912. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.10.014
 24. Wahyuni R.M., Utsumi T., Dinana Z., Yamani L.N., Juniastuti, Wuwuti I.S. et al. Prevalence and distribution of rotavirus genotypes among children with acute gastroenteritis in areas other than Java island, Indonesia, 2016–2018. *Front Microbiol* 2021; 12: 672837. DOI: 10.3389/fmicb.2021.672837
 25. Lestari F.B., Vongpunswad S., Wanlapakorn N., Poovorawan Y. Rotavirus infection in children in Southeast Asia 2008–2018: disease burden, genotype distribution, seasonality, and vaccination. *J Biomed Sci* 2020; 27(1): 66. DOI: 10.1186/s12929-020-00649-8
 26. Kawata K., Hikita T., Takanashi S., Hikita H., Ogita K., Okitsu S. et al. Diagnosis of acute gastroenteritis with immunochromatography and effectiveness of rotavirus vaccine in a Japanese clinic. *Access Microbiol* 2020; 2: 1–6. DOI: 10.1099/acmi.0.000085
 27. Habash S.H., Habeeb S.I. Rotavirus diarrhea in children under five in Basrah: hospital based study. *Pediatr Infect Dis* 2018; 3: 6. DOI: 10.21767/2573-0282.100062
 28. Gündeslioglu Ö.Ö., Kocabaş E., Haytoğlu Z., Dayar G.T., Çil M.K., Durmaz R. Rotavirus prevalence and genotype distribution in children with acute gastroenteritis in Adana province. *Mikrobiyol Bul* 2018; 52(2): 156–165. DOI: 10.5578/mb.66648
 29. Gönüllü E., Soysal A., Yıldız İ., Karaböcüoğlu M. Impact of self-financed rotavirus vaccination on acute gastroenteritis in young children in Turkey. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(2): 510–516. DOI: 10.1080/21645515.2020.1776043
 30. Zaitoon H., Hanna S., Bamberger E. Impact of rotavirus vaccine implementation on israeli children: a comparison between pre- and post-vaccination era. *World J Pediatr* 2022; 18(6): 417–425. DOI: 10.1007/s12519-022-00547-z
 31. Damtie D., Melku M., Tessema B., Vlasova A.N. Prevalence and genetic diversity of rotaviruses among under-five children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Viruses* 2020; 12(1): 62. DOI: 10.3390/v12010062
 32. Chissaque A., Cassocera M., Gasparinho C., Langa J.S., Bauhofer A.F.L., Chilaule J.J. et al. Rotavirus A infection in children under five years old with a double health problem: undernutrition and diarrhoea — a cross-sectional study in four provinces of Mozambique. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 18. DOI: 10.1186/s12879-020-05718-9
 33. Mahamba D., Hokororo A., Mashuda F., Msanga D.R., Bendera E.C., Kwiyelecha E.N. et al. Prevalence and factors associated with rotavirus infection among vaccinated children hospitalized for acute diarrhea in Mwanza city, Tanzania: a cross sectional study. *Open J Pediatr* 2020; 10: 392–403. DOI: 10.4236/ojped.2020.103040

34. Nalitoleta N., Kisenge R., Mkopi N.P., Manji K. Rotavirus diarrhoea among children aged <5 years in hospital setting in Dar Es Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr* 2021; 67(2): fmab035. DOI: 10.1093/tropej/fmab035
35. Bennett A., Pollock L., Bar-Zeev N., Lewnard J.A., Jere K.C., Lopman B. et al. Community transmission of rotavirus infection in a vaccinated population in Blantyre, Malawi: a prospective household cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(5): 731–740. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30597–1
36. Rönnelid Y., Bonkoungou I.J.O., Ouedraogo N., Barro N., Svensson L., Nordgren J. Norovirus and rotavirus in children hospitalized with diarrhoea after rotavirus vaccine introduction in Burkina Faso. *Epidemiol Infection* 2020; 148(e245): 1–9. DOI: 10.1017/S0950268820002320
37. Akinola M.T., Uba A., Umar A.F., Agbo E.B. Asymptomatic rotavirus infections among children in Maiduguri, Borno state, Northeast, Nigeria. *Ann Afr Med* 2020; 19(3):198–202. DOI: 10.4103/aam.aam_55_19
38. Alkali B.R., Daneji A.I., Magaji A.A., Bilbis L.S. Clinical symptoms of human rotavirus infection observed in children in Sokoto, Nigeria. *Advanc Virol* 2015; 890957: 6. DOI: 10.1155/2015/890957
39. Troeger C., Khalil I.A., Rao P.C., Cao S., Blacker B.F., Ahmed T. et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr* 2018; 172(10): 958–965. DOI: 10.1001/jama-pediatrics.2018.1960
40. Hallowell B.D., Parashar U.D., Curns A., DeGroot N.P., Tate J.E. Trends in the laboratory detection of rotavirus before and after implementation of routine rotavirus vaccination — United States, 2000–2018. *Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68(24): 539–543. DOI: 10.15585/mmwr.mm6824a2
41. Dennehy P.H. Treatment and prevention of rotavirus infection in children. *Curr Inf Dis Rep* 2013; 15: 242–250. DOI: 10.1007/s11908–013–0333–5
42. Kraay A.N.M., Ionides E.L., Lee G.O., Cevallos Trujillo W.F., Eisenberg J.N.S. Effect of childhood rotavirus vaccination on community rotavirus prevalence in rural Ecuador, 2008–2013. *Int J Epidemiol* 2020; 49(5): 1691–1701. DOI: 10.1093/ije/dyaa124
43. Carraro E., Perosa A.H.S., Siqueira I., Pasternak J., Dalla Vale Martino M. Rotavirus infection in children and adult patients attending in a tertiary Hospital of São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008; 12(1): 44–46. DOI: 10.1590/s1413–86702008000100010
44. McAuliffe G.N., Taylor S.L., Drinković D., Roberts S.A., Wilson E.M., Best E.J. Rotavirus infection in the Auckland region after the implementation of universal infant rotavirus vaccination: impact on hospitalizations and laboratory implications. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(1): e1–e5. DOI: 10.1097/INF.0000000000001706

Поступила: 16.02.24

Received on: 2024.02.16

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

Основы рациональной антибиотикотерапии в амбулаторной педиатрии

А.В. Гузикова¹, В.С. Мешков¹, А.Х. Исламгулов², С.А. Викторова², А.С. Савиева³,
А.З. Гейбуллаева⁴, В.Ю. Агабеков², Л.А. Валева², А.В. Базылова², Д.И. Сагитова²,
М.У. Насипов², А.А. Неганова⁵, Л.Д. Сайгафарова²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Fundamentals of rational antibiotic therapy in outpatient pediatrics

A.V. Guzikova¹, V.S. Meshkov¹, A.Kh. Islamgulov², S.A. Viktorova², A.S. Savieva³, A.Z. Geibullaeva⁴,
V.Yu. Agabekov², L.A. Valeeva², A.V. Bazylova², D.I. Sagitova², M.U. Nasipov², A.A. Neganova⁵,
L.D. Saigafarova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁵Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Антибиотики — одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов в амбулаторной педиатрической практике. До сих пор существуют разногласия относительно необходимости применения антибактериальной терапии и оптимальной схемы дозирования антибактериальных препаратов для многих инфекций, с которыми ежедневно сталкиваются педиатры. Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и ELibrary по ключевым словам «pediatric», «antibiotics», «antibiotic resistance», «outpatient pediatrics», «педиатрия», «антибиотики», «антибиотикорезистентность», «амбулаторная педиатрия». Последние исследования показывают, что неосложненные детские инфекционные заболевания у вакцинированных детей можно лечить более короткими курсами антибиотиков. Рациональное применение антибактериальных препаратов в амбулаторной педиатрической практике имеет огромное значение для снижения резистентности к ним. Поскольку первым этапом в выборе тактики лечения является установление этиологии заболевания, будущие исследования должны в большей степени сосредоточиться на выявлении потенциальных биомаркеров и диагностических тестов, позволяющих проводить экспресс-диагностику этиологии инфекционного заболевания, а также на оптимизации дозирования и продолжительности курсов антибиотикотерапии.

Ключевые слова: дети, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, амбулаторная педиатрия, внебольничная пневмония, тонзиллит, острый средний отит.

Для цитирования: Гузикова А.В., Мешков В.С., Исламгулов А.Х., Викторова С.А., Савиева А.С., Гейбуллаева А.З., Агабеков В.Ю., Валева Л.А., Базылова А.В., Сагитова Д.И., Насипов М.У., Неганова А.А., Сайгафарова Л.Д. Основы рациональной антибиотикотерапии в амбулаторной педиатрии. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(2): 42–49. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-42-49

Antibiotics are one of the most prescribed groups of drugs in outpatient pediatric practice. To date, there are still disagreements about the need for the use of antibiotics and the optimal dosage regimen for many infections that pediatricians face daily. The authors conducted a search for publications in the PubMed, Google Scholar and eLibrary by the following keywords: «pediatric», «antibiotics», «antibiotic resistance», «outpatient pediatrics» in English, and «педиатрия», «антибиотики», «антибиотикорезистентность», «амбулаторная педиатрия» in Russian. Recent studies show that uncomplicated childhood infectious diseases in vaccinated children can be treated with shorter courses of antibiotics. The rational use of antibiotics in outpatient pediatric practice is of great importance for reducing resistance to them. Since the first step in choosing treatment tactics is to establish the etiology of the disease, future research should focus more on identifying potential biomarkers and diagnostic tests that allow rapid diagnosis of the etiology of an infectious disease, as well as optimizing the dosage and duration of antibiotic therapy courses.

Key words: children, antibiotic therapy, antibiotic resistance, outpatient pediatrics, community-acquired pneumonia, tonsillitis, acute otitis media.

For citation: Guzikova A.V., Meshkov V.S., Islamgulov A.Kh., Viktorova S.A., Savieva A.S., Geibullaeva A.Z., Agabekov V.Yu., Valeeva L.A., Bazylova A.V., Sagitova D.I., Nasipov M.U., Neganova A.A., Saigafarova L.D. Fundamentals of rational antibiotic therapy in outpatient pediatrics. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69(2): 42–49 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-42-49

Антибиотики — одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов в амбулаторной педиатрической практике [1]. До сих пор существуют разногласия относительно необходимости применения антибиотиков и оптимальной схемы дозирования

для многих инфекций, с которыми ежедневно сталкиваются педиатры. Зачастую правильное использование антибиотиков играет ключевую роль в тактике лечения. Однако чрезмерное использование этих препаратов привело к росту антибио-

тикорезистентности, которая в настоящее время представляет собой одну из самых серьезных угроз для здравоохранения; особую роль в этом сыграла пандемия COVID-19 [2, 3]. По различным оценкам, в отсутствие мер, направленных на борьбу с необоснованным назначением антибиотиков, к 2050 г. антибиотикорезистентность может стать основной причиной смертности в мире [4]. Стоит отметить, что зачастую применение антибиотиков неоправдано. Характеристика ненадлежащего применения антибактериальных препаратов включает их использование в течение меньшего времени, чем указано, лечение состояний, отличных от бактериальной инфекции, а также неправильные методы введения и дозирования. С целью контроля применения антибактериальных препаратов у детей в амбулаторной практике разработаны программы рационального использования этих средств [5]. Исследование, проведенное в США, показало, что назначение курса антибиотиков примерно в 50% случаев было нецелесообразным [6]. Проект «Глобальное исследование устойчивости к противомикробным препаратам (GRAM)» провел первое известное долгосрочное

исследование для оценки глобального употребления антибиотиков, которое охватило 204 страны в период с 2000 по 2018 г. Согласно оценке среднесуточной дозы за этот период наблюдалось значительное увеличение глобального уровня употребления антибиотиков на 46% [7]. Это основополагающее исследование выявило значительные национальные и наднациональные различия в использовании антибиотиков в странах с низким и средним уровнем дохода, с самыми низкими уровнями в странах Африки к югу от Сахары и самыми высокими в Восточной Европе и Центральной Азии. Исследование также показало, что глобальный уровень употребления антибиотиков в 2018 г. составил 14,3 (95% интервал неопределенности 13,2–15,6) определенных суточных доз (DDD) на 1000 населения в день — 40,2 (37,2–43,7) млрд DDD, что на 46% больше по сравнению с 9,8 (9,2–10,5) DDD на 1000 человек в день в 2000 г. В Северной Африке, на Ближнем Востоке и в Южной Азии наблюдалось значительное увеличение употребления фторхинолонов и цефалоспоринов третьего поколения. Употребление карбапенема было самым высоким в регионе с высоким уровнем дохода, где оно увеличилось с 0,05 до 0,09 DDD на 1000 населения в день с 2000 по 2018 г.

В настоящем обзоре проведены анализ литературы, посвященной применению антибиотиков при наиболее распространенных заболеваниях, встречающихся в амбулаторной педиатрии, а также обсуждение ряда вопросов, затрагивающих преимущества и недостатки внутривенного и перорального введения антибиотиков, их дозировки и продолжительности терапии. Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Поиск проводили по следующим ключевым словам: «pediatric», «antibiotics», «antibiotic resistance», «outpatient pediatrics», «педиатрия», «антибиотики», «антибиотикорезистентность», «амбулаторная педиатрия».

Острый средний отит

Острый средний отит — воспалительный процесс, в который вовлекаются все три отдела среднего уха, проявляющийся болью, повышением температуры тела и снижением слуха [8]. Согласно проведенным исследованиям 20–70% респираторных инфекций у детей осложняется развитием острого среднего отита. Более 35% детей на первом году жизни переносят острый средний отит 1–2 раза, 7–8% детей — многократно, в возрасте до 3 лет более 65% детей переносят острый средний отит 1–2 раза, а 35% детей — многократно [8]. Несмотря на высокую распространенность этого заболевания, роль применения антибиотиков в его лечении остается спорной.

Возникновение среднего отита связано с воспалением верхних дыхательных путей, которое

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Гузикова Александра Васильевна — орл. Кубанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0004–2521–7617

e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Мешков Всеволод Сергеевич — асс. кафедры факультетской педиатрии Кубанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0001–6328–0076

350063 Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

Исламгулов Алмаз Ханифович — асс. кафедры поликлинической педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0346–8990;

Викторова Софья Андреевна — асс. кафедры поликлинической педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0007–3502–6875

Агабеков Владислав Юрьевич — студент Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0006–4496–5471

Базылова Алия Васильевна — орл. Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0006–5812–7743

Сагитова Диана Ирековна — орл. Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0002–6003–5646

Насипов Муслим Умарович — орл. Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0005–7770–5708

Сайтафарова Лиана Даларисовна — студент Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0001–8511–7632

Валеева Лина Азатовна — орл. Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0006–5985–9559

450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Савиева Аделия Семеновна — студент Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, ORCID: 0009–0007–0656–7365

1127006 Москва, ул. Делегатская, д. 20

Гейбуллаева Алина Завидовна — студент Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000–0001–8960–8466

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Неганова Алина Антоновна — студент Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, ORCID: 0000–0001–7203–9076

295007 Симферополь, просп. академика Вернадского, д. 4

вследствие небольшого анатомического пространства среднего уха приводит к созданию отрицательного давления в барабанной полости и экссудации [9]. Это делает среднее ухо идеальной средой для колонизации вирусами и бактериями. К наиболее распространенным вирусным патогенам относятся респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, вирусы гриппа, аденовирусы, метапневмовирус человека и пикорнавирусы, а к бактериальным — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [10].

Диагностика среднего отита у детей раннего возраста может быть затруднена, что обусловливается отсутствием специфических симптомов. Диагноз может быть установлен на основании типичных клинических проявлений при отоскопии — эритеме или взбухании барабанной перепонки [11]. Дальнейшие исследования обычно не показаны, если нет подозрений на альтернативный диагноз или осложнение [10].

Лечение среднего отита в основном симптоматическое и направлено на купирование болевого синдрома и облегчение состояния пациента [10]. Согласно актуальной версии клинических рекомендаций Минздрава России от 2021 г. в доперфоративном периоде проводится местная противовоспалительная и обезболивающая терапия [12]. Интратемпоральные (мастоидит) и интракраниальные (менингит, абсцесс мозга, тромбоз синусовидного синуса и отогенный сепсис) осложнения встречаются крайне редко, однако смертность при них довольно высокая, что обуславливает необходимость госпитализации пациентов и проведения интенсивной терапии [13]. Вопрос о роли антибиотиков в терапии среднего отита остается спорным: практика их назначения неодинакова, а рекомендации различаются в зависимости от конкретной страны [14–19].

Показано, что применение антибиотиков наиболее уместно у детей младше 2 лет с двусторонним острым средним отитом (вероятно, из-за незрелой иммунной системы и более коротких, широких, горизонтально расположенных и гибких слуховых труб, что повышает риск инфицирования) и у детей с гнойным острым средним отитом (повышен риск более тяжелого течения заболевания и развития осложнений) [10]. Многие руководства, включая разработанные Национальным институтом здравоохранения и повышения квалификации (NICE) и Американской академией педиатрии (ААП), рекомендуют наблюдение и проведение отсроченного курса антибиотикотерапии у большинства детей с острым средним отитом, рассматривая возможность немедленного назначения антибиотиков только при наличии гнойного среднего отита (оторея с видимым гноем в канале) или детям до 2 лет с двусторонним острым средним отитом [14, 18].

Если у ребенка или подростка наблюдаются признаки развития осложнений острого среднего отита, включая мастоидит или менингит, либо пациент входит в группу высокого риска (например, возраст до 6 мес, черепно-лицевые пороки развития, трисомия 21, иммунодефицитные состояния, кохлеарные имплантаты, несовершенный вакцинальный статус, злокачественные новообразования или он является реципиентом трансплантата), то антибиотикотерапия и госпитализация должны быть проведены незамедлительно [14, 18]. В российских клинических рекомендациях по лечению острого среднего отита выделяются следующие показания к назначению антибактериальной терапии: возраст до 2 лет, гнойная форма среднего отита, сохранение симптомов более 72 ч, рецидивирующее течение, сопутствующая патология, невозможность динамического наблюдения за пациентом [20].

При назначении антибиотиков амоксициллин признан препаратом выбора, что обусловлено его фармакокинетическими свойствами [20]. В случае аллергической реакции на пенициллин альтернативой могут быть азитромицин, кларитромицин или цефуроксим, а при перфорации барабанной перепонки используют офлоксацин [14, 18]. Длительность курса антибактериальной терапии должна составлять 5–7 дней. Улучшение состояния наступает в среднем через 2–3 дня [14]. Отсутствие реакции на антибиотики может свидетельствовать о неправильной диагностике заболевания, наличии резистентности, вирусной этиологии заболевания или развитии осложнений [20]. Кроме того, низкая эффективность антибиотиков может быть связана с несоблюдением клинических рекомендаций [21].

Приведенные данные и рекомендации свидетельствуют, что лечение острого среднего отита преимущественно симптоматическое. Существуют группы высокого риска, в которых применение курсов антибиотикотерапии наиболее оправдано, однако развитие клинически значимых осложнений происходит крайне редко как при лечении антибактериальными препаратами, так и без них [13, 16, 19]. Кроме того, существует мнение, что можно применять выжидательную тактику и отсроченный курс антибиотикотерапии [14, 18, 22]. Дозы амоксициллина, в том числе защищенного, не должны быть ниже 45 мг/кг/сут, а при риске бактериальной устойчивости — 80–100 мг/кг/сут [21].

Тонзиллит

Тонзиллит — заболевание, при котором ведущим симптомом служит боль в горле. В большинстве случаев тонзиллит имеет вирусную этиологию, однако может быть вызван и бактериальными агентами [23]. Боль в горле при тонзиллите часто возникает внезапно [24]. Лихорадка выше 38 °С, боль при глотании, отек миндалин с экссудатом

и болезненность при пальпации передних шейных лимфатических узлов могут указывать на бактериальную этиологию [24]. Наиболее распространенным возбудителем служит β -гемолитический стрептококк группы А, однако положительный результат мазка не означает инфицирования, поскольку 8% детей являются носителями этого стрептококка, что затрудняет выбор тактики лечения [23, 25]. Отдельные признаки и симптомы не могут однозначно указывать на бактериальную природу данного заболевания [24]. Важно учитывать, что в постпандемический период наблюдается изменение чувствительности к антибиотикам [3].

Отсутствие четких клинических симптомов и необходимость этиологической дифференциации тонзиллитов привела к созданию клинических оценочных шкал, таких как FeverPAIN, Centor и их модифицированной версии McIsaac, которые позволяют выявить пациентов с более высокой вероятностью инфицирования β -гемолитическим стрептококком группы А, способствуя ограничению объема обследований [26]. «Золотым стандартом» диагностики служит бактериологическое исследование отделяемого из зева, однако в определенных ситуациях возможно использование экспресс-тестов.

Крайне важным считается разумное использование антибиотиков для минимизации развития резистентности. В рекомендациях, как правило, указывается, что антибиотики не следует назначать при результатах оценочных шкал, указывающих на вероятную вирусную этиологию, а также при случайном обнаружении бактерионосительства у детей с бессимптомным течением заболевания [27]. Наиболее уместной антибиотикотерапия признана у пациентов, имеющих максимальное количество баллов по указанным шкалам [26]. Для этой группы пациентов австралийские клинические рекомендации предусматривают немедленное начало антибиотикотерапии с последующим подтверждением инфицированности β -гемолитическим стрептококком группы А посредством посева отделяемого из зева [28]. Американские рекомендации, напротив, требуют лабораторного подтверждения перед назначением курса антибиотикотерапии во всех случаях [29, 30]. Российские клинические руководства аналогично американским рекомендуют проводить антибиотикотерапию только в случае доказанной или высоковероятной подозреваемой стрептококковой инфекции [31]. Отсроченный курс антибиотикотерапии может быть полезным у пациентов с положительным тестом на β -гемолитический стрептококк группы А и в острой фазе заболевания, при которой дети с легким течением инфекции имеют высокие показатели по оценочным шкалам [27].

Такие группы препаратов, как пенициллины, макролиды и цефалоспорины, эффективны в тера-

пии инфекций, обусловленных β -гемолитическим стрептококком группы А [32]. Однако применение азитромицина при лечении COVID-19 в связи с его потенциальными иммуномодулирующими механизмами привело к росту макролидорезистентности β -гемолитического стрептококка группы А [3]. Антибиотикорезистентность β -гемолитического стрептококка распространяется и на антибиотики второй линии [33]. Феноксиметилпенициллин — один из наиболее предпочтительных антибактериальных препаратов ввиду отсутствия резистентности β -гемолитического стрептококка группы А [34], тогда как использование коамоксиклава не рекомендуется [35]. Применение курсов антибиотикотерапии длительностью 5–7 дней позволяет купировать симптомы и способствует предотвращению развития острой ревматической лихорадки, однако некоторые руководства, в том числе российские, рекомендуют придерживаться 10-дневного курса лечения с целью полного уничтожения β -гемолитического стрептококка группы А и минимизации риска развития осложнений [36, 37].

Имеющиеся данные свидетельствуют, что первым шагом в лечении тонзиллита должно быть установление этиологии и использование оценочных шкал с целью повышения выявляемости β -гемолитического стрептококка группы А. Несмотря на то что в большинстве случаев можно ограничиться симптоматической терапией, решение о назначении антибактериальной терапии должно быть рациональным и учитывать региональную распространенность осложнений, а также индивидуальные факторы риска. Назначение и продолжительность курса антибиотиков зависят от конкретных рекомендаций, однако во всем мире феноксиметилпенициллин остается препаратом выбора при инфицировании β -гемолитическим стрептококком группы А. При этом симптоматическое лечение проводится от 5 до 7 дней, а курс антибиотикотерапии составляет 10 дней.

Внебольничная пневмония

Актуальность изучения методов терапии пневмонии у детей крайне высока, что обусловлено значительным ее распространением у детей первого года жизни (2% детей до года и 0,5–0,6% среди детей первых 3 лет), тяжестью течения, хронизации процесса в бронхолегочной системе, а также высокой летальностью; пневмония — основная причина детской смертности (в мире в течение года умирают около 5 млн детей до пятилетнего возраста) [38]. Наиболее часто этиологическими факторами служат вирусы. Около 1/3 случаев вызваны такими бактериальными возбудителями, как *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Встречаются также атипичные формы, примером которых может служить *Mycoplasma pneumoniae* [39]. Несмотря на пре-

имущественно вирусную этиологию, традиционным методом лечения у детей остается длительный курс пероральных антибиотиков. В последние годы эта догма была подвергнута сомнению, а широкое применение антибактериальных препаратов в педиатрической практике стало предметом тщательного изучения.

Несмотря на то что в большинстве руководств даются рекомендации о применении 7–10-дневного курса антибиотикотерапии при пневмонии, показано, что 3-дневный курс лечения не уступал по эффективности более длительному 7-дневному курсу. Кроме того, более низкие дозировки амоксициллина не уступали по эффективности более высоким [40]. Единственным преимуществом более длительного курса лечения было уменьшение продолжительности кашля [40]. Аналогичные результаты воспроизведены в американском исследовании SCOUT-CAP и в канадском исследовании SAFER [41, 42]. Было высказано предположение, что при легком течении внебольничной пневмонии у детей роль антибактериальной терапии может быть незначительной [42].

Среди медицинских работников распространено мнение, что внутривенное введение антибиотиков превосходит по эффективности пероральное [43]. Несмотря на то что это утверждение уместно при таких состояниях, как сепсис, появляется все больше доказательств того, что пероральное применение антибиотиков с высокой биодоступностью (амоксициллин и клндамицин) одинаково эффективно при большинстве инфекций [44]. Что касается внебольничной пневмонии в педиатрической практике, то во множестве исследований, сравнивающих пероральное и внутривенное введения антибиотиков, не выявлено значимой разницы в исходах лечения [45, 46].

При наличии показаний к приему антибиотиков наиболее предпочтительным признается амоксициллин. При подозрении на атипичную флору (например, *Mycoplasma pneumoniae*) можно использовать макролиды в сочетании с бета-лактамами препаратами [47]. Согласно российским клиническим рекомендациям, как и большинству рекомендаций других стран, в большинстве случаев необходимо продолжать антибактериальную терапию при пневмонии в течение 7–10 дней с целью достижения оптимального эффекта терапии, однако приведенные выше исследования показывают, что подобные рекомендации неоправданно длительны [47]. У детей с неосложненной внебольничной пневмонией и нормальной иммунизацией предпочтение должно отдаваться коротким (3–5 дней) курсам с меньшей дозировкой. При принятии решений следует также учитывать постоянно меняющееся восприятие родителями антибиотикотерапии, подпитываемое социальными сетями, что может

быть причиной несоблюдения назначений специалиста и ведет к повышению частоты нежелательных побочных эффектов [48].

Необходимо отметить, что одним из ключевых симптомов большинства респираторных инфекций служит назальная обструкция, которая особенно тяжело протекает у детей первых 3 лет жизни. Терапия этого состояния в основном симптоматическая, однако наличие любых тяжелых осложнений, включая орбитальные и внутричерепные, а также острого среднего отита у детей до 2 лет, наличие признаков острого бактериального риносинусита и отсутствие эффекта от местного лечения в течение 2–5 дней служат показаниями к проведению системной антибиотикотерапии [49].

Заключение

Анализ литературы, посвященной применению антибиотиков при наиболее распространенных заболеваниях, встречающихся в амбулаторной педиатрии, таких как острый средний отит, тонзиллит и внебольничная пневмония, показал, что терапевтическая тактика при этих состояниях может незначительно различаться в зависимости от конкретной страны. Однако показания к назначению антибактериальной терапии едины. Так, при остром среднем отите антибиотики назначаются только в случае гнойного среднего отита или детям до 2 лет с двусторонним поражением, а также при развитии гнойных осложнений. Антибактериальная терапия тонзиллита должна проводиться только в случае доказанной или высоковероятной подозреваемой стрептококковой инфекции. Что касается выбора антибактериального препарата и длительности курса, при остром среднем отите амоксициллин служит препаратом выбора, курс лечения должен составлять 5–7 дней. При тонзиллите, вызванном β -гемолитическим стрептококком группы А, феноксиметилпенициллин остается препаратом выбора, курс антибиотикотерапии составляет 10 дней. При наличии показаний к приему антибиотиков при пневмонии наиболее предпочтительным остается амоксициллин, а при подозрении на атипичную флору можно использовать макролиды в сочетании с бета-лактамами препаратами. У детей с неосложненной внебольничной пневмонией и нормальной иммунизацией предпочтение должно отдаваться коротким (3–5 дней) курсам с меньшей дозировкой.

Таким образом, рациональное применение антибиотиков в амбулаторной педиатрической практике имеет огромное значение для снижения резистентности к ним. Пока не получены дополнительные данные о заболевании, врачи амбулаторий должны сосредоточиться на снижении частоты использования антибиотиков, тщательно анализируя каждую конкретную ситуацию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Хайрутдинова А.Г., Кулагина Л.Ю., Валиуллина И.Р. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов в педиатрии. *Практическая медицина* 2021; 19(4): 26–31. [Khairutdinova A.G., Kulagina L.Yu., Valiullina I.R. Clinical pharmacology of antibacterial drugs in pediatrics. *Prakticheskaya meditsina* 2021; 19(4): 26–31. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2021–4–26–31
2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатрическая фармакология* 2017; 14(5): 341–354. [Namatova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic Resistance in Modern World. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2017; 14(5): 341–354. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v14i5.1782
3. Кузнецов К.О., Тукбаева Л.Р., Казакова В.В., Мирзоева К.Р., Богомолова Е.А., Салахутдинова А.И. и др. Влияние COVID-19 на антибиотикорезистентность в педиатрической популяции. *Педиатрическая фармакология* 2022; 19(6): 503–513. [Kuznetsov K.O., Tukbaeva L.R., Kazakova V.V., Mirzoeva K.R., Bogomolova E.A., Salakhutdinova A.I. et al. The Role of COVID-19 in Antibiotic Resistance in Pediatric Population. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2022; 19(6): 503–513. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v19i6.2465
4. Tang K.W.K., Millar B.C., Moore J.E. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci* 2023; 80: 11387. DOI: 10.3389/bjbs.2023.11387
5. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В., Абеуова Б.А., Абидов А.М. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год. Справочник поликлинического врача 2017; 1: 6–53. [Yakovlev S.V., Rafalskij V.V., Sidorenko S.V., Spichak T.V., Abeuova B.A., Abidov A.M. et al. Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. *Eurasian Clinical guidelines*. 2016. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2017; 1: 6–53. (in Russ.)]
6. Brigadoi G., Rossin S., Visentin D., Barbieri E., Giaquinto C., Da Dalt L. et al. The impact of Antimicrobial Stewardship Programmes in paediatric emergency departments and primary care: a systematic review. *Ther Adv Infect Dis* 2023; 10: 20499361221141771. DOI: 10.1177/20499361221141771
7. Browne A.J., Chipeta M.G., Haines-Woodhouse G., Kumaran E.P.A., Hamadani B.H.K., Zarea S. et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health* 2021; 5(12): 893–904. DOI: 10.1016/S2542–5196(21)00280–1
8. Данилов А.И., Данилова Е.М. Острый средний отит в педиатрической практике. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2019; 18(4): 186–190. [Danilov A.I., Danilova E.M. Acute otitis media in pediatric practice. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii* 2019; 18(4): 186–190. (in Russ.)]
9. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2021; 66(4): 32–38. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in children: the main causes. Part I. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2021; 66(4): 32–38. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–32–38
10. Venekamp R.P., Sanders S.L., Glasziou P.P., Del Mar C.B., Rovers M.M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(6): CD000219. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub4
11. Леднева В.С., Разуваева Ю.Ю., Онекиенко А.Е. Актуальность отоскопии в работе врача-педиатра. *Эпомен: медицинские науки* 2022; 3: 47–54. [Ledneva V.S., Razuvaeva Yu.Yu., Onikienko A.E. The relevance of otoscopy in the work of a pediatrician. *Epomen: meditsinskie nauki* 2022; 3: 47–54. (in Russ.)]
12. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Острый средний отит. Клинические рекомендации. 2021. [National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Acute otitis media. Clinical guidelines. 2021 (in Russ.)] URL: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinicalrecomendations/2022/Отит%20средний%20острый.pdf>
13. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Сидорина О.Г. Осложнения острого среднего отита. *Лечебное дело* 2007; 4: 3–9. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Turovsky A.B., Sidorina O.G. Complications of acute otitis media. *Lechebnoe delo* 2007; 4: 3–9. (in Russ.)]
14. Overview|Otitis Media (Acute): Antimicrobial Prescribing|Guidance|NICE. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91> / Ссылка активна на 6.02.2024.
15. Усенко Д.В. Рациональная терапия острого среднего отита у детей с позиции доказательной медицины. *РМЖ. Мать и дитя* 2022; 5(3): 237–243. [Usenko D.V. Rational therapy of acute otitis media in children from the position of evidence-based medicine. *breast cancer. RMZh. Mat' i ditya* 2022; 5(3): 237–243. (in Russ.)] DOI: 10.32364/2618–8430–2022–5–3–237–243
16. Suzuki H.G., Dewez J.E., Nijman R.G., Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open*. 2020; 10(5): e035343. DOI: 10.1136/bmjopen-2019–035343
17. Csonka P., Palmu S., Heikkilä P., Huhtala H., Korppi M. Outpatient Antibiotic Prescribing for 357, 390 Children With Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41(12): 947–952. DOI: 10.1097/INF.0000000000003693
18. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., Ganiats T.G., Hoberman A., Jackson M.A. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131(3): 964–999. DOI: 10.1542/peds.2012–3488
19. Blanco M.V., Hamdy R.F., Liu C.M., Jones H., Montalbano A., Nedved A. Antibiotic Prescribing Patterns for Pediatric Urgent Care Clinicians. *Pediatr Emerg Care* 2022; 38(9): 1538–1540. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002809
20. Frost H.M., Bizune D., Gerber J.S., Hersh A.L., Hicks L.A., Tsay S.V. Amoxicillin Versus Other Antibiotic Agents for the Treatment of Acute Otitis Media in Children. *J Pediatr* 2022; 251: 98–104. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.053
21. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., Чащина И.Л., Хохлова Т.А., Гадлия Д.Д. и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология* 2016; 13(5): 425–430. [Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Polyakova A.S., Chashchina I.L., Khokhlova T.A., Gadliya D.D. et al. Amoxicillin, the Main Drug for Treating Community-Acquired Pneumonia and Otitis Media, Recommended but Often Not Followed. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 13(5): 425–430. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636
22. Nedved A., Lee B.R., Hamner M., Wirtz A., Burns A., El Feghaly R.E. Impact of an antibiotic stewardship program on antibiotic choice, dosing, and duration in pediatric urgent cares. *Am J Infect Control* 2023; 51(5): 520–526. DOI: 10.1016/j.ajic.2022.07.027
23. Пайганова Н.Э. Современные тенденции в лечении острого тонзиллофарингита у детей (обзор клинического исследования). *Педиатрия. Consilium Medicum* 2019; 3: 87–91. [Paiganova N.E. Current trends in the treatment for acute tonsillopharyngitis in children (review of a clinical study).

- Pediatrics. Consilium Medicum 2019; 3: 87–91. (in Russ.)] DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190634
24. Tonsillitis—Symptoms, Diagnosis and Treatment [BMJ Best Practice US. Available online: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/598> / Ссылка активна на 6.02.2024.
 25. Гирина А.А., Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Леписева И.В., Заплатников А.Л. Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания: принципы стартовой этиотропной терапии (согласованная позиция педиатров и оториноларингологов). Лечащий Врач 2022; 1 (25): 30–34. [Karpova E.P., Tulunov D.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikov A.L. Acute bacterial infections of the upper respiratory tract: principles of starting etiotropic therapy (agreed position of pediatricians and otorhinolaryngologists). Lechashchii Vrach 2022; 1(25): 30–34. (in Russ.)] DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.005
 26. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Куликова Е.В. Острый тонзиллит в практике врача-педиатра. Медицинский совет 2019; 2: 113–119. [Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Kulikova E.V. Acute tonsillitis in a pediatrician's practice. Meditsinskii sovet 2019; 2: 113–119. (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079–701X-2019–2–113–119
 27. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P. et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect 2012; 18(1):1–28. DOI: 10.1111/j.1469–0691.2012.03766.x
 28. Ralph A.P., Noonan S., Wade V., Currie B.J. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Med J Aust 2021; 214(5): 220–227. DOI: 10.5694/mja2.50851
 29. Cohen J.F., Bertille N., Cohen R., Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7(7): CD010502. DOI: 10.1002/14651858.CD010502.pub2
 30. Wi D., Choi S.H. Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. Children (Basel) 2021; 8(7): 599. DOI: 10.3390/children8070599
 31. Андреева И.В., Артемова И.В., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации — тонзиллит и фарингит у детей 2021. [Andreeva I.V., Artemova I.V., Bakradze M.D., Baranov A.A., Vishneva E.A., Kozlov R.S. et al. Clinical guidelines — tonsillitis and pharyngitis in children 2021. (in Russ.)] https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Tonзиллит%20дети%20СПП_2020_4.08.2020.pdf / Ссылка активна на 19.02.2024.
 32. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение и профилактика. Клиническое руководство. М.: Мед КомПро. 2020; 348. [Acute respiratory tract infections in children Diagnosis, treatment and prevention. Clinical Guide. Moscow: Med KomPro. 2020; 348. (in Russ.)]
 33. Tadesse M., Hailu Y., Biset S., Ferede G., Gelaw B. Prevalence, Antibiotic Susceptibility Profile and Associated Factors of Group A Streptococcal pharyngitis Among Pediatric Patients with Acute Pharyngitis in Gondar, Northwest Ethiopia. Infect Drug Resist 2023; 16: 1637–1648. DOI: 10.2147/IDR.S402292
 34. Mustafa Z., Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. Front Cell Infect Microbiol 2020; 10: 563627. DOI: 10.3389/fcimb.2020.563627
 35. Brook I. Treatment Challenges of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngo-Tonsillitis. Int Arch Otorhinolaryngol 2017; 21(3): 286–296. DOI: 10.1055/s-0036–1584294
 36. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A., Milner R.A., Pusic M.V., Al Othman M.A. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. Cochrane Database Syst Rev 2012; 8: CD004872. DOI: 10.1002/14651858.CD004872.pub3
 37. Галкина Л.А. Современные подходы к лечению острого гнойного тонзиллита у детей. Детская оториноларингология 2019; 3: 24–28. [Galkina L.A. Modern approaches to the treatment of acute purulent tonsillitis in children. Detskaya otorinolaringologiya 2019; 3: 24–28. (in Russ.)]
 38. Шавазы Н.М., Рустамов М.Р., Ибрагимова М.Ф., Закирова Б.И., Лим М.В. Ступенчатая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей. Достижения науки и образования 2020; 10(64): 75–77. [Shavazi N.M., Rustamov M.R., Ibragimova M.F., Zakirova B.I., Lim M.V. Step-by-step antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. Dostizheniya nauki i obrazovaniya 2020; 10(64): 75–77. (in Russ.)]
 39. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локишина Э.Э. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. ПМЖ. Мать и дитя 2021; 4(1): 70–76. [Zaitseva S.V., Zaitseva O.V., Lokshina E.E. Features of diagnosis and antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic. breast cancer. RMZh. Mat' i ditya 2021; 4(1): 70–76. (in Russ.)]
 40. Bielicki J. A., Stöhr W., Barratt S., Dunn D., Naufal N., Roland D. et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 326(17): 1713–1724. DOI: 10.1001/jama.2021.17843
 41. Williams D. J., Creech C. B., Walter E. B., Martin J. M., Gerber J. S., Newland J. G. et al. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2022; 176(3): 253–261. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.5547
 42. Pernica J. M., Harman S., Kam A. J., Carciumaru R., Vanniyasingam T., Crawford T. et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2021; 175(5): 475–482. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735
 43. Little P., Francis N. A., Stuart B., O'Reilly G., Thompson N., Becque T. et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (AR-TIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021; 398(10309): 1417–1426. DOI: 10.1016/S0140–6736(21)01431–8
 44. Li H.K., Agweyu A., English M., Bejon P. An unsupported preference for intravenous antibiotics. PLoS Med 2015; 12(5): e1001825. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001825
 45. Hazir T., Fox L. M., Nisar Y. B., Fox M. P., Ashraf Y. P., MacLeod W. B. et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. Lancet 2008; 371(9606): 49–56. DOI: 10.1016/S0140–6736(08)60071–9
 46. Agweyu A., Gathara D., Oliwa J., Muinga N., Edwards T., Allen E. et al. Oral amoxicillin versus benzyl penicillin for severe pneumonia among kenyan children: a pragmatic randomized controlled noninferiority trial. Clin Infect Dis. 2015; 60(8): 1216–1224. DOI: 10.1093/cid/ciu1166
 47. Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнёва Е.А. и др. Современные подходы к ведению детей с внебольничной пневмонией. Педиатрическая фармакология 2023; 20(1): 17–41. [Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Bakradze M.D., Vishneva E.A. et al. Modern approaches at the management of children with community-acquired pneumonia. Peditricheskaya farmakologiya 2023; 20(1): 17–41. (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v20i1.2534

48. Shamim M. A., Padhi B. K., Satapathy P., Siddiq A., Man-na S., Aggarwal A. K. *et al.* Parents' expectation of antibiotic prescriptions for respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Infect Dis* 2023; 10: 20499361231169429. DOI: 10.1177/20499361231169429
49. Геппе Н.А., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Заплатников А.Л. и др. Резолюция кон-

сенсуса по назальной обструкции у детей от 0 до 3 лет. *Вопросы практической педиатрии* 2023; 18(1): 144–152. [Geppe N.A., Karpova E.P., Tulupov D.A., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Zaplatnikov A.L. *et al.* Consensus resolution on nasal obstruction in children 0 to 3 years of age. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2023; 18(1): 144–152. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2023–1–144–152

Поступила: 10.10.23

Received on: 2023.10.10

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.

Популяционные частоты гипоспадии по данным мониторинга врожденных пороков развития в регионах Российской Федерации

Н.С. Демикова^{1,2}, М.А. Подольная¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Population prevalence of hypospadias according to monitoring of congenital malformations in the regions of the Russian Federation

N.S. Demikova^{1,2}, M.A. Podolnaya¹

¹Veltischev Research and clinical Institute for pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Гипоспадия — распространенный врожденный порок развития, распространенность которого широко варьируют в разных странах и разных географических регионах, что определяет необходимость получения собственных оценок частоты развития порока. Кроме того, в ряде исследований отмечается тенденция к росту частоте гипоспадии.

Цель исследования. Оценка частоты развития гипоспадии и ее динамики в регионах Российской Федерации за период 2011–2021 гг.

Материалы и методы. В исследование включены 22 региона РФ. Исследуемая выборка включала случаи гипоспадии среди живорожденных, мертворожденных и плодов. Число случаев гипоспадии равно 7071, общее число рождений за исследуемый период — 4 677 892. Для обработки полученных данных использована программа IBM SPSS Statistics 21. Для оценки частоты и факторов риска возникновения гипоспадии применена пуассоновская регрессия.

Результаты. Общая по всем регионам частота развития гипоспадии составила 15,12 случая на 10 тыс. рождений. Частота развития всех случаев гипоспадии по регионам колебалась от 2,12 до 34,76 на 10 тыс. рождений. Не выявлено статистически значимых временных трендов в изменении частоты развития порока за исследуемый период. Среди всех случаев гипоспадии большинство представлено гипоспадией головки полового члена (Q54.0) — 5666 случаев, или 80,13%. В 99,41% случаев гипоспадия встретилась у живорожденных детей. Частота развития гипоспадии у детей повышалась с возрастом матери (старше 35 лет).

Обсуждение. Впервые на основании данных мониторинга врожденных пороков развития получены оценки популяционной частоты развития гипоспадии. Поскольку гипоспадия относится к частым порокам, можно предполагать, что в регионах РФ с низкими частотами гипоспадии скорее всего имеется недоучет порока. Частота развития порока во времени оставалась стабильной, хотя во многих исследованиях обнаружен рост этого показателя. Для уточнения эпидемиологических характеристик гипоспадии необходимо продолжение исследований.

Ключевые слова: дети, гипоспадия, популяционная частота, врожденный порок развития, эпидемиология.

Для цитирования: Демикова Н.С., Подольная М.А. Популяционные частоты гипоспадии по данным мониторинга врожденных пороков развития в регионах Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(2): 50–55. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-50-55

Hypospadias is a common congenital malformation, and its incidence varies widely between countries and geographic regions, making it necessary to obtain proprietary frequency estimates. In addition, a number of studies have noted a trend toward increased hypospadias.

Purpose. The study aims at assessing the incidence and dynamics of hypospadias in the regions of the Russian Federation for the period 2011–2021.

Material and methods. The study included 22 regions of the Russian Federation. The study sample included cases of hypospadias among live births, stillbirths, and fetuses. The number of cases of hypospadias is 7071, the total number of births during the study period is 4,677,892. IBM SPSS Statistics 21 was used to process the research materials. Poisson regression was used to assess the incidence and risk factors for hypospadias.

Results. The overall incidence of hypospadias in all regions was 15.12 cases per 10,000 births. The incidence of all cases of hypospadias by region ranged from 2.12 to 34.76 per 10,000 births. There were no significant trends in changes in the frequency of the defect during the study period. Among all cases of hypospadias, the majority is represented by hypospadias of the glans penis (Q54.0) — 5666 cases or 80.13%. In 99.41% of cases, hypospadias occurred in live-born children. The incidence of hypospadias in children increased with maternal age (over 35 years).

Discussion. For the first time, estimates of the incidence of hypospadias have been obtained based on monitoring data for congenital malformations. Since hypospadias is a common defect, it can be assumed that in regions of the Russian Federation with low frequencies of hypospadias, the defect is most likely underreported. The incidence of the defect has remained stable over time, although many studies have found an increase in the incidence of hypospadias. Continued research is needed to clarify the epidemiological characteristics of hypospadias.

Key words: children, hypospadias, population frequency, congenital malformation, epidemiology.

For citation: Demikova N.S., Podolnaya M.A. Population frequencies of hypospadias according to monitoring of congenital malformations in the regions of the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(2): 50–55 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-50-55

Кодним из частых врожденных пороков развития относится гипоспадия. Этот порок характеризуется смещением отверстия мочеиспускательного канала (уретры) с головки на вентральную поверхность полового члена. Выделяют несколько форм гипоспадии в зависимости от расположения отверстия уретры. Отверстие мочеиспускательного канала может быть смещено от центра головки полового члена (головчатая форма гипоспадии), может находиться на теле полового члена (стволовая гипоспадия) либо на мошонке (мошоночная форма) или в промежности (промежностная форма гипоспадии). При гипоспадии половой член может быть недоразвитым и искривленным, в некоторых случаях приросшим к мошонке. В соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра все формы гипоспадии находятся в группе с кодом Q54, включая Q54.0 (гипоспадия головки полового члена), Q54.1 (гипоспадия полового члена), Q54.2 (гипоспадия члено-мошоночная), Q54.3 (гипоспадия промежностная), Q54.4 (врожденное искривление полового члена), Q54.8 (другая гипоспадия), Q54.9 (гипоспадия неуточненная). Гипоспадия может встречаться как изолированный порок, так и в сочетании с другими аномалиями развития. Большинству пациентов с гипоспадией требуется хирургическая коррекция дефекта.

Причины гипоспадии остаются до сих пор до конца неясными. В изолированных случаях гипоспадии предполагается мультифакториальная этиология, при которой в происхождении порока могут участвовать как генетические, так и средовые факторы [1]. В некоторых работах проводились исследования по воздействию окружающей среды и материнских факторов. Показано, что такие факторы, как артериальная гипертензия, преэклампсия, прием матерью во время беременности гормонального препарата диэтилstilбестрола повышают риск развития гипоспадии у ребенка [2]. Спорной остается связь гипоспадии с возрастом матери, воздействием других гормональных препаратов.

Хотя практически во всех исследованиях гипоспадия относится к частым порокам, оценки частоты развития порока различаются в разных географических регионах мира. По данным разных исследований, частота развития гипоспадии колеблется в широ-

ких пределах от 2 до 46,8 случая на 10 тыс. рождений [3, 4]. В нашей стране эпидемиологические исследования гипоспадии не проводились, и имеются только публикации с данными по эпидемиологии гипоспадии на основе зарубежных источников литературы [5, 6].

Противоречивые сведения имеются и относительно временной динамики частоты порока. В одних исследованиях сообщалось о росте частоты гипоспадии, тогда как в других работах — о стабильной частоте развития гипоспадии или даже ее снижении [7–11].

Различия по частоте и во временных трендах могут быть объяснены различными генетическими, а также экологическими факторами риска, которые различаются в разных географических регионах и влияние которых со временем увеличивается или уменьшается на региональном уровне. Другим объяснением могут быть методологические различия между проводимыми исследованиями, касающиеся различий в определении порока, включений разных форм гипоспадии в исследование, особенностей ведения регистров врожденных пороков развития.

В связи с изложенным основной целью настоящего исследования была оценка региональных частот и динамики частоты развития гипоспадии по данным мониторинга врожденных пороков развития, проводимого в регионах РФ.

Характеристика детей и методы исследования

В анализ были взяты данные 22 регионов РФ: Брянская область, Кабардино-Балкарская республика, Калужская область, Кировская область, Красноярский край, Курская область, Липецкая область, Московская область, Омская область, Оренбургская область, Республика Саха (Якутия), РСО-Алания, Рязанская область, Самарская область, Саратовская область, Свердловская область, Смоленская область, Тамбовская область, Тульская область, Удмуртская Республика, ХМАО (Тюменская область), Чувашская республика.

В исследование включены данные за период 2011–2021 гг., учитывались случаи с кодами Q54.0 (гипоспадия головки полового члена), Q54.1 (гипоспадия полового члена), Q54.2 (гипоспадия члено-мошоночная), Q54.3 (гипоспадия промежностная), Q54.8 (другая гипоспадия), Q54.9 (гипоспадия неуточненная) за исключением Q54.4 (врожденное искривление полового члена). Включены все случаи гипоспадии среди живорожденных, мертворожденных и плодов. Всего в базах данных анализируемых регионов за 2011–2021 гг. зарегистрировано 7071 случай гипоспадии. Общее число рождений в анализируемых территориях за исследуемый период составило 4 677 892.

Общая частота порока определялась как число случаев порока среди живорожденных, мертворожденных и элиминированных плодов в расчете на 10 тыс. рождений. Мы рассчитывали частоту гипоспадии для каждого года и региона.

© Демикова Н.С., Подольная М.А., 2024

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., доц., гл. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии последилового образования, ORCID: 0000–0003–0623–0301 e-mail: ns_d@rambler.ru

Подольная Марина Аркадьевна — ст. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–0261–8181 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Для обработки материалов исследований использовали программу IBM SPSS Statistics 21. Для оценки частоты и факторов риска возникновения гипоспадии была использована пуассоновская регрессия.

Результаты

Данные по числу и частоте зарегистрированных случаев гипоспадии за период с 2011 по 2021 г. суммарно по всем регионам представлены в табл. 1 и на рисунке.

Как следует из полученных данных, частота развития гипоспадии в регионах Российской Федерации в течение периода наблюдений остается в целом

стабильной, составляя 15,12 случая на 10 тыс. рождений. Среди всех случаев гипоспадии (7071) большинство представлено гипоспадией головки полового члена (Q54.0) — 5666 случаев, или 80,13% (табл. 2).

Частота всех случаев гипоспадии по регионам колеблется в широких пределах от 2,12 (Тамбовская область) до 34,76 (РСО—Алания) на 10 тыс. (табл. 3). Среди всех случаев порока абсолютное большинство случаев выявляется у живорожденных детей (99,41%), мертворожденные с гипоспадией составили 0,17% и элиминированные плоды — 0,42%. Таким образом, частота гипоспадии у живорожденных по всем регионам составила 15,05 на 10 тыс.

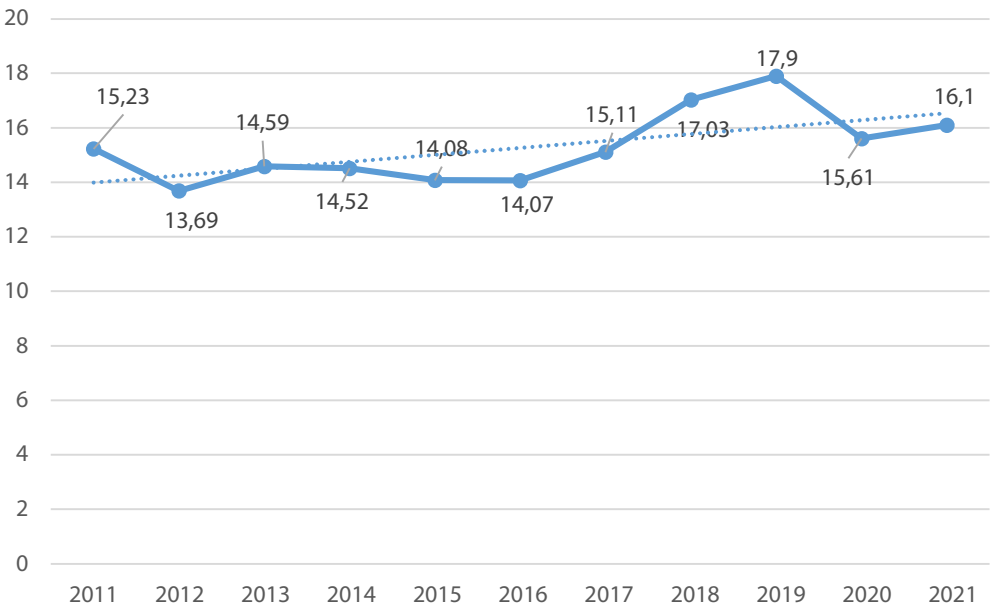


Рисунок. Динамика частоты развития гипоспадии в регионах Российской Федерации за 2011–2021 гг.
Figur. Dynamics of the hypospadias frequency in the regions of the Russian Federation for 2011–2021.

Таблица 1. Число и частота гипоспадии с 2011 по 2021 гг.
Table 1. Number and frequency of hypospadias for 2011–2021

Год	Число случаев гипоспадии	Число рождений	Частота на 10 тыс.	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
2011	563	369 676	15,23	14,00	16,57
2012	641	468 095	13,69	12,65	14,82
2013	758	519 557	14,59	13,57	15,69
2014	728	501 320	14,52	13,49	15,64
2015	682	484 398	14,08	13,04	15,20
2016	712	506 154	14,07	13,05	15,16
2017	625	413 577	15,11	13,95	16,37
2018	662	388 778	17,03	15,76	18,40
2019	638	356 333	17,90	16,54	19,38
2020	527	337 692	15,61	14,31	17,02
2021	535	3 32 312	16,10	14,77	17,55
ВСЕГО	7071	4 677 892	15,12	14,76	15,48

Большинство случаев гипоспадии были изолированными и составили 92,0%. В остальных случаях гипоспадия сочеталась с другими пороками развития (табл. 4). По полученным данным, чаще всего гипоспадия сочетается с врожденными пороками сердца.

По данным нашего исследования, частота развития гипоспадии зависит от возраста матери: более высокая частота порока выявлялась в группе детей матерей старше 35 лет (табл. 5).

Обсуждение

До настоящего времени данные о распространенности гипоспадии остаются малочисленными. В отечественной литературе данные по популяционной частоте гипоспадии отсутствуют. На основании мониторинга врожденных пороков развития впервые получены оценки популяционных частот гипоспа-

Таблица 2. Распределение всех случаев гипоспадии по отдельным клиническим формам

Table 2. Distribution of hypospadias according to different clinical forms

Форма гипоспадии (код МКБ10)	Абс. число	%
Гипоспадия головки полового члена (Q54.0)	5666	80,13
Гипоспадия полового члена (Q54.1)	877	12,40
Гипоспадия члено-мошоночная (Q54.2)	235	3,32
Гипоспадия промежностная (Q54.3)	27	0,38
Гипоспадия другая (Q54.8)	65	0,92
Гипоспадия неуточненная (Q54.9)	201	2,84
Всего	7071	100,00

Таблица 3. Число и частота гипоспадии (суммарно для всей группы Q54) в регионах РФ за 2011–2021 гг. (на 10 тыс. рождений)
Table 3. Number and frequency of hypospadias (total for Q54) in the regions of the Russian Federation for 2011–2021 (per 10,000 births)

Регион	Число случаев гипоспадии					Без учета плодов			С учетом плодов		
	ж/р	м/р	плоды	всего	число рождений	частота	нижняя граница ДИ	верхняя граница ДИ	частота	нижняя граница ДИ	верхняя граница ДИ
Брянская область	154	0	0	154	107572	14,32	12,19	16,81	14,32	12,19	16,81
КБР	220	1	0	221	97207	22,73	19,88	26,00	22,73	19,88	26,00
Калужская область	145	0	1	146	112527	12,89	10,92	15,21	12,97	11,00	15,31
Кировская область	136	0	0	136	144445	9,42	7,93	11,17	9,42	7,93	11,17
Красноярский край	1040	0	5	1045	396176	26,25	24,67	27,93	26,38	24,80	28,06
Курская область	77	0	0	77	124079	6,21	4,94	7,79	6,21	4,94	7,79
Липецкая область	212	1	0	213	127695	16,68	14,55	19,13	16,68	14,55	19,13
Московская область	974	3	2	979	729519	13,39	12,56	14,28	13,42	12,59	14,30
Омская область	191	0	1	192	176740	10,81	9,35	12,49	10,86	9,41	12,55
Оренбургская область	267	0	1	268	271140	9,85	8,71	11,13	9,88	8,75	11,17
Республика Саха (Якутия)	92	0	3	95	132251	6,96	5,65	8,57	7,18	5,85	8,82
РСО–Алания	373	0	0	373	107314	34,76	31,35	38,54	34,76	31,35	38,54
Рязанская область	56	0	1	57	118837	4,71	3,61	6,15	4,80	3,68	6,25
Самарская область	582	1	5	588	316492	18,42	16,96	20,01	18,58	17,11	20,17
Саратовская область	185	0	0	185	272497	6,79	5,86	7,86	6,79	5,86	7,86
Свердловская область	1270	5	7	1282	596993	21,36	20,19	22,59	21,47	20,31	22,71
Смоленская область	91	0	0	91	86848	10,48	8,50	12,92	10,48	8,50	12,92
Тамбовская область	19	0	0	19	89761	2,12	1,34	3,34	2,12	1,34	3,34
Тульская область	266	0	1	267	147002	18,09	16,01	20,45	18,16	16,07	20,52
Удмуртская Республика	342	1	1	344	212793	16,12	14,47	17,95	16,17	14,52	18,00
ХМАО (Тюменская область)	245	0	1	246	212082	11,55	10,17	13,12	11,60	10,21	13,17
Чувашская Республика	92	0	1	93	97922	9,40	7,63	11,57	9,50	7,72	11,68
Всего	7029	12	30	7071	4677892	15,05	14,70	15,41	15,12	14,76	15,48

дии в Российской Федерации. Частота гипоспадии по регионам РФ составила 15,12 случая на 10 тыс. рождений, эта оценка включает случаи порока среди живорожденных, мертворожденных и плодов. Частота гипоспадии без учета плодов составила 15,05 на 10 тыс. Такая маленькая разница между этими частотами указывает на то, что лишь малая доля случаев гипоспадии прерывается, и эти случаи связаны с наличием у плода других тяжелых пороков развития, которые и служат причиной прерывания беременности. Разброс частот между регионами значителен и колеблется от 2,12 до 34,76 на 10 тыс.

По данным Европейского объединенного регистра врожденных аномалий EUROCAT, частота развития гипоспадии за 2011–2021 гг. остается стабильной и составляет 18,67 (90% ДИ 18,37–18,97) [12]. Поскольку гипоспадия относится к частым порокам, можно предполагать, что в регионах РФ с низкими частотами гипоспадии скорее всего имеется недоучет порока.

Большое исследование по эпидемиологии гипоспадии на репрезентативной выборке проведено в Италии по данным 15 больниц. Частота гипоспадии на основании этого исследования составила 30,66 на 10 тыс. рождений. Кроме того, как и в нашем исследовании, практически все дети с пороком были живорожденными (99,85%), у 59,32% наблюдалась головчатая гипоспадия [13]. Согласно результатам других исследований именно дистальные или умеренные формы являются самыми частыми: соответственно

73 и 75% от всех форм [14, 15]. В отличие от нашего исследования, частота гипоспадии не зависела от возраста матери. Повышение риска развития гипоспадии с увеличением возраста матери выявлено в исследовании, проведенном в штате Вашингтон (США) [16].

Самое крупное исследование по эпидемиологии гипоспадии проведено в Международном информационном центре по надзору и исследованию врожденных дефектов (ICBDSR), результаты которого опубликованы в 2019 г. [9]. По данным 27 программ эпидемиологического надзора врожденных пороков развития, входящих в ICBDSR, общая частота развития гипоспадии составила 20,9 (95% ДИ 19,2–22,6). Однако по региональным программам наблюдались значительные различия по частоте развития гипоспадии. Так, самая высокая частота (39,1 на 10 тыс. рождений) выявлена в штате Арканзас (США), тогда как в Аргентине отмечена самая низкая частота порока (2,1 случая на 10 тыс. рождений). В целом программы в странах Латинской Америки (Аргентина, Чили, Колумбия, Мексика и Коста-Рика) имели более низкие оценки общей распространенности гипоспадии, чем программы в других регионах. Общая частота развития гипоспадии в Европе также сильно варьировала: от 10,6 (Франция) до 37,4 (Ломбардия, Италия) случаев на 10 тыс. родившихся [9].

В ряде исследований показано, что частота развития гипоспадии в последние годы остается стабильной, что согласуется с нашими данными [17, 18]. В то же время в некоторых работах указывается на рост

Таблица 4. Распределение случаев гипоспадии в сочетании с пороками развития других органов

Table 4. Distribution of hypospadias in combination with other organs malformations

Система органов	Доля сочетаний, %
Q20–Q28 Врожденные аномалии системы кровообращения	34,8
Q65–Q79 Врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы	17,1
Q60–Q64 Врожденные аномалии мочевыделительной системы	12,3
Q50–Q56 Врожденные аномалии половых органов	10,2
Q38–Q45 Другие врожденные аномалии органов пищеварения	9,2
Q00–Q07 Врожденные аномалии развития нервной системы	7,0
Q35–Q37 Расщелина губы и неба [заячья губа и волчья пасть]	3,3
Q30–Q34 Врожденные аномалии органов дыхания	2,2
Q10–Q18 Врожденные аномалии глаза, уха, лица и шеи	2,0
Q80–Q89 Другие врожденные аномалии	1,9

Таблица 5. Распределение случаев гипоспадии в зависимости от возраста матери

Table 5. Distribution of hypospadias depending on maternal age

Возраст матери	Число рождений	Число случаев гипоспадии	Фактор риска		
			Частота на 1000 (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Моложе 20 лет	204 050	280	13,72 (12,22–15,51)	0,96 (0,85–1,08)	0,51
20–34 года	3 971 552	5683	14,31 (13,90–14,72)	—	—
35 лет и старше	692 351	1108	16,0 (15,11–17,05)	1,12 (1,05–1,19)	0,001

распространенности гипоспадии во многих странах, начиная с конца 60-х годов прошлого века [19]. Предполагается, что увеличение частоты гипоспадии может быть результатом более тщательного учета случаев порока и включением легких и умеренных форм гипоспадии. Было высказано и предположение, что наблюдаемое увеличение частоты порока может отражать увеличение воздействия факторов риска развития гипоспадии с течением времени [9]. Очевидно, что для ответа на эти вопросы необходимо дальнейшее изучение эпидемиологических характеристик и факторов риска развития гипоспадии.

Заключение

Гипоспадия — один из наиболее часто встречающихся врожденных пороков развития. По данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития, популяционная частота развития гипоспадии составляет 15,12 случая на 10 тыс. рождений и остается стабильной в течение анализируемого периода. Риск развития гипоспадии увеличивается с возрастом матери. Для выявления факторов риска необходимо проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fredell L., Iselius L., Collins A., Hansson E., Holmner S., Lundquist L. et al. Complex segregation analysis of hypospadias. *Hum Genet* 2002; 111(3): 231–234. DOI: 10.1007/s00439-002-0799-y
2. van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F., Franke B., Knoers N.V., Roeleveld N. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 260–283. DOI: 10.1093/humupd/dms002
3. Toppari J., Kaleva M., Virtanen H.E. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 282–286. DOI: 10.1093/humupd/7.3.282
4. Lowry R.B., Bedard T., Grevers X., Crawford S., Greenway S.C., Brindle M.E. et al. The Alberta Congenital Anomalies Surveillance System: a 40-year review with prevalence and trends for selected congenital anomalies, 1997–2019. *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2023; 43(1): 40–48. DOI: 10.24095/hpcdp.43.1.04
5. Любченко Л.Н., Каприн А.Д. Клинико-эпидемиологические и репродуктивные аспекты гипоспадии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2023; 102(5): 190–198. [Lyubchenko L.N., Kaprin A.D. Clinical, epidemiological and reproductive aspects of hypospadias. *Pediatria n.a. G.N. Speransky* 2023; 102(5): 190–198. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-190-198
6. Николаев В.В., Солонцов Ю.Н. Эпидемиология и причины роста распространенности гипоспадии. *Педиатрия* 2018; 97(5): 112–117. [Nikolaev V.V., Solontsov Yu.N. Epidemiology and causes of increased prevalence of hypospadias. *Pediatria* 2018; 97(5): 112–117. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-112-117
7. Czeizel A., Toth J., Czevenits E. Increased birth prevalence of isolated hypospadias in Hungary. *Acta Paediatr Hung* 1986; 27: 329–337. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.09.007
8. Дубров В.И., Хмель Р.М., Строчкий А.В. Этиология и распространенность гипоспадии в Беларуси. *Здравоохранение (Минск)* 2011; 7: 13–16. [Dubrov V.I., Khmel P.M., Strotskiy A.V. Hypospadias etiology and frequency in Belarus. *Zdravookhranenie (Minsk)* 2011; 7: 13–16. (in Russ.)]
9. Yu X., Nassar N., Mastroiacovo P., Canfield M., Groisman B., Bermejo-Sánchez E. et al. Hypospadias Prevalence and Trends in International Birth Defect Surveillance Systems, 1980–2010. *Eur Urol* 2019; 76(4): 482–490. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.027
10. Paulozzi L.J., Erickson J.D., Jackson R.J. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100:831–834. DOI: 10.1542/peds.100.5.831
11. Martínez-Frias M.L., Prieto D., Prieto L., Bermejo E., Rodríguez-Pinilla E., Cuevas L. Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 75–81. DOI: 10.1002/bdra.10149
12. European Platform on Rare Disease Registration. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en/ / Ссылка активна на 19.02.2024.
13. Ghirri P., Scaramuzza R.T., Bertelloni S., Pardi D., Celandroni A., Cocchi G. et al. Prevalence of hypospadias in Italy according to severity, gestational age and birthweight: an epidemiological study. *Italian J Pediatr* 2009; 35: 18. DOI: 10.1186/1824-7288-35-18
14. Nazer J., Cifuentes L., Hubner M.E., Ramirez R., Ruiz G., Pizarro M.T. et al. Epidemiologic study of factors associated with hypospadias. *Rev Med Chil* 1992; 120(3): 244–249
15. Calzolari E., Contiero M.R., Roncarati E., Mattiuz P.L., Volpato S. Aetiological factors in hypospadias. *J Med Genet* 1986; 23(4): 333–337. DOI: 10.1136/jmg.23.4.333
16. Porter M.P., Faizan M.K., Grady W., Mueller B.A. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics* 2005; 115(4): e495–499. DOI: 10.1542/peds.2004-1552
17. Loane M., Dolk H., Kelly A., Teljeur C., Greenlees R., Densem J. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten-year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(Suppl. 1): S31–43. DOI: 10.1002/bdra.20778
18. Bergman J.E., Loane M., Vrijheid M., Pierini A., Nijman R.J.M., Addor M.C. et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol* 2015; 33: 2159–2167. DOI: 10.1007/s00345-015-1507-6
19. Agopian A.J. Descriptive epidemiology of hypospadias In: *Hypospadias: risk factors, epidemiology and surgical outcomes*. Editor Preston D.H. New-York, Nova Science Publishers Inc. 2015; p. 1–24

Поступила: 29.01.24

Received on: 2024.01.29

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.

Полногеномное секвенирование у детей с эпилепсией и нарушениями развития

Е.Д. Белоусова¹, О.С. Грознова¹⁻³, В.Ю. Воинова¹

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;

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

Genome-wide sequencing in children with epilepsy and developmental disorders

E.D. Belousova¹, O.S. Groznova¹⁻³, V.Yu. Voinova¹

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;

³Charity foundation for medical and social genetic aid projects "Life Genome," Moscow, Russia

Прогресс генетических методов диагностики и значительное улучшение качества секвенирования нового поколения (NGS) привели к революции в изучении генетики эпилепсии. Полногеномное секвенирование является «золотым стандартом» в генетических исследованиях при эпилепсии.

Материал и методы. Полногеномное секвенирование выполнено у 168 пробандов в возрасте от 1 мес до 18 лет с предполагаемым диагнозом генетической эпилепсии. Полногеномное секвенирование назначалось пациентам, у которых, наряду с эпилепсией, отмечались задержка психоречевого развития и/или двигательные нарушения и расстройства поведения.

Результаты. По результатам полногеномного секвенирования генетические варианты, имеющие отношение к фенотипу заболевания, выявлены у 137 (81,5%) из 168 детей, вариации числа копий ДНК отмечались у 14 (8,3%) из 168 больных. Варианты с неясным клиническим значением описаны у 35 (25,54%) из 137 пациентов с выявленными генетическими вариантами, имеющими отношение к фенотипу. У остальных 102 (74,45%) из 137 больных выявленные каузативные генетические варианты описывались как вероятно патогенные и патогенные. У 37 (27%) из 137 больных выявлены моногенные энцефалопатии развития и эпилептические, при этом их спектр был чрезвычайно широким (от 1-го до 97-го типа). У 52 (37,9%) из 137 детей подтверждено наличие конкретного генетического синдрома вне рамок энцефалопатии развития и эпилептической, классифицированных в OMIM.

Заключение. Результаты подтверждают высокую информативность полногеномного секвенирования в группе детей с сочетанием эпилепсии, интеллектуальных, двигательных и поведенческих расстройств. В большинстве случаев результаты позволяют либо назначить генотип-ориентированное симптоматическое (реже — патогенетическое) лечение, либо рационально обосновать тактику дальнейшего наблюдения и обследования, а также повысить эффективность медико-генетического консультирования. Авторы выражают искреннюю благодарность Благотворительному фонду медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни» за содействие в проведении полногеномного секвенирования большинства описываемых больных.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, нарушения развития, полногеномное секвенирование, энцефалопатии развития и эпилептические.

Для цитирования: Белоусова Е.Д., Грознова О.С., Воинова В.Ю. Полногеномное секвенирование у с эпилепсией и нарушениями развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 56–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-56-64

The progress of genetic diagnostic methods and a significant improvement in the quality of next-generation sequencing (NGS) have led to a revolution in the study of the genetics of epilepsy. Genome-wide sequencing (PSG) is the «gold standard» in genetic research in epilepsy.

Material and methods. Genome-wide sequencing was performed in 168 probands aged from 1 month to 18 years with a suspected diagnosis of genetic epilepsy. PSG was prescribed to patients who, alongside with epilepsy, had delayed intellectual/speech development and/or motor disorders and behavioral disorders.

Results. According to the results of PSG, genetic variants related to the phenotype of the disease were detected in 137 out of 168 (81.5%) children, variations in the number of DNA copies were noted in 14 out of 168 (8.3%) patients. Variants with unclear clinical significance were described in 35 of 137 (25.54%). In the remaining 102 out of 137 (74.45%) patients, the identified causative genetic variants were described as probably pathogenic and pathogenic. Monogenic developmental and epileptic encephalopathies (DEE) were detected in 37/137 or 27% of all patients, while the spectrum of these genetic encephalopathies was extremely wide (from DEE type 1 to DEE type 97). In 52/137 (37.9%) children, the presence of a specific genetic syndrome outside the framework of the DEE, classified in OMIM, was confirmed.

Conclusion. The results confirm the high informative value of genome-wide sequencing in a group of children with a combination of epilepsy, intellectual, speech, motor and behavioral disorders. In most cases, the results allow either to prescribe a genotype-oriented symptomatic (less often pathogenetic) treatment, or rationally justify the tactics of further observation and examination, as well as to increase the effectiveness of medical and genetic counseling. The authors express their sincere gratitude to the Charity foundation for medical and social genetic aid projects «Life Genome» for assistance in conducting genome-wide sequencing of most of the described patients.

Key words: children, epilepsy, developmental disorders, genome-wide sequencing, developmental and epileptic encephalopathies.

For citation: Belousova E.D., Groznova O.S., Voinova V.Yu. Genome-wide sequencing in children with epilepsy and developmental disorders. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(2): 56–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-56-64

Эпилепсия — тяжелое, часто инвалидизирующее состояние, в этиологии которого значительную роль играют генетические факторы. Предполагается, что генетические факторы играют определенную роль у 70–80% пациентов с эпилепсией [1]. Наиболее часто встречающиеся эпилепсии (распространенность которых составляет 3,5–9,8 случая на 1000 населения) имеют сложный (мультифакторный или полигенный) тип наследования, при них крайне трудно установить комплекс генетических вариантов, приводящих к эпилепсии за исключением случаев, когда заболевание носит семейный характер [2]. К эпилепсиям со сложным механизмом наследования относится большая группа генетических генерализованных и фокальных эпилепсий: детская абсансная, юношеская абсансная, юношеская миоклоническая, эпилепсия с изолированными тонико-клоническими приступами, возрастзависимая эпилепсия с центро-темпоральными спайками и др. 1–2% эпилепсий: либо представляют собой моногенные заболевания, либо являются следствием хромосомных перестроек [3]. Значительная часть моногенных эпилепсий и эпилепсий, связанных с вариациями копий ДНК, имеют ранее начало эпилептических приступов (в первые годы жизни ребенка), сопровождаются регрессом или задержкой психомоторного развития, эпилепсия при них носит фармакорезистентный характер. Эта разнородная по этиологии группа заболеваний получила общее название «энцефалопатии развития и эпилептические». В англоязычной литературе они называются *Developmental and Epileptic Encephalopathy (DDE)*; именно так они описываются в OMIM под номерами (номера соответствуют порядку их описания). Благодаря совершенствованию методов генетической диагностики произошла революция в описании, определении прогноза и поиске подходов в терапии именно в этой группе эпилепсий. В настоящее время в OMIM описывается более 110 моногенных энцефалопатий развития и эпилептических, каждая из которых по сути — отдельное заболевание [4].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–003–3594–6974 e-mail: edbelous56@gmail.com

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 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; дир. Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», ORCID: 0000–0002–7511–3240

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., зав. отделом клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8491–0228 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Генетическое обследование пациента с эпилепсией неизвестной (неустановленной) этиологии в настоящее время стало частью ежедневной клинической практики. Его результаты напрямую влияют на диагноз, прогноз и совокупность медицинских мероприятий у пациента. Клиническое сходство разных генетических энцефалопатий развития и эпилептических затрудняет их таргетную диагностику, поэтому используются более информативные методы (диагностические панели генов и секвенирование экзона). Однако, безусловно, предпочтение всегда отдается полногеномному секвенированию — самому информативному методу, который позволяет определять интронные генетические варианты, а также структурные варианты/вариации числа копий ДНК и варианты в митохондриальной ДНК. Ограничением к применению полногеномного секвенирования служат трудоемкость самого исследования, а также его высокая стоимость.

Алгоритм выбора генетического исследования определяется несколькими факторами, в том числе стоимостью исследования. Если исследование оплачивает малообеспеченная семья ребенка самостоятельно, при возможности лучше начать с проведения генетических панелей в сочетании с хромосомным микроматричным анализом, а затем переходить к полноэкзомному и полногеномному секвенированию. Однако подобный подход, минимизируя стоимость исследования, нередко очень значительно увеличивает сроки до постановки диагноза, а значит, и время до начала генотип-ориентированной терапии. Если генетические исследования оплачивает благотворительная организация, следует определить показания к проведению полногеномного исследования в качестве «первой линии». В тех случаях, когда предполагается, что причиной заболевания может быть структурный генетический вариант (при наличии, помимо эпилепсии, множественных микроаномалий или пороков развития); если имеется фенотипическая вариабельность в рамках одной семьи; если предполагается наличие двух наследственных заболеваний у одного больного; если результаты ранее проведенных генетических исследований не выявили каузативный вариант или выявленный вариант неполностью соответствует имеющейся клинической картине заболевания; если подозревается аутосомно-рецессивное заболевание как причина эпилепсии, но при проведении других генетических исследований найден каузативный вариант гена только в одном аллеле; если предполагается мутация в митохондриальной ДНК, рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении полногеномного секвенирования.

Цель исследования: уточнение генетической этиологии эпилепсии для определения прогноза течения и генотип-ориентированной коррекции терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе нескольких отделений НИКИ педиатрии и детской хирургии: дет-

ского отделения психоневрологии и эпилептологии №1, педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний и детского научно-практического центра нарушений ритма сердца (в исследование были включены отдельные пациенты с нарушениями ритма сердца в сочетании с эпилепсией).

В исследование включали детей с эпилепсией неустраненной этиологии. Предпочтение в отборе отдавали пациентам, у которых эпилептические приступы сочетались с интеллектуальной недостаточностью, речевыми нарушениями, расстройствами аутистического спектра и двигательными нарушениями (дистония, спастичность, дискинезия). Из исследования исключали больных с ранее установленной этиологией эпилепсии — структурной, аутоиммунной, инфекционной и метаболической. Пороки развития головного мозга, несмотря на структурный характер поражения, также рассматривались как показание к проведению генетического обследования.

Образцы цельной крови брали в пробирки с ЭДТА с соблюдением температурного режима транспортировки (4 °C). Выделение ДНК осуществляли с помощью колоночных наборов. Приготовление ферментативно фрагментированных библиотек проводили в соответствии с протоколом компании-производителя с помощью станции пробоподготовки или ручным способом.

Полногеномное исследование выполняли методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на платформах DNBSEQ-G400, BGISEQ-500 и T7 с использованием наборов для парноконцевого чтения в соответствии с протоколами производителя. Средняя глубина прочтения генома в данном исследовании составила не менее 30×. Число прочтений с качеством Q20 составило не менее 90% от числа прочтений, полученных в результате секвенирования. Число прочтений с качеством Q30 — не менее 80% от числа прочтений, полученных в результате секвенирования.

Биоинформатическая обработка. Данные полногеномного секвенирования (fastq-файлы), выполненного по технологии PCR-free, проанализированы с помощью автоматизированного алгоритма, включающего удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством; выравнивание прочтений на версию hg38 генома человека; сортировку прочтений по координате; фильтрацию оптических и ПЦР дубликатов; обнаружение однонуклеотидных генетических вариантов и коротких инсерций и делеций и их фильтрацию согласно качеству; контроль качества секвенирования; обнаружение структурных генетических вариантов двумя ортогональными методами; оценку числа коротких tandemных повторов в клинически значимых локусах и аннотацию вариантов согласно базам данных с клинической информацией.

При поиске клинически значимых генетических вариантов были отфильтрованы варианты с максимальной распространенностью в популяциях более 5%.

Во всех аннотированных генах человека каждый из вариантов проанализирован для выявления влияния на структуру и функцию белка, эволюционную консервативность позиции; влияния на сплайсинг, клинический статус, распространенность и тип наследования соответствующего гена и классифицирован в одну из 5 категорий (патогенные варианты, вероятно патогенные варианты, варианты неопределенного значения, вероятно безвредные варианты, безвредные варианты) в соответствии с рекомендациями ACMG. Варианты из категорий «патогенные», «вероятно патогенные» и «неопределенного значения», имеющие отношение к клинической картине, вынесены в заключение.

Результаты

Полное секвенирование генома проведено 168 пробандам в возрасте от 1 мес до 18 лет (90 лиц женского пола, 78 мужского пола) с предварительным диагнозом, в котором обязательной составляющей было наличие эпилепсии. Наиболее частым диагнозом направления на генетическое обследование был диагноз неклассифицированного предположительно генетического неврологического заболевания с эпилепсией, реже отмечались диагнозы сочетания эпилепсии с интеллектуальными нарушениями или задержкой психомоторного развития. Дети также направлялись на тестирование с множественными пороками развития и эпилепсией, с конкретными пороками развития головного мозга и с отдельными эпилептическими синдромами (синдромы Веста, Отахара, Драве).

Практически все больные до проведения полногеномного секвенирования проходили своеобразную диагностическую «одиссею», иногда довольно длительную. Из-за того, что эпилепсия была нечувствительна к противосудорожным препаратам, детям проводились повторные магнитно-резонансные томографии головного мозга (часто по эпилептическому протоколу), длительные повторные видеоэлектроэнцефалографические мониторинги, таргетная генетическая диагностика и т.д. В большинстве случаев у одного и того же больного было несколько различных биохимических и генетических обследований. Данные по предварительному обследованию до полногеномного секвенирования были представлены в выписке у 86 (51,2%) из 168 пациентов (табл. 1)

По результатам полногеномного секвенирования различные генетические варианты, имеющие отношение к фенотипу, выявлены у 137 (81,5%) из 168 больных. Варианты с неясным клиническим значением выявлены у 35 (25,54%) из 137 пациентов, у остальных 102 (74,45%) из 137 больных они описаны как вероятно патогенные и патогенные каузативные варианты. Генетические варианты были представлены у 3 больных интронными мутациями, у 14 (8,3%) из 168 больных — вариациями числа копий ДНК.

Таблица 1. Число больных, которым были проведены генетические исследования до полногеномного секвенирования ($n=86$)
 Table 1. The number of patients who underwent genetic studies prior to genome-wide sequencing ($n=86$)

Исследование	Число пациентов	
	абс.	%
Кариотипирование	48	55,8
Биохимическое исследование (аминокислотный спектр, определение в моче органических кислот)	37	43,02
Хромосомный микроматричный анализ	12	13,9
Генетические панели (наследственные эпилепсии, большая неврологическая панель, нейродегенеративные заболевания)	7	8,1
Клиническое секвенирование экзона	5	5,8
Полное секвенирование экзона	9	10,5
Таргетная генетическая диагностика (синдром Мартина–Белл, частые мутации митохондриальной ДНК, мутация в гене <i>POLG</i> и т.д.)	20	23,3

Превалировал аутосомно-доминантный тип наследования заболеваний (100/137), реже встречались аутосомно-рецессивный ($n=14$) и X-сцепленный ($n=13$) типы наследования. Отмечались также заболевания с сочетанием возможных различных типов наследования. У 4 пациентов выявленные генетические варианты свидетельствовали о наличии предрасположенности к некоторым генетическим эпилепсиям, т.е. они не были непосредственной причиной заболевания, а скорее свидетельствовали о мультифакторном (сложном) механизме наследования эпилепсии (идиопатической генерализованной и в одном случае семейной височной).

Для невролога наибольший интерес представляла группа моногенных энцефалопатий развития и эпилептических (37/137, или 27% всех пациентов с генетически подтвержденным диагнозом); при этом спектр этих генетических энцефалопатий был чрезвычайно широким (от энцефалопатий развития и эпилептических 1-го типа до энцефалопатий развития и эпилептических 97-го типа). С точки зрения механизма развития энцефалопатий развития и эпилептических лидировали каналопатии: мутации натриевых каналов выявлены у 12 детей (гены *SCN1A*, *SCN8A*, *SCN5A*), мутации калиевых каналов — у 8 (*KCNT2*, *KCNQ2*, *KCNQ5*). Отдельно выделялись синдром Драве ($n=5$) и генетическая эпилепсия/фебрильные судороги плюс ($n=2$). Достаточно сложно описать клиническую картину разных энцефалопатий развития и эпилептических в каждом диагностированном случае, но мы можем привести данные по тем четырем типам энцефалопатий развития и эпилептических, которые встречались минимум у 2 обследованных пациентов (табл. 2). Даже из такого короткого описания небольшой части энцефалопатий развития и эпилептических очевидно, насколько тяжело протекают эти заболевания и какой стойкий оставляют неврологический дефицит в числе в случае, если эпилепсия перестает протекать катастрофически.

У 52 (37,9%) из 137 детей подтверждено наличие конкретного генетического синдрома вне рамок энцефалопатий развития и эпилептических, классифицированных в OMIM. Это достаточно большая группа интеллектуальных расстройств развития (Intellectual Development Disorders) различных типов (13, 42, 61, 64-й и др.), которые в данном случае сопровождались эпилепсией, хорошо известные синдромы Ангельмана, Ретта и Прадера–Вилли, а также большое число более редких генетических эпонимных синдромов: Шаафа–Янг, Вервери–Бради, Коффина–Сириса, CIMDAG, Фелан–Мак-Дермид, Кулен де Фриз, Малан, Лианг–Уонга и др. Ниже мы приводим описание случая синдрома Кулена–де Фриза, который был выявлен в ходе данного исследования.

Пациент С.М., 5 лет; родители с ребенком в возрасте 3 лет впервые обратились в отдел психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии и детской хирургии с жалобами на эпилептические приступы у мальчика.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй, нормально протекавшей беременности. Семейный анамнез не отягощен по эпилепсии, старший ребенок в семье (девочка) здоров. Роды на сроке 38 нед, плановое кесарево сечение, после рождения у ребенка был синдром угнетения центральной нервной системы и церебральная ишемия II степени, а также внутриутробная гипотрофия I–II степени. Был выявлен врожденный порок сердца: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, межпредсердное сообщение в нижней полой вене. Кроме того, выявлялись пиелозектазия левой почки и двусторонний крипторхизм.

Анамнез заболевания. До начала эпилепсии ребенок развивался с задержкой — позже стал сидеть и ходить (пошел самостоятельно в 1,5 года), отмечались мышечная гипотония и задержка раннего речевого развития, а также черты расстройств аутистического спектра. Первый приступ произошел в возрасте

Таблица 2. Наиболее распространенные в группе обследования энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ)
Table 2. The most common developmental and epileptic encephalopathies in the examination group (ER)

ЭРЭ	Номер в OMIM	Ген	Тип наследования	Основные клинические проявления
ЭРЭ97	#619561	<i>CELF2</i>	Аутосомно-доминантный	Задержка развития. Эпилептическая энцефалопатия. Интеллектуальные нарушения. Расстройства аутистического спектра. Мышечная гипотония
ЭРЭ7	#613720	<i>KCNQ2</i>	Аутосомно-доминантный	Эпилептическая энцефалопатия с неонатальным началом (синдром Отахара). Задержка развития. Повреждение базальных ядер по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Прекращение приступов к/ после 3–4 лет. Стойкий неврологический дефицит
ЭРЭ42	#617106	<i>CACNA1F</i>	Аутосомно-доминантный	Разнообразные типы эпилептических приступов с первых часов и дней жизни. Глобальная задержка развития с тяжелой интеллектуальной недостаточностью. Мышечная гипотония, тремор, атаксия, аномальные движения глаз
ЭРЭ46	#617162	<i>GRIN2D</i>	Аутосомно-доминантный	Начало эпилептических приступов в первые дни жизни. Глобальная задержка развития с трудностями глотания, мышечной гипотонией, гиперрефлексией. Степень интеллектуальных нарушений переменная. Наиболее тяжелое состояние, когда пациенты не имеют развития — не сидят и не говорят

1 года 7 мес в виде потери сознания и симметричного тонического напряжения. Приступы повторялись редко, после более продолжительных аналогичных приступов ребенку был назначен конвулекс в каплях.

В неврологическом статусе при обращении доминировали психоречевая задержка (в 3 года только отдельные слова) и мышечная гипотония. Отмечались высокий и широкий лоб, вытянутое лицо, монголоидный разрез глаз, большие оттопыренные уши. На электроэнцефалограмме регистрировалась фокальная эпилептиформная активность, на магнитно-резонансной томограмме головного мозга — расширение боковых желудочков. Кариотип был нормальным. На основании наличия у ребенка с задержкой развития других пороков развития и микроаномалий предположена генетическая фокальная эпилепсия и назначен хромосомный микроматричный анализ. Данное исследование не было проведено из-за его высокой стоимости. У ребенка после изменения формы вальпроевой кислоты (переведен на депакин хроносфера) приступы отсутствовали в течение 1,5 года, но в апреле 2022 г. развился эпилептический статус, который начался с клоний в руках, больше в правой, которые продолжались 20 мин, без сознания ребенок был несколько часов. В терапию был добавлен второй препарат (раствор левитирацетама), и ребенок был направлен на полногеномное секвенирование за счет фонда «Геном жизни»

В результате исследования получены данные в пользу наличия гетерозиготной делеции с прибли-

зительными границами chr17:45624200–46135420 пар оснований (511 Кб) на длинном плече хромосомы 17 (17q21.3). Делеция затрагивает гены *MART* и *KANSL1*. По совокупности сведений выявленный вариант расценивается как патогенный. Он будет проверен хромосомным микроматричным анализом, но уже в настоящее время генетические изменения практически полностью соответствуют клиническим проявлениям синдрома Кулена—де Фриза (табл. 3).

При данном синдроме отсутствует генотип-ориентированная медикаментозная терапия, но установление точного генетического диагноза позволяет наметить тактику дальнейшего обследования и ведения пациента. У данного пациента необходимо динамически исследовать остроту слуха, следить за его ростом и при необходимости вводить гормон роста, наблюдать за возможным развитием скелетных аномалий (сколиоза и кифоза), нутритивным статусом [6]. В то же время нет необходимости в повторных магнитно-резонансных томографиях головного мозга и частых видео-ЭЭГ-мониторингах, которые обычно предпринимаются в попытке установить причину фармакорезистентности эпилепсии. Ребенку показана ранняя и интенсивная речевая реабилитация и т.д. Важно также то, что большинство случаев синдрома, обусловленных делецией 17q21.3, являются спорадическими, и это во многом определяет прогноз деторождения в данной семье [6].

Кроме большой группы эпонимных синдромов и группы энцефалопатий развития и эпилептических, выявлены такие редкие генетические заболевания,

как альтернирующая гемиплегия детская, прогрессирующая миоклонус-эпилепсия, 11-й тип, нейрональный цероидный липофусциноз 6-го типа и др. Подтверждена генетическая природа пороков развития головного мозга — ленточной гетеротопии, лиссэнцефалии (у 3 пациентов), полимикрогирии. Секвенирование генома позволило выявить 2 пациентов с редкими формами семейных фокальных эпилепсий — семейной фокальной эпилепсии с вариабельным фокусом (ген *NPRL2*) и эпилепсию с гиперкинетическими приступами сна (ген *CHRNA2*).

Обсуждение

Прогресс генетических методов диагностики и появление секвенирования нового поколения привели к революции в изучении генетики эпилепсии. С помощью полногеномного секвенирования в больших популяциях пациентов с эпилепсией (17 600 пациентов) наконец подтверждена комплексная генетическая природа так называемых идиопатических (сейчас они называются генетическими) генерализованных и фокальных эпилепсий, которые начинаются в детстве и юношеском возрасте [2]. Прогресс также был достигнут в диагностике наиболее тяжелых инвалидирующих эпилепсий детства, сцепленных со стойкими интеллектуальными, двигательными и поведенческими расстройствами, — генетических энцефалопатий развития и эпилептических. Энцефалопатии развития и эпилептические описываются как гетерогенная группа возрастзависимых эпилепсий, характеризующихся прогрессирующим ухудшением («регресс» развития) или статичной задержкой («плато» развития) психического, моторного и речевого развития, причиной которых служат как сама этиология заболевания, так и очевидная приступная или межприступная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, с дебютом симптоматики в раннем детском возрасте [7]. Энцефалопатии развития и эпилептические могут возникать в любом возрасте, но чаще всего встречаются у младенцев и детей раннего возраста. Именно в этой группе заболеваний эпилепсия фармакорезистентна, и именно здесь наиболее часто ведутся попытки разработки генотип-ориентированной терапии.

Обсуждая полученные в ходе нашего исследования результаты, мы в первую очередь хотим подчеркнуть высокую информативность именно полногеномного секвенирования в группе детей с сочетанием эпилепсии, интеллектуальных, двигательных и поведенческих расстройств. В нашем исследовании 102 (74,45%) из 137 пациентов имели генетические варианты, которые описывались как вероятно патогенные и патогенные. Большинство генетических вариантов были точковыми мутациями, и только у 14 (8,3%) из 168 пациентов отмечались вариации числа копий ДНК. Такие чрезвычайно высокие показатели информативности (по данным литературы, 40–50%)

Таблица 3. Соответствие фенотипа ребенка С.М. фенотипу, характерному для синдрома Кулена—Де Фриз
Table 3. The correspondence of the phenotype of the child to the phenotype which is characteristic for the Koolen–De Vries syndrome

Клинический синопсис в OMIM #610443 [5]	Наличие клинических проявлений у пробанда
Низкий рост (35%)	Нет
Внутриутробная гипотрофия	Да
Трудности при глотании	Да
Высокий и широкий лоб, вытянутое лицо, монголоидный разрез глаз, большие оттопыренные уши	Да
Пороки развития сердца	Да
Урологические аномалии	Да
Крипторхизм	Да
Аномальная пигментация волос и кожи (55%)	Нет
Задержка развития	Да
Плохое развитие речи	Да
Судороги	Да
Мышечная гипотония	Да
Вентрикуломегалия	Да
Аутистические черты и гиперактивность	Да

обусловлены, по нашему мнению, как экспертным отбором пациентов в исследование специалистами высокого уровня, так и тем фактором, что отдельные пациенты не проходили проверку данных полногеномного секвенирования методом Сэнгера ТРИО [8]. В то же время частота структурных перестроек хромосом 8,3% соответствует общепринятым показателям в 5–10% [9].

Современный алгоритм генетического обследования не выделяет какой-либо из генетических методов как единственный и всеобъемлющий, и при отрицательном результате в одном из исследований предлагается переходить к следующему виду технических ограничений каждого из методов. В нашем исследовании более чем у 50% детей при предыдущих обследованиях (биохимических и генетических) не удавалось установить этиологию эпилепсии. Полученные нами данные подтверждают хорошо известный факт, что полногеномное секвенирование в настоящее время является «вершиной» генетического обследования, но ввиду высокой стоимости такого исследования мы крайне редко с него начинаем.

К преимуществам полногеномного секвенирования можно отнести выявление не только одно- и мультинуклеотидных вариантов (SNV и MNV), но и малых вставок-делеций (ins/del) до 50 пар нуклеотидов, а также таких структурных вариантов, как делеции/микроделеции и дупликации/микродупликации раз-

личного размера, участки потери гетерозиготности и однородительские дисомии, варианты в митохондриальном геноме с детекцией гетероплазмы $>5\%$, сбалансированные хромосомные изменения с определением точек разрыва (с ограничениями), экспансию tandemных повторов [9].

В последние годы развернулась активная дискуссия о совпадении/несовпадении результатов, полученных методом NGS и методом исследования по Сэнгеру. Еще 10 лет назад в результаты полногеномного секвенирования и NGS-панелей выносились значительное количество ложноположительных вариантов вследствие артефактов из-за особенностей пробоподготовки [10]. Следует отметить, что такая особенность не распространяется на результаты современного высококачественного полногеномного секвенирования. В последние годы опубликованы научные работы, в которых обосновывается необязательность валидации высококачественных вариантов, полученных при NGS альтернативным методом у пробанда, поскольку высококачественные данные, полученные методом NGS и методом Сэнгера, практически полностью совпадают [11–13]. Это позволяет обсуждать результаты, полученные при полногеномном секвенировании как наличествующие у пробанда. Однако для валидации «кейса» редкого заболевания у больного, безусловно, необходимо (и в этом сходятся во мнении все авторы перечисленных публикаций последних лет) проведение сегрегационного анализа в семье, чтобы подтвердить статус мутации *de novo* (или выявить/обосновать наличие симптомов у родителя, имеющего тот же вариант, что у пробанда) у больного при аутосомно-доминантном типе наследования, наличие компаунд-гетерозиготы при аутосомно-рецессивном типе наследования и т.д. Данные родителей могут быть получены при проведении исследований в формате геном-трио (пробанд + родители) или Сэнгер-трио (пробанд + родители).

В представленном исследовании 122 пробандам проведено валидирование полученных результатов полногеномного исследования по методу Сэнгера. Среди этих 122 больных у всех результаты исследования по методу NGS и по методу Сэнгера совпали. Вариации числа копий и структурные варианты по Сэнгеру валидированы не были в силу ограничений метода. Сегрегационный анализ в семье проведен у 31 пробанда по методу Сэнгер-трио, у 19 пробандов по методу геном-трио.

Пациентам, у которых не найдена генетическая причина эпилепсии в нашем исследовании, мы можем рекомендовать полногеномное секвенирование трио (ребенок и его родители) и пересмотр данных геномного секвенирования через 1,5–2 года. Кроме того, весьма вероятно, что у некоторых таких пациентов эпилепсия имеет мультифакторный тип наследования.

Четкое установление генетического диагноза часто определяет прогноз течения болезни, прогноз дальнейшего деторождения. Так, в семьях с аутосомно-рецессивным ($n=14$) и X-сцепленным ($n=13$) типами наследования энцефалопатий развития и эпилептических, где родители являются бессимптомными носителями мутаций, в связи с высоким риском повторного рождения больных детей возможна его профилактика (проведение пренатальной, преимплантационной диагностики, использование донорских яйцеклеток и сперматозоидов). Установленный генетический диагноз позволяет избежать ненужных дополнительных и часто дорогостоящих методов исследования (биохимических, нейрорадиологических и др.), улучшает взаимопонимание по трудностям лечения между врачом и родителями пациента. Но основная его цель — применение генотип-ориентированной терапии. Генозаместительная терапия в лечении генетических эпилепсий пока отсутствует, хотя попытки ее разработки (в частности, при синдроме Драве) ведутся, находясь на стадии экспериментальных работ [14, 15]. Существуют и другие моногенные эпилепсии — кандидаты для генной терапии: эпилепсии, обусловленные патогенными генетическими вариантами в генах *SLC13A5*, *WWOX*, *TBC1D24* и др. [16]. Конечно, важно обнаружение в нашем исследовании пациентов, для которых возможна генотип-ориентированная патогенетическая терапия. Это, в частности, пациент с дефицитом GLUT1 (ген *SLC2A*), у которого потенциально высокоэффективна кетогенная диета. Известно, что кетоны представляют собой альтернативный источник энергии при этом заболевании и кетогенная диета уменьшает не только число эпилептических приступов, но и степень выраженности когнитивного и двигательного дефицита [17]. Другими яркими примерами генотип-ориентированной патогенетической терапии служат применение эверолимуса при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом, введение церлипиназы-альфа у пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа, заместительная витаминотерапия при пиридоксин- и/или пироксальфосфат-5-зависимой эпилепсии и т.д. [18, 19].

Конечно, наиболее распространена в настоящее время генотип-ориентированная симптоматическая терапия. Считается, что изменение симптоматической (в основном противосудорожной) терапии может принести позитивный эффект в виде уменьшения частоты приступов примерно у 30% всех пациентов с моногенными эпилепсиями [20]. Последним по времени примером такого подхода служит применение ганаксолона (нейростероида, нарушения обмена нейростероидов имеются при данном заболевании) при *CDKL5*-энцефалопатии и эпилептической [21]. Несмотря на то что препарат не зарегистри-

стрирован в Российской Федерации, 6 российских пациентов, участвовавших в международных клинических испытаниях его эффективности, продолжают успешно его использовать на протяжении 2–3 лет. Другими примерами служат применение фенфлюрамина и стирепентола при синдроме Драве (не зарегистрированы в Российской Федерации), нецелесообразность применения блокаторов натриевых каналов при этом же синдроме, эффективность пульсовой гормональной терапии в купировании кластеров приступов при *PCDH19*-кластерной эпилепсии, эффективное применение мемантина у некоторых пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической, обусловленной патогенным генетическим вариантом в гене *GRIN2D* и др.

Немаловажно и то, что практически все редкие генетические синдромы с эпилепсией имеют свой алгоритм наблюдения и ведения пациентов. Существуют международные рекомендации по ведению пациентов с синдромом Драве, *CDKL5*-энцефалопатией, *PCDH19*-кластерной эпилепсией и многими другими генетическими энцефалопатиями развития и эпилептическими [22–24]. То же самое касается и эпонимных синдромов с эпилепсией и задержкой развития. Выше мы приводили пример пациента с синдромом Кулена–де Фриза, при котором необходимо наблюдение за массой тела и ростом ребенка. Такие же схемы врачебного наблюдения и обследо-

вания есть и при других генетических синдромах. Приведем только один пример: при синдроме Фелан–Мак-Дермид (он был диагностирован у одного из наших пациентов) имеются не только общие рекомендации по наблюдению пациентов, но и отдельные консенсусные рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии, сенсорных нарушений, трудностей вскармливания и желудочно-кишечных проблем, нарушений сна и т.д. [25–27]. Наблюдение и лечение пациента мультидисциплинарной командой самых разных специалистов, безусловно, повышает качество его жизни и жизни его семьи даже в отсутствие генотип-ориентированной терапии [28].

Заключение

Прогресс в изучении генетических эпилепсий наряду с расширением диагностических и в меньшей степени лечебных мероприятий приводит к определенным сложностям для клинициста и системы здравоохранения в целом. В дальнейшем будет увеличиваться количество вновь выявляемых редких генетических вариантов, усложняя тем самым диагностику и трактовку полученных генетических данных. Для решения этого вопроса необходима координированная работа эпилептологов, генетиков и биологов/биоинформатиков, что может улучшить лечение, адекватное медико-генетическое консультирование и корректный прогноз у наших пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016; 116(9–2): 67–73. [Sharkov A.A., Sharkova I.V., Belousova E.D., Dadali E.L. Genetics and differentiated treatment of early epileptic encephalopathies. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova 2016; 116(9–2): 67–73. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20161169267–73
2. Leu C., Stevelink R., Smith A.W., Goleva S.B., Kanai M., Ferguson L., et al. Epi25 Consortium; Lal D. Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. Brain 2019; 142(11): 3473–3481. DOI: 10.1093/brain/awz292
3. Thakran S., Guin D., Singh P., Singh P., Kukal S., Rawat C. et al. Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. Int J Mol Sci 2020; 21(20): 7784. DOI: 10.3390/ijms21207784
4. OMIM (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=DDE / Ссылка активна на 13.02.2024.
5. OMIM (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) <https://www.omim.org/entry/610443?search=%23610443&highlight=610443> / Ссылка активна на 13.02.2024.
6. Koolen D.A., Morgan A., de Vries B.B.A. Koolen-de Vries Syndrome. 2010 Jan 26 [updated 2023 Feb 2]. In: GeneReviews® [Internet]. Editors Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023
7. Raga S., Specchio N., Rheims S., Wilmschurst J.M. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. Epileptic Disord 2021; 23(1): 40–52. DOI: 10.1684/epd.2021.1244
8. Lee S., Karp N., Zapata-Aldana E., Sadikovic B., Yang P., Balci T.B., Prasad A.N. Genetic Testing in Children with Epilepsy: Report of a Single-Center Experience. Can J Neurol Sci 2021; 48(2): 233–244. DOI: 10.1017/cjn.2020.167
9. Colin E., Duffourd Y., Tisserant E., Relator R., Bruel A.L., Tran Mau-Them F. et al. A OMIXCARE: OMICS technologies solved about 33% of the patients with heterogeneous rare neuro-developmental disorders and negative exome sequencing results and identified 13% additional candidate variants. Front Cell Dev Biol 2022; 10: 1021785. DOI: 10.3389/fcell.2022.1021785
10. Rehm H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P., Berg J.S., Brown K.K., Deignan J.L., et al. Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. Genet Med 2013; 15(9): 733–747. DOI: 10.1038/gim.2013.92
11. De Carlo R., Kura A., Suraci S., Magi A., Volta A., Marcucci R. et al. Sanger Validation of High-Throughput Sequencing in Genetic Diagnosis: Still the Best Practice? Front Genet 2020; 11: 592588. DOI: 10.3389/fgene.2020.592588
12. Souche E., Beltran S., Brosens E., Belmont J.W., Fossum M., Riess O. et al. Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. Eur J Hum Genet 2022; 30: 1017–1021. DOI: 10.1038/s41431–022–01113-x

13. Bauer P., Kandaswamy K.K., Weiss M.E.R., Paknia O., Werber M., Bertoli-Avella A.M. et al. Development of an evidence-based algorithm that optimizes sensitivity and specificity in ES-based diagnostics of a clinically heterogeneous patient population. *Genet Med* 2019; 21(1): 53–61. DOI: 10.1038/s41436-018-0016-6
14. Hebbar M., Mefford H.C. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-185. DOI: 10.12688/f1000research.21366.1
15. He Z., Li Y., Zhao X., Li B. Dravet syndrome: Advances in etiology, clinical presentation, and treatment. *Epilepsy Res* 2022; 188: 107041. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107041
16. Goodspeed K., Bailey R.M., Prasad S., Sadhu C., Cardenas J.A., Holmay M. et al. Gene Therapy: Novel Approaches to Targeting Monogenic Epilepsies. *Front Neurol* 2022; 13: 805007. DOI: 10.3389/fneur.2022.805007
17. Fujii T., Ito Y., Takahashi S., Shimono K., Natsume J., Yanagihara K. et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: a nationwide survey. *Brain Dev* 2016; 38: 628–637. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.01.002
18. Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. Альманах клинической медицины 2020; 48(1): 1–6. [Grigorieva A.V., Dorofeeva M.Yu., Perminov V.S., Belousova E.D. A retrospective analysis of the effectiveness and tolerability of treatment with everolimus for pharmacoresistant epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* 2020; 48(1): 1–6. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-003
19. Zimmermann V., Minassian B., Korff C. A Review of Targeted Therapies for Monogenic Epilepsy Syndromes. *Front Neurol* 2022; 13: 829116. DOI: 10.3389/fneur.2022.829116
20. Balestrini S., Chiarello D., Gogou M., Silvennoinen K., Puvi-rajasinghe C., Jones W.D. et al. Real-life survey of pitfalls and successes of precision medicine in genetic epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92(10): 1044–1052. DOI: 10.1136/jnnp-2020
21. Lamb Y.N. Ganaxolone: First Approval. *Drugs* 2022; 82(8): 933–940. DOI: 10.1007/s40265-022-01724-0
22. Wirrell E.C., Hood V., Knupp K.G., Meskis M.A., Nababout R., Scheffer I.E. et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022; 63(7): 1761–1777. DOI: 10.1111/epi.17274
23. Leonard H., Downs J., Benke T.A., Swanson L., Olson H., Demarest S. CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2022; 21(6): 563–576. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00035-7
24. Samanta D. PCDH19-Related Epilepsy Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *Pediatr Neurol* 2020; 105: 3–9. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009
25. de Coe I.F.M., Jesse S., Le T.L., Sala C.; European Phelan-McDermid syndrome consortium. Consensus recommendations on Epilepsy in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet* 2023; 66(6): 104746. DOI: 10.1016/j.ejmg.2023.104746
26. Walinga M., Jesse S., Alhambra N.; European Phelan-McDermid syndrome consortium; Van Buggenhout G. Consensus recommendations on altered sensory functioning in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet* 2023; 66(5): 104726. DOI: 10.1016/j.ejmg.2023.104726
27. San José Cáceres A., Landlust A.M., Carbin J.M.; European Phelan-McDermid Syndrome consortium; Loth E. Consensus recommendations on sleeping problems in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet* 2023; 66(6): 104750. DOI: 10.1016/j.ejmg.2023.104750
28. Striano P., Minassian B.A. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2020; 17(2): 609–615. DOI: 10.1007/s13311-020-00835-4

Поступила: 11.12.23

Received on: 2023.12.11

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.

Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков

Н.В. Евдокимова¹, Л.Д. Шогирадзе², А.А. Похлебкина³, Ю.В. Петренко¹, Е.А. Михнина^{4,5},
В.П. Новикова¹, Р.И. Глушаков^{1,6}, Н.Д. Прохорова⁶, А.С. Бунтовская⁶, А.Е. Трандина⁶,
В.Ф. Беженарь⁴

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

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская поликлиника №19», Санкт-Петербург, Россия;

³Многопрофильная клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

Genetic determinants of obesity in adolescent girls

N.V. Evdokimova¹, L.D. Shogiradze², A.A. Pokhlebkina³, Yu.V. Petrenko¹, E.A. Mikhnnina^{4,5},
V.P. Novikova¹, R.I. Glushakov^{1,6}, N.D. Prokhorova⁶, A.S. Buntovskaya⁶, A.E. Trandina⁶,
V.F. Bezhenar⁴

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

²Children's City Clinic No. 19, Saint Petersburg, Russia;

³Multidisciplinary clinic «Scandinavia», Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

⁶Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Недостаточная эффективность существующих методов лечения ожирения и профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ним, привели к значительному прогрессу в понимании генетического вклада в его высокую распространенность во всех возрастных группах.

Цель исследования. Оценка распространенности патологических однонуклеотидных полиморфизмов rs6265 гена нейтрофического фактора мозга *BDNF*; rs1137101 гена рецептора лептина *LEPR*; rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой, *FTO*; rs4762 и rs699 гена ангиотензиногена *AGT*; rs1799883 гена переносчика жирных кислот *FABP2*; rs1801282 гена *PPARG2* у девочек подросткового возраста с ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 72 девочки-подростка 12–17 лет. В 1-ю группу вошли 36 детей с ожирением с коэффициентом стандартного отклонения индекса массы тела $\geq 2,0$; во 2-ю группу — 36 детей без ожирения с коэффициентом стандартного отклонения индекса массы тела $< 1,0$. В работе использованы антропометрические, молекулярно-генетические и статистические методы. **Результаты.** У девочек-подростков с ожирением выявлена ассоциация только с одним геном — *PPARG2*, полиморфный локус (Pro/Pro). Распространенность С-аллели в 1-й группе составила 80%, во 2-й группе — 3% ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей остальных генов у детей с ожирением и нормальной массой тела.

Заключение. Необходимы дальнейшие крупные исследования, включающие биохимические и гормональные параметры, для установления влияния конкретных полиморфных локусов различных генов на развитие ожирения и метаболические процессы.

Ключевые слова: девочки-подростки, ожирение, полиморфизм генов.

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Шогирадзе Л.Д., Похлебкина А.А., Петренко Ю.В., Михнина Е.А., Новикова В.П., Глушаков Р.И., Прохорова Н.Д., Бунтовская А.С., Трандина А.Е., Беженарь В.Ф. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 65–71. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71

Significant progress in understanding the genetic contribution in obesity and its prevalence at all ages has been achieved since existing methods of treatment and preventive measures aimed at combating obesity are not effective enough.

Purpose. To study the prevalence of pathologic single nucleotide polymorphisms rs6265 of the brain neutrophic factor gene *BDNF*; rs1137101 of the leptin receptor gene *LEPR*; rs9939609 of the gene, associated with fat mass, *FTO*; rs4762 and rs699 of angiotensinogen *AGT* gene; rs1799883 of fatty acid transporter gene *FABP2*; rs1801282 of *PPARG2* gene in obese adolescent girls.

Material and methods. 72 teenage girls aged 12–17 years were examined. Group 1 consisted of 36 obese children (standard deviation coefficient SDS BMI ≥ 2.0), group 2 — 36 non-obese children (SDS BMI < 1.0). Anthropometric, molecular genetic, and statistical methods were used.

Results. In obese adolescent girls, an association was detected with only one gene — *PPARG2*, a polymorphic locus (Pro/Pro). The prevalence rate of the C allele in group 1 was 80%, in group 2 — 3% ($p < 0.05$). No statistically significant differences in the frequencies of genotypes and alleles of other genes in children with obesity and normal body weight were established.

Conclusion. Further large-scale studies, including biochemical and hormonal parameters, are needed to establish the influence of specific polymorphic loci of various genes contributing in obesity and metabolic processes.

Key words: adolescent girls, obesity, genes.

For citation: Evdokimova N.V., Shogiradze L.D., Pokhlebkina A.A., Petrenko Yu.V., Mikhnnina E.A., Novikova V.P., Glushakov R.I., Prokhorova N.D., Buntovskaya A.S., Trandina A.E., Bezhenar V.F. Genetic determinants of obesity in adolescent girls. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(2): 65–71 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71

Ожирение представляет собой проблему мирового масштаба для здоровья людей как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [1, 2]. Кроме того, с каждым годом увеличивается распространенность ожирения среди детей [3, 4]. В Российской Федерации на долю мальчиков подросткового возраста с ожирением приходится 15–19%, а на долю девочек этого же возраста — до 24% [4]. В настоящее время особо сложная ситуация складывается у девочек-подростков, потому что патологическое увеличение объема жировой ткани выходит далеко за рамки эстетической проблемы и служит причиной заболеваний репродуктивной системы [5, 6]. Ожирение

повышает риск патологического течения беременности, родов, послеродового периода у женщин и перинатальной заболеваемости и смертности у новорожденных [5].

Одна из главных причин развития ожирения — увеличение потребления высококалорийной пищи и малоподвижный образ жизни. Однако в последнее время все чаще появляются публикации, приводящие доказательства генетической предрасположенности к ожирению. Гены-кандидаты оказывают аддитивный эффект и, взаимодействуя с перечисленными факторами, могут приводить к увеличению массы тела [1, 3, 7].

Случаи детского ожирения могут быть классифицированы одним из двух способов: синдромные или несиндромные. Синдромное ожирение включает такие нарушения, как синдром Прадера–Вилли, синдром Барде–Бидля и синдром Альстрема. Несиндромные случаи ожирения можно дополнительно разделить на более редкие случаи моногенного ожирения и гораздо более распространенные формы полигенного ожирения, молекулярные механизмы которого остаются неясными. Имеются данные, что от 25 до 70% случаев ожирения обусловлено генетическими детерминантами [8]. Однако эти исследования у подростков малочисленны, не систематизированы, разобщены.

Цель исследования: изучить распространенность патологических однонуклеотидных полиморфизмов rs6265 гена нейротрофического фактора мозга *BDNF*; rs1137101 гена рецептора лептина *LEPR*; rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой, *FTO*; rs4762 и rs699 гена ангиотензиногена *AGT*; rs1799883 гена переносчика жирных кислот *FABP2*; rs1801282 гена *PPARG2* у девочек подросткового возраста с ожирением.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено стандартное клинко-лабораторное обследование 72 девочек-подростков в возрасте 12–17 лет. В 1-ю группу включили 36 детей с ожирением (коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела $\geq 2,0$), во 2-ю группу — 36 детей без ожирения (коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела $< 1,0$). Все обследованные подростки не имели острых и тяжелых хронических заболеваний на момент включения в исследование.

В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г., в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487–1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.). Все участники исследования,

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Евдокимова Нина Викторовна — к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9812–6899
e-mail: posohova.nina2014@yandex.ru

Петренко Юрий Валентинович — к.м.н., проректор по лечебной работе и национальным проектам, доц. кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета повышения квалификации и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–86234574

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии» Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0992–1709

Глушаков Руслан Иванович — д.м.н., доц. кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, начальник отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ORCID: 0000–0002–0161–5977

194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Шогирадзе Лаура Джумберовна — врач-детский гинеколог Детской городской поликлиники №19, ORCID: 0000–0003–4470–773X

197046 Санкт-Петербург, ул. Куйбышева, д. 25

Похлебкина Алевтина Алексеевна — врач-педиатр многопрофильной клиники «Скандинавия», ORCID: 0000–0003–0767–6698

197732 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, д. 4, кор. 1

Михнина Елена Андреевна — д.м.н., врач акушер-гинеколог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000–0002–0460–9804

Беженарь Виталий Федорович — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000–0002–7807–4929

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

Прохорова Наталья Дмитриевна — мл. науч. сотр. отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Бунтовская Александра Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Трандина Александра Евгеньевна — врач клинической лабораторной диагностики отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

их родители были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в работе.

Образцы цельной крови забирали в вакуумную систему типа Vacuett с 6% ЭДТА (Greiner Bio-one, Австрия). Выделение нуклеиновых кислот выполняли комплектом реагентов ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь на основе лизирующего раствора («Литех», Россия). Выявление полиморфизма *BDNF* (val66met) rs6265 осуществляли набором реагентов для определения полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени — RT-PCR («Синтол», Россия), для гена *PPARG2* (Pro-12Ala) rs1801282 применяли диагностический набор для выявления полиморфизмов методом RT-PCR SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT («Литех», Россия). Реакционная смесь обеих тест-систем содержит праймеры и два аллель-специфичных гидролизных зонда, детекция флуоресцентного сигнала считывается с каналов HEX и FAM, дискриминация аллелей осуществляется за счет различной эффективности разрушения комплементарного зонда. Исследование полиморфных вариантов в 5 генах — *LEPR* (Arg223Gln) rs1137101, *FTO* (A23525T) rs9939609, *FABP2* (Ala54Thr) rs1799883, *AGT* (Thr174Met) rs4762, *AGT* (Met235Thr) rs699 выполняли наборами SNP-ЭКСПРЕСС методом RT-PCR («Литех», Россия), где амплифицируются параллельно две реакции с двумя аллель-специфичными праймерами, детектируется сигнал по каналу FAM. Генотипирование исследуемых образцов геномной ДНК проводили в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТ-Прайм («ДНК-Технология», Россия), результаты анализа формировались в три заключения — аллель-1, гетерозигота, аллель-2. Генетическое исследование проводили на базе отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 26, MedCalc V.19. При $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми. В работе использован ROC-анализ. Графическое представление данных выполнено с помощью программы Jamovi [9].

Результаты и обсуждение

Девочки-подростки с ожирением (1-я группа) имели рост 164,5 [161; 171] см, массу тела 91,5 [80; 103] кг, коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела 2,8 [2,5; 4,5] кг/м², окружность талии 96 [82; 112] см. Из 36 обследованных детей 1-й группы у 10 имелось ожирение 1-й степени, у 5 — 2-й степени, у 5 — 3-й степени и у 16 пациентов — морбидное ожирение. Здоровые дети (2-я группа) имели следующие антропометрические параметры: рост 165 [159; 167] см, масса тела 55 [51; 64] кг, коэффициент стандартного отклоне-

ния индекса массы тела 0,45 [0,1; 0,8] кг/м², окружность талии 65 [59; 74] см. Половое развитие всех обследованных девочек соответствовало III–V стадии по Таннеру. Результаты генетического исследования распространенности изучаемых генов представлены в таблице.

В настоящее время идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с ожирением, которые осуществляют вклад в развитие ожирения через различные патофизиологические механизмы. Эти полиморфизмы широко распространены в популяции взрослых, но практически не изучены у детей [8]. В настоящем исследовании у девочек-подростков с ожирением выявлена ассоциация только с одним геном *PPARG2* (Pro/Pro), различий по частоте генотипов и аллелей остальных генов у детей с ожирением и с нормальной массой тела не выявлено.

Ген *PPARG2* участвует в обмене липидов и кодирует белок PPARG2, который в большом количестве содержится в жировых клетках и играет ключевую роль в их формировании. Именно ген *PPARG2* определяет жировой метаболизм. Модификации гена определяют тип белка, который вырабатывается в организме, и ассоциируются с риском развития у носителя формы Pro сахарного диабета 2-го типа, а количество потребляемых жиров у таких людей имеет прямую связь с индексом массы тела [10]. Однако данные о влиянии мутации гена на развитие ожирения противоречивы. Так, аллель G полиморфизма Pro/Pro, ассоциированный с ожирением в популяции молодых людей в Италии, в исследовании китайской популяции продемонстрировал протективный эффект [11, 12]. Следовательно, однонуклеотидный полиморфизм rs1801282 гена *PPARG2* может быть потенциальным кандидатом, способным модулировать положительный ответ у пациентов с ожирением на диетотерапию и фармакотерапию при ранних нарушениях углеводного обмена [13].

Ген нейротрофического фактора мозга *BDNF* служит основным регулятором деятельности для нескольких типов нейронов, включая сенсорные нейроны, ганглиозные клетки сетчатки, спинномозговые двигательные нейроны, некоторые холинергические и дофаминергические нейроны. Мутация гена *BDNF* может привести к неправильному сворачиванию белка и снижению связывания зрелого BDNF с его рецептором, вызывая нарушения функции гиппокампа. Ген *BDNF* широко экспрессируется в центральной нервной системе, его экспрессия снижается при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз [14].

Ген, ассоциированный с жировой массой, *FTO* кодирует белок FTO, вовлеченный в энергети-

Таблица. Распределение частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов у девочек-подростков с ожирением и нормальной массой тела
Table. Distribution of genotype and allele frequencies of the studied gene polymorphisms in adolescent girls with obesity and normal body weight

Ген/полиморфизм	Аллель, связанная с риском	Генотип	Распространенность, %	
			при нормальной массе тела	при ожирении
BDNF rs6265	A	G/G	66	58
		G/A	28	28
		A/A	20	14
LEPR rs1137101	G	A/A	15	11
		G/A	71	61
		G/G	14	28
FTO rs9939609	A	T/T	72	14
		T/A	14	55,5
		A/A	14	30,5
AGT rs4762	T	C/C	5	25
		C/T	81	64
		T/T	14	11
AGT rs699	C	T/T	23	37
		C/T	69	55
		C/C	8	8
FABP2 rs1799883	G	G/G	88	15
		G/A	15	77
		A/A	3	8
PPARG2* rs1801282	G	C/C	92	5
		C/G	5	15
		G/G	3	80

ческий обмен и влияющий на метаболизм в целом. Экспрессия гена происходит в основном в клетках гипоталамуса и регулируется посредством процессов, ответственных за чувства насыщения и голода. Исследования показывают, что у носителей аллеля А наблюдаются повышение массы тела и увеличение окружности талии (накопление висцерального жира), нарушения углеводного и липидного обмена, повышение артериального давления. Результаты исследований также показывают, что действенным способом снижения риска накопления жира являются регулярные физические нагрузки [14].

Полиморфные варианты, как например, p.Gln223Arg, гена-рецептора *LEPR* снижают эффекторное действие лептина. При носительстве данного полиморфизма наблюдается изменение энергетического обмена (повышается аппетит и потребление пищи, нарушается метаболизм жиров, преимущественно за счет гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, и глюкозы) и, как следствие, — повышается индекс массы тела [15]. По данным А.В. Морозовой и соавт. (2014) [16], мутация

гена-рецептора *LEPR* ассоциирована с неалкогольной жировой болезнью печени у лиц женского пола.

Ген ангиотензиногена *AGT* кодируют белок ангиотензиноген — сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I. Ангиотензин I преобразуется в активный октапептид ангиотензин II под действием ангиотензинпревращающего фермента. Наличие в генотипе аллеля Т существенно повышает риск развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, гестоза и преэклампсии у женщин во время беременности [17]. По данным казахских ученых А. Shakhanova и соавт. [18], у лиц с артериальной гипертензией выявлено увеличение частоты генотипа С/Т примерно в 5 раз по сравнению с контрольной группой, не имеющей в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Ген переносчика жирных кислот *FABP2* отвечает за связывание жирных кислот в клетках кишечника. Многочисленные клинические исследования показали, что у носителей мутантного гомозиготного генотипа АА лучше усваиваются жиры, имеется склонность к увеличению массы тела, при этом жир накаплива-

ется в области живота (абдоминальный жир), а также имеется высокий уровень лептина — гормона, который отвечает за регуляцию потребления и затрат энергии, в том числе за аппетит и метаболизм [19]. Кроме того, в ходе экспериментов специалисты по питанию установили, что у лиц с гетерозиготной модификацией гена (Thr/Ala) более эффективно снижается масса тела при уменьшении содержания жиров в рационе [20].

Для определения влияния полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* (генотип GG) на зависимые переменные — «масса тела» («вес») и «индекс массы тела» — выполнен одновариантный ROC-анализ. Разделяющую величину количественного содержания в точке отсечения (cut-off) определяли по наивысшему значению индекса Юдена, по величине которого можно судить о наличии взаимосвязи мутации гена и выбранных параметров. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи патологического генотипа GG гена *PPARG2* с массой тела (весом), составила 0,997 (95% доверительный интервал — ДИ 0,941–1,000), что оценивается как статистически значимое, т.е. полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Порог отсечения составил ≤ 66 . Индекс Юдена ≤ 66 связан с индексом массы тела. Чувствительность модели составила 95%, специфичность — 100%.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи патологического генотипа GG гена *PPARG2* и индекса массы тела, составила 0,640 (95% ДИ 0,516–0,752), что оценивается как статистически значимое, т.е. полученная модель была статистически значимой ($p = 0,0159$). Порог отсечения был ≤ 66 . Индекс Юдена ≤ 66 связан с индексом массы тела. Чувствительность модели составила 100%, специфичность — 100%.

Результаты нашей работы показали, что у 80% девочек-подростков ожирение ассоциировано с носительством аллели Pro гена *PPARG2*. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного группой ученых из Китая [12]. Они обнаружили зависимость между носительством аллеля Pro гена *PPARG2* и риском развития ожирения: у носителей риск был выше, чем у неносителей (относительный риск — ОР 0,64; 95% ДИ 0,42–0,96; $p = 0,030$). В ретроспективном исследовании, проведенном на базе дневного стационара Городского детского кардиологического центра МАУ «Городская детская клиническая больница №11» Екатеринбурга, впервые выявлена статистически значимая связь полиморфизма гена *PPARG* (р. Pro12Ala) с избыточной массой тела у детей первых 2 лет жизни [10]. К.Д. Иевлева и соавт. [15] показали, что частота аллеля G полиморфизма *PPARG2* Pro12Ala в группе подростков-европеоидов с ожирением и избыточной массой тела составила 0,21, что выше данных о распространенности указанного полиморфного локуса в группе подростков (10–17 лет) с нормальной массой тела

(0,14) [15]. Исследование с участием 2102 детей в Греции продемонстрировало убедительную связь полиморфизма гена *PPARG* с развитием ожирения в возрасте 3–4 лет, в зависимости от пола и возраста [10].

Полиморфизмы генов *BDNF*, *LEPR*, *FTO*, *AGT*, *FABP2* в проведенном нами исследовании не проявили статистически значимой ассоциации с ожирением у девочек подросткового возраста. Влияние мутаций этих генов на развитие ожирения у детей до сих пор мало изучено. В зарубежной литературе известна научная работа, цель которой — изучить влияние мутаций гена нейротрофического фактора мозга *BDNF* на развитие ожирения у детей. Исследование включало обследование 554 подростков с тяжелым ожирением и 565 взрослых пациентов с нормальной массой тела. Авторы сделали вывод, что мутация этого гена редко встречалась у больных с ожирением [8]. Известно, что у взрослых людей при наличии полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* повышен риск развития нейродегенеративных расстройств [13, 14].

Мутация гена рецептора лептина *LEPR* встречалась в 2 раза чаще у девочек при ожирении, что не подтвердилось результатами статистической обработки ($p = 0,08$). Однако в исследовании К.Д. Иевлева и соавт. [10] было установлено, что наличие полиморфных локусов гена рецептора лептина *LEPR* (*LEPR* rs1137100 + *LEPR* rs1137101 и *LEPR* rs1137100) ассоциировано с жировой массой и риском метаболических нарушений. При генотипе G/G повышается риск накопления висцерального жира, нарушений углеводного и липидного обмена, повышения артериального давления, неалкогольной жировой болезни печени в будущем [16].

Полиморфизм гена *FTO* с гомозиготным носительством аллеля А также в 2 раза чаще встречался у девочек с ожирением по сравнению со здоровыми (у 30 и 14% обследованных соответственно; $p = 0,18$). Ген *FTO* наиболее изучен в отношении риска развития ожирения. В исследовании S.H. Littleton и соавт. [3] доказана ассоциация гомозиготного генотипа AA гена *FTO* с увеличением индекса массы тела, жировой массы, отсутствием чувства насыщения и склонностью к ожирению (отношение шансов — ОШ 1,5–2). У 16% населения, имеющего генотип AA, в среднем масса тела на 3 кг больше, чем у носителей генотипа TT. Эта ассоциация выявлена у людей старше 7 лет и отражает характерное увеличение жировой массы [14]. В исследовании случай-контроль в медицинском центре «Наука» (Ростов-на-Дону, Россия) совместно с кафедрой генетики Южного федерального университета выявлена связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с ожирением в детской и подростковой популяции, установлены достоверные различия между детьми с ожирением и здоровыми по частоте генотипа AA ($p = 0,0079$) и аллеля А ($p = 0,005$; ОШ 0,67; 95% ДИ 0,51–0,88) полиморфизма rs9939609 гена [14, 16]. К.Д. Иевлева

и соавт. [10] при обследовании детей подросткового возраста установили ассоциацию ожирения и полиморфных локусов гена *FTO* (rs9939609+rs8050136).

По результатам нашей работы, в группе детей с ожирением и с нормальной массой тела гомозиготное носительство аллелей Т и С гена *AGT* не различалось (см. таблицу). Мутация гена *FABP2* (Thr/Thr) встречалась с одинаковой частотой у девочек с ожирением и здоровых подростков. Эти данные не согласуются с результатами исследования Р.С. Телепневой и соавт. [21], в котором индекс массы тела у подростков с генотипом GG был достоверно выше ($26,34 \pm 1,06$ кг/м²), чем у подростков с генотипом G/A ($22,87 \pm 1,23$ кг/м²; $p < 0,05$). Однако частота гетерозиготных генотипов GA (Ala/Thr) в обоих случаях была в 3,5–4 раза выше среди детей, страдающих ожирением [21]. Носительство аллеля А увеличивает риск развития избыточной массы тела, поэтому пациентам необходимо ограничивать калорийность рациона за счет жиров и поддерживать физическую активность для профилактики коморбидных состояний [8].

Необходимо продолжать исследования в области генетики детского ожирения. В будущем результаты крупных и углубленных генетических исследований в области персонализированной геномики откроют новые пути диетологического лечения и профилактики этого заболевания у детей [13].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Хавкин А.И. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения. Вопросы практической педиатрии 2022; 17(5): 83–89. [Milner E.B., Evdokimova N.V., Novikova V.P., Khavkin A.I. Cardiovascular risks of adolescent obesity. Voprosy prakticheskoy pediatrii 2022; 20(1): 32–41. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2022–1–32–41
2. Хавкин А.И., Новикова В.П., Евдокимова Н.В. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. Вопросы детской диетологии 2022; 20(1): 32–41. [Khavkin A.I., Novikova V.P., Evdokimova N.V. Nutrition as a way to control chronic low-intensity inflammation through correction of intestinal microbiota. Voprosy detskoi dietologii 2022; 20(1): 32–41. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2022–1–32–41
3. Littleton S.H., Berkowitz R.I., Grant S.F.A. Genetic Determinants of Childhood Obesity. Mol Diagn Ther 2020; 24(6): 653–663. DOI: 10.1007/s40291–020–00496–1
4. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии 2022; 17(2): 126–135. [Gritinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Toward the epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period). Voprosy prakticheskoy pediatrii 2022; 17(2): 126–135. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2022–2–126–135
5. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций. Российский

Выводы

1. Для девочек-подростков с ожирением характерны следующие особенности генотипов и аллелей изучаемых генов: 80% детей имеют гомозиготный генотип Pro/Pro гена *PPARG2*, являясь носителем патологической аллели Pro. Они имеют более высокий индекс массы тела и риск развития сахарного диабета 2-го типа. Для эффективного снижения массы тела этим детям необходимо соблюдать низкожировую диету. При сохранении ожирения во взрослом состоянии необходим мониторинг состояния углеводного обмена.

2. Не выявлено достоверных различий между частотой патологических генотипов и аллелей генов нейротрофического фактора мозга *BDNF*, гена рецептора лептина *LEPR*, гена, ассоциированного с жировой массой *FTO*, гена ангиотензиногена I, ангиотензиногена II, гена переносчика жирных кислот *FABP2*.

3. Дальнейшие исследования полиморфизмов генов, связанных с риском ожирения, помогут не только улучшить знания о патофизиологических механизмах его развития, но и обеспечить индивидуальный подход к клиническому ведению этих пациентов. Кроме того, важным будет исследование для определения наличия межгенных взаимодействий, которые также могут влиять на развитие обсуждаемой патологии и связанных с ней заболеваний.

вестник акушера-гинеколога 2014; 2: 43–51. [Kovaleva Y.V. Role of obesity in the development of menstrual and reproductive disorders. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2014; 2: 43–51. (in Russ.)]

6. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Дронова Е.Г., Райгородский Ю.М., Посохова Н.В. Немедикаментозная коррекция нейроэндокринных нарушений у девочек пубертатного возраста с ожирением. Акушерство и гинекология 2012; 7: 92–97. [Bolotova N.V., Averyanov A.P., Dronova E.G., Raigorodsky Yu.M., Posokhova N.V. Nonmedicamentous correction of neuroendocrine disorders in pubertal girls with obesity. Akusherstvo i ginekologiya 2012; 7: 92–97. (in Russ.)]
7. Panera N., Mandato C., Crudele A., Bertrando S., Vajro P., Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 1006008. DOI: 10.3389/fendo.2022.1006008
8. Choquet H., Meyre D. Genetics of Obesity: What have we Learned? Curr Genomics 2011; 12(3): 169–79. DOI: 10.2174/138920211795677895
9. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: методические рекомендации. Под ред. С.С. Алексанина. СПб.: полиграфический центр Санкт-Петербургского университета Государственной противопожарной службы МЧС России, 2012; 178. [Statistical analysis of medical and biological data using statistical software packages Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: methodical recommendations. Edited by S.S. Alexanin. SPb.: poligraficheskii tsentr Sankt-Peterburgskogo universiteta Gosudarstvennoy protivopozharnoy sluzhby MChS Rossii, 2012; 178. (in Russ.)]

10. Ievleva K.D., Bairova T.A., Sheneman E.A., Ayurova Z.G., Balzhieva V.V., Novikova E.A. et al. The effect of polymorphisms of energy metabolism genes on metabolic disorders in overweight adolescents of two ethnicities. *Bull Exper Biol Med* 2022; 172(4): 430–434. DOI: 10.1007/s10517-022-05408-3
11. Bordini L., Marchegiani F., Piangerelli M., Napolioni V., Gabbianelli R. Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. *IUBMB Life* 2017; 69(2): 108–115. DOI: 10.1002/iub.1596
12. Wang X., Liu J., Ouyang Y., Fang M., Gao H., Liu L. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One* 2013; 8(8): e71985. DOI: 10.1371/journal.pone.0071985
13. Razquin C. Evidences on three relevant obesogenes: mC4R, FTO and PPAR γ . Approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 136–149. DOI: 10.1002/mnfr.201000445
14. Насибулина Э.С., Шагимарданова Р.Р., Борисова А.В., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена FTO с избыточной массой тела в российской популяции. *Казанский медицинский журнал* 2012; 93(5): 823–826. [Nasibulina E.S., Shagimardanova R.R., Borisova A.V., Akhmetov I.I. Association of FTO gene polymorphism with excess body weight in the Russian population. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 93(5): 823–826. (in Russ.)]
15. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Рычкова Л.В., Шенеман Е.А., Храмова Е.Е., Колесникова Л.И. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2017; 2(5): 56–62. [Ievleva K.D., Bairova T.A., Rychkova L.V., Sheneman E.A., Khratova E.E., Kolesnikova L.I. Metabolism and obesity: contribution of the leptin receptor gene. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2017; 2(5): 56–62. (in Russ.)] DOI: 10.12737/article_59e85cb55584e4.51145791
16. Морозова А.В., Мальцева Н.В., Горбатовский Я.А., Лыкова О.Ф., Архипова С.В. Исследование ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2014; XXIV(3): 49–57. [Morozova A.V., Maltseva N.V., Gorbatsky Yu.A., Lykova O.F., Arkhipova S.V. Study of association of Gln223Arg polymorphism of leptin receptor gene with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2014; XXIV(3): 49–57. (in Russ.)]
17. Кох Н.В., Сленухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2015; (2): 4–8. [Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches. *Farmakogenetika i farmakogenomika* 2015; (2): 4–8. (in Russ.)]
18. Shakhanova A., Aukenov N., Nurtazina A., Massabayeva M., Babenko D., Adiyeva M., Shaimardonov N. Association of polymorphism genes LPL, ADRB2, AGT and AGTR1 with risk of hyperinsulinism and insulin resistance in the Kazakh population. *Biomed Rep* 2020; 13(5): 35. DOI: 10.3892/br.2020.1342
19. Han T.K., So W.Y. Effects of FABP2 Ala54Thr gene polymorphism on obesity and metabolic syndrome in middle-aged Korean women with abdominal obesity. *Cent Eur J Public Health* 2019; 27(1): 37–43. DOI: 0.21101/cejph.a5077
20. Leńska-Duniec A., Świtla K., Ahmetov I.I., Pickering C., Massidda M., Buryta M., Mastalerz A. et al. FABP2 (Ala54Thr) Polymorphism and Post-Training Changes of Body Composition and Biochemical Parameters in Caucasian Women. *Genes (Basel)* 2022; 12(7): 954. DOI: 10.3390/genes12070954
21. Телепнева Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Полиморфизм Ala54Thr гена FABP2 у детей с различной массой тела. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(4): 330. [Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Lebedko O.A. Ala54Thr polymorphism of the FABP2 gene in children with different body weight. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(4): 330. (in Russ.)]

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.

Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной иммунной тромбоцитопенией: оправдано ли следование клиническим рекомендациям?

И.С. Долгополов^{1,2}, А.М. Мнацаканян¹, А.В. Иванова^{1,2}, А.Д. Волянская¹, Е.А. Находнова¹, М.Ю. Рыков³, А.В. Зайцева¹

¹ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница», Тверь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия

Results of treatment of patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: is it justified to follow clinical recommendations?

I.S. Dolgoplov^{1,2}, A.M. Mnatsakanian¹, A.V. Ivanova^{1,2}, A.D. Volianskaya¹, E.A. Nakhodnova¹, M.Yu. Rykov³, A.V. Zaitseva¹

¹Children's Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;

²Tver State Medical University, Tver, Russia;

³Russian State Social University, Moscow, Russia

Иммунная тромбоцитопения — приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией $<100 \cdot 10^9/\text{л}$. Заболеваемость иммунной тромбоцитопенией составляет 4–6,4 на 100 тыс. детей в год.

Цель исследования. Анализ результатов лечения впервые диагностированной иммунной тромбоцитопении согласно клиническим рекомендациям ID699, опубликованным на сайте Минздрава России.

Материалы и методы. В анализ включены 13 пациентов (46% девочек, 54% мальчиков, средний возраст 9,5 (4–17) года) с иммунной тромбоцитопенией, поступивших в ДОКБ Тверской области в 2023 г. Инфекция предшествовала в 9 (69%) случаях, а вакцинация против кори — в 1 (8%). Средний период от момента начала инфекции 11 (5–15) дней. Степень кровотечения: I — 4 (31%), II — 3 (23%), III — 6 (46%). Гематурия наблюдалась в 3 (23%), меноррагия — в 1 (8%) случаях. Средний уровень тромбоцитов на момент поступления составил $9,0 (1,0–86) \cdot 10^9/\text{л}$.

Результаты. Заболеваемость составила 5,7 на 100 тыс. детского населения. В качестве дебюта терапии дексаметазон в дозе $20 \text{ мг}/\text{м}^2$, дни 1–3, использовался в 54% случаев; внутривенный иммуноглобулин $1000 \text{ мг}/\text{кг}$, день 1 — в 15%, преднизолон $2 \text{ мг}/\text{кг}$, 21 день — в 8% и в 23% случаев осуществлялось динамическое наблюдение. В 2 (17%) случаях потребовались прекращение терапии стероидами и переход на внутривенный иммуноглобулин в связи с нарастанием геморрагического синдрома и/или развитием осложнений терапии. Частичный и полный ответы достигнуты в 8 (62%) и 4 (31%) случаях соответственно. В 1 (8%) случае ответ не мог быть оценен. Суммарная эффективность терапии первой линии составила 92%.

Заключение. Применение клинических рекомендаций ID699 показало высокую эффективность для достижения первичного ответа и предупреждения рецидивов иммунной тромбоцитопении у детей.

Ключевые слова: дети, иммунная тромбоцитопения, клинические рекомендации, лечение.

Для цитирования: Долгополов И.С., Мнацаканян А.М., Иванова А.В., Волянская А.Д., Находнова Е.А., Рыков М.Ю., Зайцева А.В. Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной иммунной тромбоцитопенией: оправдано ли следование клиническим рекомендациям? Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 72–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-72-77

Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired immune-mediated disease characterized by isolated transient or persistent thrombocytopenia $<100 \cdot 10^9/\text{L}$. The incidence of immune thrombocytopenia is 4–6,4 per 105 children/year.

Purpose. To analyze the results of treatment newly diagnosed immune thrombocytopenia according to the clinical guidelines (ID699) published on the website of the Ministry of Health of Russia.

Material and methods. The analysis included 13 patients (F—46%, M—54%, median age — 9.5 (4–17) years) with immune thrombocytopenia admitted to the Tver Regional children's hospital in 2023. A history of infection preceding the immune thrombocytopenia was in 69% of cases and measles vaccination in 8%. The median period from the onset of infection was 11 (5–15) days. Degree of bleeding was — 1 gr. — 4 (31%), 2 gr. — 3 (23%), 3 gr. — 6 (46%). Hematuria was observed in 3 (23%), menorrhagia in 1 (8%) case. The mean platelet count at the time of admission was $9,0 (1,0–86) \cdot 10^9/\text{L}$.

Results. The incidence was 5.7 per 105 children/year. Dexamethasone $20 \text{ mg}/\text{m}^2$, days 1–3, was used in 54% of cases; IVIG $1000 \text{ mg}/\text{kg}$, day 1 in 15%, prednisolone $2 \text{ mg}/\text{kg}$, day 21 in 8% and in 23% of cases dynamic follow-up was performed. In 2 cases (17%), discontinuation of steroid therapy and switching to IVIG was required due to a hemorrhagic syndrome deterioration or/and complication of steroid therapy. Partial and complete responses were achieved in 8 (62%) and 4 (31%) cases respectively. In 1 (8%) case, the response could not be evaluated. The summary efficacy of first-line therapy was 92%.

Conclusion. The clinical guidelines ID699 was highly effective in achieving a primary response and preventing recurrence of immune thrombocytopenia in children.

Key words: children, immune thrombocytopenia, practice guideline, first-line therapy.

For citation: Dolgoplov I.S., Mnatsakanian A.M., Ivanova A.V., Volianskaya A.D., Nakhodnova E.A., Rykov M.Yu., Zaitseva A.V. Results of treatment of patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: is it justified to follow clinical recommendations? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(2): 72–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-72-77

Первичная иммунная тромбоцитопения — приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией, вызванной повышенным разрушением и нарушением выработки тромбоцитов. Иммунная тромбоцитопения сопровождается развитием геморрагического синдрома, выраженность которого, как правило, коррелирует с уровнем тромбоцитов в крови [1–3]. Первичная иммунная тромбоцитопения развивается вследствие повышенной деструкции и относительной недостаточности продукции тромбоцитов в отсутствие признаков вторичной тромбоцитопении. В дополнение к опосредованному антителами разрушению тромбоцитов, которое признано с 50-х годов XX века, наблюдаются опосредованный Т-клетками апоптоз мегакариоцитов, ингибирование продукции тромбоцитов и разрушение тромбоцитов Т-клетками [2, 3]. Первичная иммунная тромбоцитопения — наиболее распространенная причина тромбоцитопении у детей, частота развития которой, по разным оценкам, колеблется от 2 до 6,4 случая на 100 тыс. детей в год [1, 4, 5].

Окончательного диагностического теста для иммунной тромбоцитопении не существует; следовательно, первичная иммунная тромбоцитопения диагностируется после исключения любых причин тромбоцитопении, которые могут ее инициировать [6]. Иммунная тромбоцитопения обычно имеет хроническое течение у взрослых, в то время как примерно у 80–90% детей наблюдается спонтанная ремиссия в течение нескольких недель или месяцев после начала заболевания [7]. Целью лечения иммунной тромбоцитопении служит прекращение любого

активного кровотечения с достижением количества тромбоцитов, связанного с адекватным гомеостазом, а не «нормализация» их уровня в крови. Общепринятые терапевтические подходы первой линии включают терапию стероидами в различных дозах и режимах и введение внутривенного иммуноглобулина человека, которые обеспечивают излечение не менее 85–90% педиатрических пациентов с иммунной тромбоцитопенией в срок до 6 мес.

Статьями Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Постановлением Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2021 г. №1968 и другими законодательными актами определен порядок написания, утверждения и внедрения в практику клинических рекомендаций по диагностике и лечению различных нозологий [8, 9]. С 1 января 2023 г. мы внедрили в свою практику клинические рекомендации по лечению иммунной тромбоцитопении ID699, опубликованные на сайте Минздрава России в соответствии с действующим законодательством [4]. В рамках настоящей работы мы проанализировали результат применения клинических рекомендаций для лечения первичной впервые диагностированной иммунной тромбоцитопении в Тверской области у детей.

Характеристика детей и методы исследования

В анализ включены 13 пациентов (46% девочек, 54% мальчиков) с впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопенией, поступивших в ДОКБ Тверской области за период с 01.01.2023 по 17.12.2023 г. Средний возраст пациентов составил 9,5 (4–17) года. Средний уровень тромбоцитов на момент поступления достигал $17 (1,0–86) \cdot 10^9/\text{л}$. Инфекция предшествовала иммунной тромбоцитопении в 9 (69%) случаях, а вакцинация против кори — в 1 (8%). Средний период от момента начала инфекции составил 11 (5–15) дней. Во всех случаях, кроме одного, иммунной тромбоцитопении предшествовала вирусная инфекция. Все пациенты с острой респираторной вирусной инфекцией получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами по требованию. В одном случае у пациента наблюдалась незначительная инфицированная потеря на животе с увеличением регионарного пахового лимфатического узла. Средний уровень лейкоцитов на момент поступления составил $8,1 (7,2–15,4) \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 128 (116–163) г/л и ретикулоцитов 1,3 (1–1,8)%. Средний уровень С-реактивного белка достигал 9 (4–100) мг/дл. Патологии в биохимических анализах крови не выявлено у всех пациентов. Прямая реакция Кумбса отрицательная в 100% случаев. Незначительное увеличение селезенки по данным ультразвукового исследования отмечено у 2 (15%) пациентов. Коэффициент массы селезенки составил 4,3 и 4,5 (норма 2–4) соответственно.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Детской областной клинической больницы, зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: ID0000–0001–9777–1220
Мнацаканян Арсен Мхитарович — врач–детский онколог Детской областной клинической больницы, ORCID: ID0009–0001–4067–2130
Иванова Анна Валерьевна — зав. отделением педиатрии Детской областной клинической больницы, асс. кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: ID0009–0004–9866–1823
Зайцева Анна Васильевна — гл. врач Детской областной клинической больницы, ORCID: ID0000–0003–3372–9925
170100 Тверь, наб. Степана Разина, д. 23
Волянская Анастасия Денисовна — студент VI курса педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: ID0009–0004–1390–2529
Находнова Елена Андреевна — студент VI курса педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: ID0009–0004–1390–2529, ORCID: ID0009–0006–7063–4000
170100, г. Тверь, Советская, д. 4
Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., зав. кафедрой педиатрии Российского государственного социального университета, ORCID: ID0000–0002–8398–7001
e-mail: wordex2006@rambler.ru
129226 Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1

Степень выраженности геморрагического синдрома по шкале кровоточивости для детей была следующей: I — 4 (31%), II — 3 (23%), III — 6 (46%) случаев [4]. Гематурия наблюдалась в 3 (23%), меноррагия в 1 (8%) случаях. У 5 (38%) пациентов в анамнезе отмечались самокупирующиеся носовые необильные кровотечения. Терапия осуществлялась согласно клиническим рекомендациям Минздрава России ID699 [4].

Результаты

Заболеваемость первичной, впервые диагностированной иммунной тромбоцитопенией, составила 5,7 на 100 тыс. детского населения Тверской области. В качестве дебюта терапии дексаметазон в дозе 20 мг/м² дни 1–3, использовался в 54% случаев; внутривенный иммуноглобулин человека 1000 мг/кг, день 1 — в 15%, преднизолон 2 мг/кг, 21 день — в 8%. В 23% ($n=3$) случаев осуществлялось динамическое наблюдение у пациентов с геморрагическим синдромом I степени. Один пациент с геморрагическим синдромом I степени и начальным уровнем тромбоцитов $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ по требованию родителей получил терапию дексаметазоном после 4 дней наблюдения в связи с сохранением тромбоцитопении III степени ($3,0 \cdot 10^9/\text{л}$), постоянным появлением новых петехий на лице. Средний период от момента поступления в стационар до начала терапии составил 1,6 (1–5) дня.

В 2 (17%) случаях потребовалось прекращение терапии стероидами и переход на внутривенный иммуноглобулин в связи с прогрессированием кожно-слизистого геморрагического синдрома и/или развитием осложнений терапии. У 1 пациентки 10 лет с III степенью геморрагического синдрома на 6-й день после окончания терапии дексаметазоном и первичного подъема тромбоцитов с $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $39 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдались повторное их снижение до $6,0 \cdot 10^9/\text{л}$, обильная меноррагия с тенденцией к снижению концентрации гемоглобина с 125 до 117 г/л и боли в эпигастрии. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружены острые язвы в двенадцатиперстной кишке. В связи с невозможностью повторной терапии стероидами пациентка получила внутривенный иммуноглобулин в дозе 1 г/кг/сут.

Суммарная эффективность терапии первой линии составила 92% ($n=12$). В 1 (8%) случае пациентка с геморрагическим синдромом I степени была выписана по требованию родителей для лечения в другом учреждении на 3-и сутки наблюдения и ответ не мог быть оценен. Частичный и полный ответы достигнуты в 8 (61%) и 4 (31%) случаях соответственно. Средний уровень тромбоцитов на момент выписки составил $70 (20–307) \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — $8,5 (4,4–22) \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобина — 134 (117–162) г/л. Среднее число дней пребывания в стационаре — 10,2 (3,0–23).

Снижение уровня тромбоцитов до I–II степени наблюдалось у 3 (23%) пациентов на день +39,

день +33 (до II степени) и день +40 (I степени) с последующим восстановлением до нормы без лечения на день +65, день +58 и день +45. В 2 из 3 случаев вторичное снижение наблюдалось у пациентов, получивших терапию внутривенным иммуноглобулином. На момент написания статьи у всех пациентов восстановлен уровень тромбоцитов выше $100 \cdot 10^9/\text{л}$ при среднем периоде наблюдения 4,0 (1,2–10,5) мес.

Обсуждение

Первичная иммунная тромбоцитопения обычно поражает детей в возрасте от 1 до 7 лет, и в этом возрасте отличается относительно доброкачественным течением, с лечением или без него, и большим процентом спонтанных ремиссий. В 85–90% случаев пациенты достигают полной ремиссии через 3–6 мес после постановки диагноза [2]. Вероятность спонтанной ремиссии иммунной тромбоцитопении уменьшается по мере увеличения возраста пациентов, а вероятность развития рецидивирующей или хронической иммунной тромбоцитопении возрастает. Частота ремиссий в течение 1 года составляет 74% у детей в возрасте до 1 года, 67% у лиц в возрасте от 1 до 6 лет и 62% у лиц в возрасте от 10 до 20 лет [10, 11]. Общий анализ крови выявляет изолированную тромбоцитопению с нормальным уровнем гемоглобина, лейкоцитов и их субпопуляций. У детей может обнаруживаться микроцитарная, гипохромная анемия с учетом широкого распространения железодефицитной анемии как сопутствующего заболевания. При ее выявлении в анализе крови определение показателей метаболизма железа позволяет быстро разрешить сомнения в диагнозе иммунной тромбоцитопении. В представленной когорте пациентов ни у одного не выявлен уровень гемоглобина ниже возрастной нормы (средний уровень гемоглобина 129 г/л, ретикулоцитов 1,3%).

В 2009 г. Международная рабочая группа (IWG) по итогам Консенсусной конференции в Виченце, Италия (the Vicenza Consensus Conference, октябрь 2007 г.) предложила новую терминологию с целью подчеркнуть аутоиммунный патогенез иммунной тромбоцитопении [1]. Решено сохранить аббревиатуру «ИТП», изменив значение. Под аббревиатурой «ИТП» подразумевается «иммунная тромбоцитопения»: буква «П» в настоящее время означает «Первичная» и заменяет устаревшее «Пурпура», которое считается неподходящим термином для описания клинических проявлений заболевания, поскольку симптомы (подобные пурпуре) в большинстве случаев отсутствуют. Термин «первичная» относится к отсутствию признанной причины заболевания. Наряду с изменением терминологии, касающейся определения заболевания, также изменено определение его различных фаз. Поскольку надежные прогностические клинические и лабораторные признаки продолжительности заболевания еще не определены,

традиционное определение «острая иммунная тромбоцитопения первичная» уступило место термину «впервые диагностированная иммунная тромбоцитопения первичная», который используется для определения всех первичных случаев на момент постановки диагноза [1, 2]. Пороговое значение количества тромбоцитов для установления диагноза определено на новом уровне $100 \cdot 10^9/\text{л}$ вместо прежнего предела в $150 \cdot 10^9/\text{л}$ [1, 4, 10].

Иммунная тромбоцитопения у детей имеет острое внезапное начало, и в 61–71% случаев заболеванию предшествует вирусная инфекция или вакцинация 2–8 нед ранее, например против эпидемического паротита, кори и краснухи [12, 13]. Заболеваемость первичной иммунной тромбоцитопенией характеризуется сезонными колебаниями, как правило, совпадающими с периодом острых вирусных заболеваний [2]. В нашем наблюдении анамнез предшествующей вирусной инфекции или вакцинации против кори в течение ближайших 2 нед обнаружен у 69% и 7% пациентов соответственно. При этом 31% пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией в период пребывания в стационаре получали антибиотикотерапию в связи с сохраняющимися проявлениями инфекции или повышенными воспалительными маркерами в крови (высокий уровень С-реактивного белка).

Цели ведения первичной иммунной тромбоцитопении четко не определены, хотя в последнем отчете Международного консенсуса сделана попытка точнее определить их. Основное направление лечения — предотвращение кровотечений и обеспечение безопасности пациента путем повышения количества тромбоцитов у пациента до $(20\text{--}30) \cdot 10^9/\text{л}$, что полностью согласуется с действующими клиническими рекомендациями [4, 6]. Действующие клинические рекомендации ID699 диктуют дифференцированную тактику в отношении детей с впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопенией в зависимости от степени выраженности геморрагического синдрома и наличия факторов риска. Между тяжестью тромбоцитопении и выраженностью геморрагического синдрома нередко имеется корреляция. Спонтанная кровоточивость редко возникает при количестве тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$, а при количестве тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ риск развития геморрагического синдрома II–IV степени максимален. Следует отметить, что качество жизни пациентов и беспокойство родителей служат не менее значимыми, чем уровень тромбоцитов, факторами для принятия решения о начале медикаментозной терапии. Первоначальные варианты лечения впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопении у детей включают только наблюдение, использование внутривенного иммуноглобулина или стероидов, каждого отдельно или в комбинации [4, 6, 11]. Выжидательная тактика применяется

в отношении пациентов с геморрагическим синдромом 0–II степени и отсутствием таких факторов риска, как тромбоцитопения III степени, гематурия, сопутствующая лихорадка, головные боли, инфекции, возраст младше 3 лет, активное поведение ребенка, которое невозможно контролировать, предшествующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д. [4, 14]. При развитии геморрагического синдрома III степени, наличии факторов риска, беспокойстве родителей, снижении качества жизни пациента, и особенно в случаях тяжелой первичной иммунной тромбоцитопении рекомендовано начало неотложной терапии. Тяжелая первичная иммунная тромбоцитопения определяется как наличие геморрагического синдрома IV степени вне зависимости от уровня тромбоцитов. Тяжелый геморрагический синдром характеризуют кровотечения со слизистой оболочки, включая меноррагию, не купирующиеся самостоятельно носовые кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение, гематурию или, реже, внутричерепное кровоизлияние. Частота внутричерепных кровоизлияний у детей ниже, чем у взрослых, и встречается в 0,1–0,4% случаев первичной иммунной тромбоцитопении, однако является грозным осложнением заболевания с неблагоприятным прогнозом [1, 15]. При прогрессировании симптомов впервые выявленной первичной иммунной тромбоцитопении на фоне терапии предусмотрены опции увеличения доз лекарственных препаратов или введение в схемы дополнительных препаратов первой линии. В нашей работе тактика динамического наблюдения использовалась у 3 из 4 пациентов с геморрагическим синдромом I степени. Все пациенты с геморрагическим синдромом $\geq$ II степени и один с геморрагическим синдромом I степени получили терапию в связи с наличием факторов риска, дальнейшим прогрессированием кровоточивости или в связи с настойчивой позицией родителей, требующих лечения. При этом у 2 из 3 пациентов под наблюдением восстановлены безопасные уровни тромбоцитов без дальнейшего прогрессирования клинической симптоматики. Тенденция к назначению терапии детям с геморрагическим синдромом I–II степени, которым, согласно рекомендациям, может проводиться только динамическое наблюдение, прослеживается во всех мировых публикациях [16, 17].

Все существующие рекомендации поддерживают использование кортикостероидов в первой линии лечения впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопении [4, 17, 18]. Пероральный преднизолон часто эффективен для индукции ответа у педиатрических пациентов при введении в дозах 1–2 мг/кг в течение 7–14 дней и сохраняет эффективность также при более высоких дозах (4 мг/кг в день) в течение 3–4 дней, повышая количество тромбоцитов до более чем $50 \cdot 10^9/\text{л}$ в первые 72 ч у 72–88% пациентов [10, 18, 19]. Преднизолон

используется в разных дозах и схемах. Ни одна схема не имеет преимуществ перед другой. Обычно преднизолон применяется в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 2 нед и с отменой на 3-й неделе [13, 17]. В опубликованных в 2018 г. рекомендациях совместной рабочей группы (JWG) нескольких европейских гематологических обществ также не рекомендуется длительное применение кортикостероидов [20]. Из-за побочных эффектов длительного лечения кортикостероидами у детей, особенно в подростковом возрасте, таких как увеличение массы тела, появление акне, бессонницы и нарушений психики, наблюдается низкая приверженность длительной терапии при развитии синдрома Кушинга [21]. Мы считаем, что глюкокортикостероиды следует применять только в течение короткого периода времени для поддержания количества тромбоцитов в системе гемостаза. Американское общество гематологов (ASH) также рекомендует очень короткий курс преднизолона (<7 дней), учитывая высокую вероятность спонтанной ремиссии у детей и желание избежать побочных эффектов [10]. В Клинических рекомендациях ID699 предусмотрена возможность назначения дексаметазона внутривенно в дозе 20 мг/м² в течение 3 дней в качестве неотложной терапии. В нашем исследовании дексаметазон по этой схеме назначался в 54% случаев и привел к позитивному ответу в 72% случаев (полный — 14%, частичный — 58%). В 2 случаях после курса дексаметазона потребовалось назначение внутривенного иммуноглобулина в связи с нарастанием геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении <10 · 10⁹/л, а в одном случае — в связи с сохранением меноррагии и появлении острых стероидных язв в двенадцатиперстной кишке, что делало невозможным продолжение терапии стероидами. На фоне терапии коротким курсом дексаметазона мы не наблюдали побочных эффектов в виде нарушения психики, таких как бессонница и агрессивное поведение, описанных ранее [22].

Лечение внутривенным иммуноглобулином вызывает повышение количества тромбоцитов у 80%

педиатрических пациентов, достигая эффекта в первые 48 ч чаще, чем терапия кортикостероидами [23]. В действующих Клинических рекомендациях предусмотрено внутривенное введение иммуноглобулина в курсовой дозе 0,8–1 г/кг с возможностью применения второй дозы в случае неполного ответа. В нашем исследовании внутривенный иммуноглобулин первично вводился в 15% случаев с парциальным ответом на день выписки. Еще 15% пациентов получили внутривенный иммуноглобулин после терапии дексаметазоном в связи с ее недостаточной клинико-лабораторной эффективностью или развитием побочных эффектов стероидов. Следует отметить, что именно эти 2 пациента были в числе тех, у кого развилось вторичное снижение уровня тромбоцитов до I–II степени на дни +39 и +40 от момента постановки диагноза с последующим спонтанным восстановлением. Побочных эффектов на введение внутривенного иммуноглобулина в исследовании мы не отмечаем.

Заключение

Заболеваемость впервые диагностированной первичной иммунной тромбоцитопенией в нашем исследовании составила 5,7 на 100 тыс. детей, что укладывается в общепринятые рамки. Таким образом, исследование носило сплошной характер и показало высокую эффективность действующих клинических рекомендаций по лечению первичной иммунной тромбоцитопении у детей с частотой позитивного ответа 92% без формирования персистирующих и хронических форм. Применение внутривенного дексаметазона в предлагаемом клиническими рекомендациями режиме не отличалось по непосредственной и отдаленной эффективности от других режимов терапии и не сопровождалось высокой частотой побочных эффектов. Однако с учетом малой выборки требуются дальнейшие исследования в этом направлении и оценка отдаленных результатов программного лечения с периодом наблюдения за пациентами не менее 6–12 мес.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11): 2386–2393. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
2. Consolini R., Legiitimo A., Caparello M.C. The Centenary of Immune Thrombocytopenia — Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front Pediatr* 2016; 4: 102. DOI: 10.3389/fped.2016.00102
3. Provan D., Semple J.W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine* 2022; 76: 103820. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103820
4. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Клинические рекомендации. Иммунная тромбоцитопения. ID699, 2021–2023 гг. [Ministry of Health of the Russian Federation, Clinical guidelines. Immune thrombocytopenia. ID699, 2021–2023. (in Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/699_1 / Ссылка активна на 25.12.2023.
5. Schoonen W.M., Kucera G., Coalson J., Li L., Rutstein M., Mowat F. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009; 145(2): 235–244. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x
6. Provan D., Arnold D.M., Bussell J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3: 3780–3817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
7. Heitink-Pollé K.M.J., Uiterwaal C.S.P.M., Porcelijn L., Tamminga R.Y.J., Smiers F.J., Van Woerden N.L. et al. Intra-

- nous immunoglobulin vs. observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. *Blood* 2018; 132: 883–891. DOI: 10.1182/blood-2018-02-830844
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 17.11.2021 № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Decree of the Government of the Russian Federation of November 17, 2021 No. 1968 "On approval of the Rules for the phased transition of medical organizations to the provision of medical care based on clinical recommendations developed and approved in accordance with parts 3, 4, 6–9 and 11 of Article 37 of the Federal Law" On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation». (in Russ.)] <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111190015> / Ссылка активна на 25.12.2023.
 9. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation". (in Russ.)] <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001201111220007> / Ссылка активна на 25.12.2023.
 10. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., Buchanan G., Cines D.B., Cooper N. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23): 3829–3866. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
 11. Bennett C.M., Neunert C., Grace R.F., Buchanan G., Imbach P., Vesely S.K., Kuhne T. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(1). DOI: 10.1002/pbc.26736
 12. Hsieh Y.L., Lin L.H. Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood: experience of a medical center in the past 2 decades. *J Chin Med Assoc* 2010; 73(12): 634–637. DOI: 10.1016/S1726-4901(10)70138-6
 13. Faki Osman M.E. Childhood immune thrombocytopenia: Clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr* 2012; 12(1): 27–39
 14. Arnold D.M. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 237–242. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.237
 15. Provan D., Semple J.W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine* 2022; 76: 103820. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103820
 16. Witmer C.M., Lambert M.P., O'Brien S.H., Neunert C. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(7): 1227–1231. DOI: 10.1002/pbc.25961
 17. Consolini R., Costagliola G., Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Pediatr* 2017; 5: 179. DOI: 10.3389/fped.2017.00179
 18. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–186. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
 19. Carcao M.D., Zipursky A., Butchart S., Leaker M., Blanchette V.S. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr* 1998; 424: 71–74. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01239.x
 20. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., Kiefel V., Eberl W., Kühne T. et al. Immune Thrombocytopenia — Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(5): 1–30. DOI: 10.1159/000492187
 21. Terrell D.R., Neunert C.E., Cooper N., Heitink-Pollé K.M., Kruse C. et al. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(12): 667. DOI: 10.3390/medicina56120667
 22. Kuhne T., Freedman J., Semple J.W., Doyle J., Butchart S., Blanchette V.S. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1997; 130(1): 17–24. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70305-6
 23. Beck C.E., Nathan P.C., Parkin P.C., Blanchette V.S., MacArthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147(4): 521–527. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.04.032

Поступила: 12.12.23

Received on: 2023.12.12

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.

Показатели микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой

Е.В. Асеева¹, Н.А. Геппе¹, В.В. Сидоров², И.В. Гребенева¹, А.Ш. Гацаева¹, Л.А. Феденева¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;²ООО Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА», Москва, Россия

Microcirculation indicators in children with bronchial asthma

E.V. Aseeva¹, N.A. Geppe¹, V.V. Sidorov², I.V. Grebeneva¹, A.Sh. Gatsaeva¹, L.A. Fedeneva¹¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²Scientific Productive Enterprise «LAZMA», Moscow, Russia

В педиатрической практике актуальны неинвазивные методы, позволяющие исследовать состояние микрокровотока. Один из таких методов — лазерная доплеровская флоуметрия.

Цель исследования. Оценка состояния микроциркуляции крови у детей с бронхиальной астмой методом лазерной доплеровской флоуметрии в периоды обострения и ремиссии заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 40 здоровых детей в возрасте 9–17 лет ($13,7 \pm 1,8$ года), составивших контрольную группу. Основную группу обследованных составили дети со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой ($n=60$) в период обострения ($n=29$) и ремиссии ($n=31$) сходного возраста. Для осуществления диагностики общего состояния микроциркуляции крови применена система портативных анализаторов «ЛАЗМА ПФ». Из анализаторов «ЛАЗМА ПФ» была организована распределенная система, состоящая из 4 приборов: по 2 анализатора для одновременных исследований на III пальце руки и на I пальце ноги. Запись показателей с 4 анализаторов проводилась одновременно в положении испытуемого сидя в течение 10 мин.

Результаты. При исследовании показателя микроциркуляторно-тканевой системы у детей с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести, находящихся в ремиссии, мы не выявили значимых отличий от показателей у здоровых детей. При оценке активных механизмов регуляции, влияющих на состояние микроциркуляции, выявлено достоверное снижение амплитуд колебаний эндотелиальной регуляции у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с таковой у здоровых детей ($p<0,05$). При сравнении пассивных колебаний кровотока у пациентов с бронхиальной астмой выявлено достоверное снижение амплитуд осцилляций в сердечном диапазоне в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$). Область применения результатов: медицина, педиатрия, терапия, пульмонология, аллергология.

Заключение. Лазерная доплеровская флоуметрия может быть использована в качестве дополнительного критерия диагностики и контроля терапии бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: дети, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, бронхиальная астма.

Для цитирования: Асеева Е.В., Геппе Н.А., Сидоров В.В., Гребенева И.В., Гацаева А.Ш., Феденева Л.А. Показатели микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 78–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-78-85

In pediatric practice, non-invasive methods are relevant that allow one to study the state of blood microflow. One such method is laser Doppler flowmetry.

Purpose. To evaluate the state of blood microcirculation in children with bronchial asthma by laser Doppler flowmetry during periods of exacerbation and remission of the disease.

Material and methods. 40 healthy children aged 9–17 years (13.7 ± 1.8) were examined, which made up the control group. The main group of the examined were children with moderate and severe bronchial asthma ($n=60$) during the period of exacerbation ($n=29$) and remission ($n=31$) of similar age. To diagnose the general condition, the microcirculation of blood used a system of portable blood microcirculation LAZMA PF. From the LAZMA PF analyzers, a distributed system consisting of four devices was organized: two analyzers for simultaneous research on the 3rd finger of the hands and on the 1st toes. The record of indicators from 4 analyzers was carried out simultaneously in the position of the subject sitting for 10 minutes.

Results. When studying the indicator of the microcirculatory-tissue system in children with bronchial asthma of moderate and severe severity who are in remission, we did not reveal significant differences from the indicators in healthy children. When assessing active regulation mechanisms affecting the state of microcirculation, a reliable decrease in the amplitudes of vibrations of endothelial regulation in patients with bronchial asthma compared to healthy children ($p<0.05$) was revealed. When comparing passive oscillations of blood flow in patients with bronchial asthma, a significant decrease in the amplitudes of oscillations in the cardiac range was revealed in comparison with the control group ($p<0.05$). Scope of results: medicine, pediatrics, therapy, pulmonology, allergology.

Conclusion. The laser Doppler flowmetry can be used as an additional criterion for the diagnosis and control of the therapy of bronchial asthma in children.

Key words: children, laser Doppler flowmetry, microcirculation, bronchial asthma.

For citation: Aseeva E.V., Geppe N.A., Sidorov V.V., Grebeneva I.V., Gatsaeva A.Sh., Fedeneva L.A. Microcirculation indicators in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(2): 78–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-78-85

Бронхиальная астма — наиболее частое хроническое гетерогенное заболевание у детей, приводящее к значительному снижению качества жизни [1]. Важную роль в патогенезе бронхиальной астмы играют нарушения микроциркуляции, появлению

которых способствует хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей с развитием гипоксемии, легочной гипертензии с изменением реологических свойств крови, нарушением транспорта кислорода к тканям [2, 3]. Важно отметить, что сосудистые изме-

нения при бронхиальной астме возникают на ранних стадиях заболевания, характеризуются утолщением интимы, увеличением содержания гладкомышечных элементов и инфильтрацией сосудистой стенки воспалительными клетками [4]. Хроническое воспаление сопровождается высокими концентрациями физиологически активных соединений в кровеносном русле (NO, провоспалительные цитокины и др.). Они не только индуцируют структурные и функциональные нарушения в микрососудистом русле очага воспаления (легкие, бронхи), но и существенно изменяют всю периферическую микрогемодинамику [2]. Различные механизмы, в том числе нервные и гуморальные, участвуют в контроле микрососудистой реактивности, адаптируя диаметр сосуда в соответствии с текущими потребностями организма [5, 6]. Взаимодействия между этими механизмами сложны и зависят не только от места измерения, но и от тяжести течения основного заболевания [6].

В педиатрической практике большое значение имеют неинвазивные методы, позволяющие исследовать состояние микроциркуляторно-тканевой системы. Один из таких методов — лазерная доплеровская флоуметрия, основное преимущество которого заключается в высокой чувствительности к изменениям состояния сосудистого русла [7–10].

В связи со сложными биологическими и физиологическими механизмами регуляции микроциркуляторного русла рекомендуется использовать спектральный анализ регистрируемого сигнала для оценки состояния сосудистого тонуса [8]. К настоящему времени выявлено пять характерных частотных интервалов модуляции микрокровотока в диапазонах от 0,005 до 2 Гц, каждый из которых связан со специфическим физиологическим воздействием, модулирующим микрокровоток. Анализ модуляций в указанных

диапазонах обеспечивает более детальный анализ регуляций сосудистого тонуса у здоровых и больных людей [7, 9]. При помощи спектрального анализа можно изучить эндотелиальные, нейрогенные, миогенные, дыхательные и сердечные механизмы регуляции микроциркуляторного русла [8].

Цель исследования: оценка состояния микроциркуляции крови у детей с бронхиальной астмой методом лазерной доплеровской флоуметрии в периоды обострения и ремиссии заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

В педиатрическом отделении Сеченовского центра материнства и детства Сеченовского университета (Клиника детских болезней) основную группу обследованных составили дети со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой ($n=60$) в период обострения ($n=29$) и ремиссии ($n=31$), средний возраст — $13,1 \pm 1,5$ года, из них 46% девочек и 44% мальчиков. Группу контроля составили 40 практически здоровых детей от 9 до 17 лет, средний возраст — $14,1 \pm 1,4$ года, 42% девочек и 58% мальчиков.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол №22–21 от 09.12.2021). Диагностику бронхиальной астмы проводили в соответствии с основными положениями и критериями, изложенными в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2021 г., GINA 2023 г., клиническими рекомендациями по бронхиальной астме у детей [1, 11–13].

Для исследования параметров микроциркуляции применяли метод лазерной доплеровской флоуметрии [8]. Метод основан на облучении кожного покрова когерентным лазерным излучением с последующей регистрацией интенсивности отраженного излучения от статичных и подвижных структур ткани. После фотометрирования интенсивности отраженного излучения, аналоговой и цифровой обработки вычисляли M — среднее значение показателя микроциркуляции, который был пропорционален произведению числа эритроцитов в диагностируемом объеме на среднюю скорость их движения. Параметр σ — среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови M , имеет размерность в перфузионных единицах (пф). K_v — коэффициент вариации, отражает улучшение состояния микроциркуляции, так как увеличение этого коэффициента связано с повышением σ в результате активации активных механизмов контроля при практически не изменяющейся величине M .

Полученные сигналы содержат информацию об активных механизмах регуляции сосудистого тонуса — эндотелиальном, нейрогенном и миогенном, и пассивных механизмах — дыхательных и сердечных колебаниях кровотока [7, 8]. Указан-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0003–0547–3686

Асеева Елизавета Витальевна — асп. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0001–7140–6874
e-mail: liza.romantseva@yandex.ru

Гребенева Ирина Владимировна — к.м.н., врач-пульмонолог, врач высшей категории, зав. пульмонологическим отделением Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID 0000–0001–5523–5323

Гацаева Аза Шамуевна — асп. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID 0000–0003–2626–8905
119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1.

Феденева Лилия Александровна — студент VI курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID 0009–0006–0114–9693

119021 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

Сидоров Виктор Васильевич — к.т.н., ген. дир. Научно-производственного предприятия «ЛАЗМА», ORCID 0000–0002–0594–1534
123458 Москва, ул. Твардовского, д. 8, технопарк «Строгино».

ные механизмы оказывают влияние на формирование продольных и поперечных колебаний кровотока в определенных частотных диапазонах. Предыдущие исследования показали, что осцилляции кровотока эндотелиального диапазона находятся в пределах от 0,0095 до 0,021 Гц, колебания микрокровотока в нейрогенном диапазоне — 0,021–0,052 Гц, осцилляции миогенного диапазона — 0,052–0,145 Гц; диапазоны колебаний пассивных механизмов кровотока: дыхательный диапазон — 0,145–0,6 Гц и сердечный — 0,6–2 Гц [14]. Для осуществления диагностики общего состояния микроциркуляторно-тканевой системы применяется система портативных анализаторов микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» (регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2018/7853 от 26.11.2018 г.) [15]. Разработанное программное обеспечение позволяет работать с разным числом носимых приборов, от 1 до 8 одновременно. Мы использовали по 2 анализатора для одновременных исследований на III пальце рук и на I пальце ног [16]. Запись показателей с 4 анализаторов проводилась одновременно в положении испытуемого сидя в течение 10 мин [9]. В анализаторах имеются датчики, которые контролируют температуру в области исследования, а также датчики движения. При анализе данных от датчиков движения обнаруживается участок записи, связанный с движением ребенка, который может исказить реальную лазерную доплеровскую флоуметrogramму. Такой участок фильтруется с помощью программного обеспечения, а затем производится расчет диагностических показателей. Кроме того, нами изучена функция внешнего дыхания методом спирометрии на приборе Spiro USB (CareFusion Ltd, США) с оценкой основных показателей: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica V10 (StatSoft Inc., США), SAS V8 (США) и SPSS Statistics V17 (США). Для числовых параметров, которые имеют нормальное распределение, использован формат $M \pm SD$, где M — среднее значение, а SD — стандартное отклонение среднего значения. Непараметрические данные представлены

в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. При сравнении числовых данных (после проверки на нормальность распределения) применяли t -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли критерий Манна–Уитни для двух групп из несвязанных совокупностей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составляет 0,05. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты

Предварительно мы исследовали параметры лазерных доплеровских флоуметrogramм у здоровых детей. Полученные при оценке показателей у здоровых детей результаты по среднему значению показателя микроциркуляции (M), σ и K_v представлены в таблице. При сравнении указанных показателей на руках и ногах выявлены статически значимые различия. При оценке M у здоровых детей на ногах показатели были достоверно ниже, чем на руках. Кроме того, M на пальцах правой кисти был выше, чем на пальцах левой. Не выявлено статистически значимых различий M показателя микроциркуляции у мальчиков и девочек. При оценке K_v у здоровых детей на ногах выявлено значительное увеличение показателя. Высокие значения K_v отражают лучшее функционирование вазомоторного механизма модуляции тканевого кровотока. Полученные высокие показатели коэффициента вариации у детей на нижних конечностях сходны с таковыми в исследованиях других авторов [7, 16].

При исследовании показателя микроциркуляторно-тканевой системы у детей с бронхиальной астмой средней и тяжелой степеней тяжести, находящихся в ремиссии, мы не выявили статистически значимых отличий от показателей у здоровых детей (рис. 1). Сигнал лазерной доплеровской флоуметрии имеет определенную вариабельность, обусловленную пространственной неоднородностью распределения кровеносных сосудов тестируемой области и временной изменчивостью перфузии ткани [10].

Большинство пациентов, находящихся в стадии обострения, не имели выраженных достоверных различий по показателю микроциркуляции (M) по сравнению с детьми в стадии ремиссии. Однако у 6 детей, находящихся в стадии обострения, полученные пока-

Таблица. Показатели микроциркуляции у здоровых детей
Table. Microcirculation indicators in healthy children

Показатель	Правая рука	Левая рука	Правая нога	Левая нога
M , пф. ед	27 [24,1; 30,9]*	25 [20,6; 25,9]	11 [7,9; 18,4]	14 [9,4; 17,4]
σ , пф. ед.	2,9 [1,8; 3,4]*	1,7 [1,3; 2,4]	2,5 [1,4; 2,8]	2,6 [2,2; 3,5]
K_v , %	11,8 [10,3; 17,3]	11,1 [6,8; 16,4]	20,9 [16,6; 30,7]**	16,12[7,9; 20,5]

Примечание. Непараметрические данные в таблице представлены как медиана [интерквартильный размах]. M (пф.ед.) правая рука левая рука* $p < 0,05$; σ (пф.ед.) правая рука левая рука* $p < 0,05$; K_v (%) правая нога левая нога ** $p < 0,05$

затели отличались от нормы, максимальное значение M достигло 36 пф.ед. на правой руке и 25 пф.ед. на правой ноге, при этом осцилляции эндотелиального компонента регуляции были значительно снижены.

При оценке активных механизмов регуляции, влияющих на состояние микроциркуляции, выявлено

достоверное снижение амплитуд колебаний эндотелиальной регуляции у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$; рис. 2).

Кроме того, выявлено снижение амплитуд осцилляций нейрогенного и миогенного диапазонов при бронхиальной астме, статистически приближа-

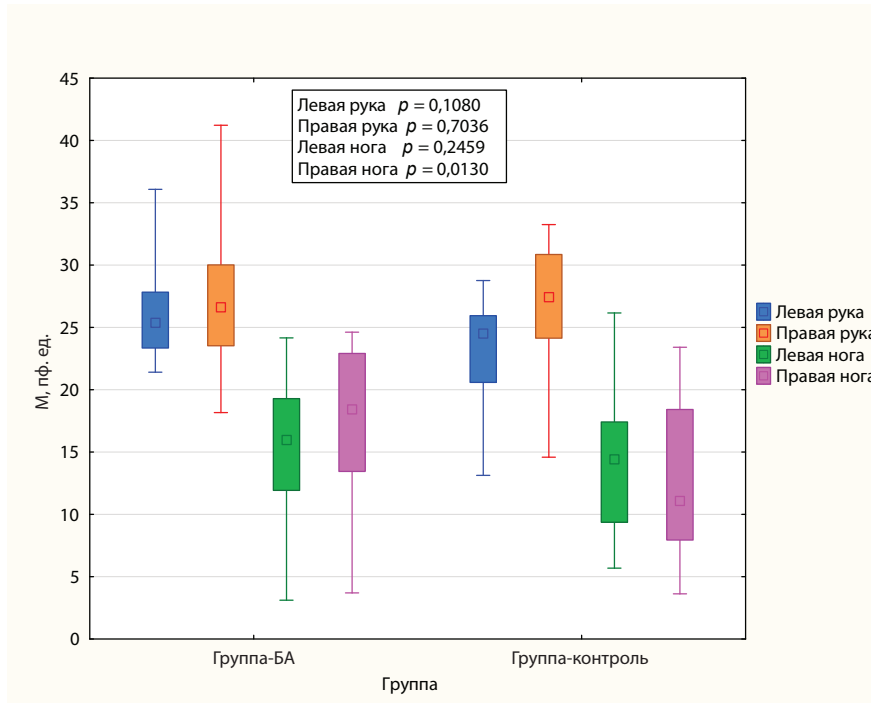


Рис. 1. Показатель микроциркуляции M (пф. ед.) у детей с бронхиальной астмой (БА) и здоровых детей.

Fig.1. Microcirculation index M (pf.u.) in children with asthma and healthy children.

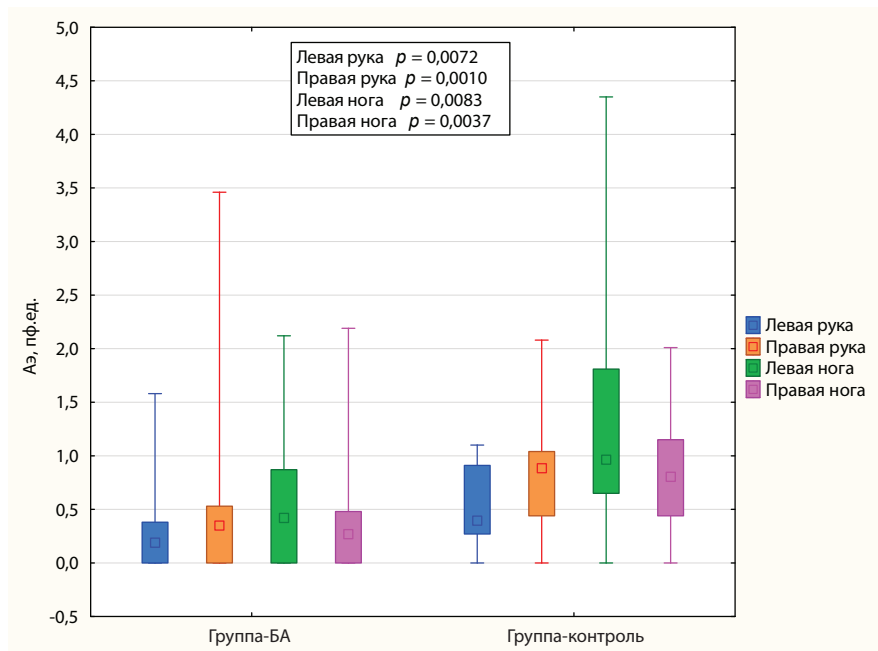


Рис. 2. Амплитуда осцилляций эндотелиального диапазона ($Aэ$, пф. ед.) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в стадии обострения и здоровых детей ($*p < 0,05$).

Fig. 2. Comparison of the amplitude of endothelial range oscillations in patients with exacerbated asthma and healthy children ($*p < 0,05$).

ющееся к достоверному, более выраженное на руках (рис. 3). При сравнении пассивных колебаний кровотока контрольной группы и у пациентов с бронхиальной астмой выявлено достоверное снижение амплитуд осцилляций в сердечном диапазоне (рис. 4).

При стабильном состоянии детей с бронхиальной астмой, т.е. в ремиссии, лазерная доплеровская флоуметриграмма соответствовала нормальной (рис. 5), что свидетельствует о положительном эффекте проводимой терапии.

Однако у 2 детей из группы детей в стадии ремиссии при нормальных показателях функции внешнего

дыхания значения при проведении лазерной доплеровской флоуметрии не достигали референсного диапазона. Этот критерий может быть использован как дополнительный для решения вопроса о коррекции терапии.

Снижение $ОФВ_1 < 80\%$ выявлено у 39% пациентов, признаки скрытого бронхоспазма — у 68% пациентов (прирост более 12% или больше 200 мл после пробы с бронхолитиком). Средняя ФЖЕЛ составила при среднетяжелой бронхиальной астме $66,1 \pm 1,3\%$ от должного, при тяжелой — $64,4 \pm 1,7\%$.

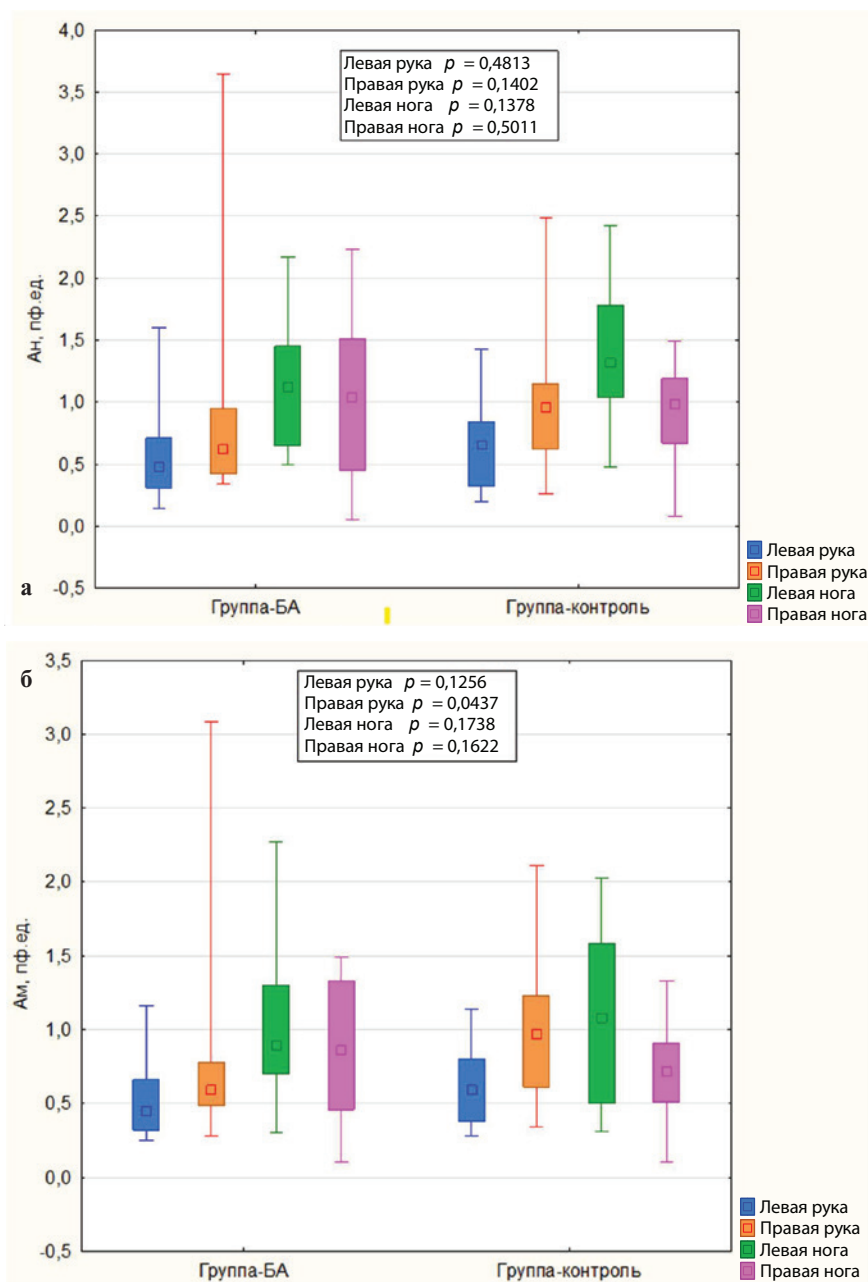


Рис. 3. Показатели нейрогенного (а) и миогенного (б) механизмов регуляции на руках и ногах у детей с бронхиальной астмой (БА) и контрольной группы.

Fig. 3. Comparison of indicators of neurogenic (A) and myogenic (B) regulatory mechanisms in the arms and legs in children with AD and the control group.

При исследовании взаимосвязи функции внешнего дыхания и состояния кожного кровотока у детей с бронхиальной астмой выявлена умеренная достоверная отрицательная корреляция между показателем микроциркуляции на правой руке и $ОФВ_1$, а также между показателем микроциркуляции на правой руке и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (индекс Тиффно) ($p < 0,05$). Получена сильная отрицательная корреляция пиковой объемной скорости выдоха с показателем микроциркуляции и умеренная отрицательная корреляция максимальной объемной скорости при выдохе 50% $ФЖЕЛ$ ($МОС_{50}$) и показателя микроциркуляции ($p < 0,05$).

Обсуждение

В последние годы в нашей стране и за рубежом все большее распространение получает метод лазерной

доплеровской флоуметрии, преимущество которого заключается в неинвазивной оценке уровня периферической перфузии. Обладая высокой чувствительностью, метод лазерной доплеровской флоуметрии позволяет выявлять особенности регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла.

В нашем исследовании показано, что эта регуляция у детей различается в различных анатомических областях. Продемонстрирована меньшая чувствительность микрососудистого русла ног по сравнению с руками. Перфузия кожного кровотока была достоверно ниже во всех частотных интервалах в покое на ногах по сравнению с таковым на руках у здоровых детей [17]. Для наиболее объективной оценки общего состояния микроциркуляторно-тканевой системы нами проанализированы значения одновременно

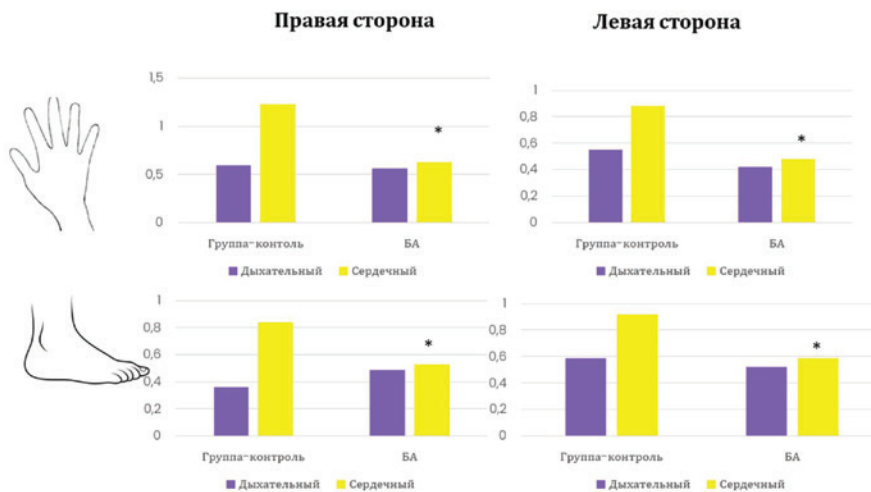


Рис. 4. Показатели пассивных колебаний кровотока на руках и ногах у детей с бронхиальной астмой (БА) и контрольной группы (* $p < 0,05$ между столбцами в каждом графике).
Fig. 4. Comparison of passive blood flow oscillations in the arms and legs in children with AD and the control group (* $p < 0.05$ between bars in each graph).

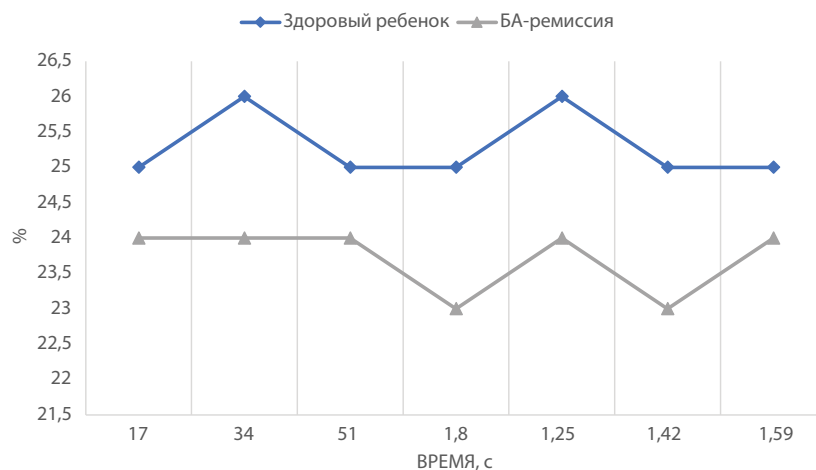


Рис. 5. Фрагмент ЛДФ-грамм у здорового ребенка и пациента с бронхиальной астмой (БА) в стадии ремиссии ($p > 0,05$).
Fig. 5. A fragment of LDF grams in a healthy child and a patient with asthma in remission ($p > 0.05$).

с нескольких участков тела. Показатели микроциркуляции на правой руке были достоверно выше, чем на левой руке. Мы предполагаем, что полученный результат можно объяснить более высокой распространенностью праворукости у детей [7, 18]. Обосновать данные можно также исходя из особенностей анатомического строения и архитектоники микроциркуляторного русла у детей. При исследовании показателей ультразвуковой доплерографии артерий кисти авторы обращают внимание, что скорость кровотока в пальцевых артериях кисти на правой руке в среднем превышает аналогичные значения на левой руке [19].

Состояние тканевой микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой остается недостаточно изученным. Показатель микроциркуляции у пациентов с бронхиальной астмой в ремиссии не отличался от такового у здоровых детей, что можно объяснить резервным потенциалом кожного кровотока и высокими компенсаторными возможностями детского возраста. В последнее десятилетие отмечено, что при формировании бронхиальной астмы имеется гипоксемия, вследствие чего развивается дисфункция эндотелия [3–5]. У некоторых детей в стадии обострения бронхиальной астмы показатель микроциркуляции был выше, чем у пациентов в стадии ремиссии, что может быть обусловлено развитием гипоксии во время тяжелого обострения бронхиальной астмы и последующим влиянием метаболических нарушений на микроциркуляторное русло и формирование венозного застоя [20]. Нами выявлена умеренная отрицательная корреляция между результатами оценки функции внешнего дыхания

у пациентов с бронхиальной астмой и показателем микроциркуляции, что свидетельствует о выраженном влиянии обструктивных изменений на состояние микроциркуляторно-тканевой системы у детей. При оценке активных механизмов регуляции, влияющих на состояние микроциркуляции, выявлено достоверное снижение амплитуд колебаний у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с таковыми у здоровых детей, что может свидетельствовать о подавлении вазодилататорной функции эндотелия при этом заболевании.

Заключение

Таким образом, использование лазерной доплеровской флоуметрии у детей с бронхиальной астмой дает возможность оценить выраженность микроциркуляторных изменений и служит дополнительной характеристикой тяжести обострения, а также объективным критерием достижения контроля бронхиальной астмы, с нормализацией у отдельных пациентов кровотока в артериолярных и веноулярных элементах микрососудистого русла. Выявленные изменения в местных системах регуляции кровотока у пациентов с бронхиальной астмой особенно выражены при тяжелом обострении. Сниженная активность эндотелиального механизма регуляции сохраняется и в стадии ремиссии бронхиальной астмы, что можно объяснить дисфункцией эндотелия. Амплитуды миогенного и нейрогенного механизма регуляции также у детей с бронхиальной астмой умеренно снижены. Этот метод может быть использован в качестве дополнительного метода диагностики и контроля терапии бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. <http://www.ginasthma.org/> / Ссылка активна на 15.02.2024.
2. Tikhonova I., Kosyakova N., Tankanag A., Chemeris N. Oscillations of Skin Microvascular Blood Flow in Patients with Asthma. *Microcirculation* 2016; 23(1): 33–43. DOI: 10.1111/micc.12252. PMID: 26494289
3. Луценко М.Т., Надточий Е.В. Морфофункциональная характеристика формирования гипоксии при бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2015; 55: 59–67. [Lucenko M.T., Nadtochij E.V. Morphofunctional characteristic of hypoxia formation in bronchial asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* 2015; 55: 59–67. (in Russ.)]
4. Tikhonova I., Kosyakova N., Tankanag A., Chemeris N. Effects of the Airway Obstruction on the Skin Microcirculation in Patients with Bronchial Asthma. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2016; 71(3): 233–239. DOI: 10.15690/vramn661
5. Roustit M., Cracowski J.-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Scie* 2013; 34(7): 373–384. DOI: 10.1016/j.tips.2013.05.007
6. Cracowski J.L., Roustit M. Human Skin Microcirculation. *Compr Physiol* 2020; 10(3): 1105–1154. DOI: 10.1002/cphy.c190008
7. Козлов В.И., Сахаров В.Н., Гурова О.А., Сидоров В.В. Оценка состояния микроциркуляции у детей 6–7 лет по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2021; 20(3): 46–53. [Kozlov V.I., Sakharov V.N., Gurova O.A., Sidorov V.V. Laser doppler flowmetry assessment of microcirculation in children of 6–7 years old. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya* 2021; 20(3): 46–53. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1682–6655–2021–20–3–46–53
8. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. М.: РУДН, 2012; 32. [Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. Laser Doppler flowmetry in assessing the condition and disorders of blood microcirculation. Moscow: RUDN Publ., 2012; 32. (in Russ.)]
9. Kralj L., Lenasi H. Wavelet analysis of laser Doppler microcirculatory signals: Current applications and limitations. *Front Physiol* 2023; 13: 1076445. DOI: 10.3389/fphys.2022.1076445
10. Hu H.F., Hsiu H., Sung C.J., Lee C.H. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study

- different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med Sci* 2017; 32(2): 327–334. DOI: 10.1007/s10103-016-2117-2
11. Глазова Т.Г., Рывкин А.И., Побединская Н.С., Ларюшкина Р.М., Горохова Р.Е., Филина И.В. и др. Структурно-функциональные изменения эритроцитарной системы приборнобронхиальной астме у детей. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2012; 17 (1): 45–48. [Glazova T.G., Ruykin A.I., Pobedinskaya N.S., Lariushkina R.M., Gorokhova R.E., Filina I.V. et al. Structural functional alterations of erythrocytic system in bronchial asthma in children. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* 2012; 17(1): 45–48. (in Russ.)]
 12. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: МедКом-Про; 2021: 228. [Genpe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitsky Yu.L., Revyakina V.A. National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. М.: MedCom-Pro; 2021: 228 p. (in Russ.)]
 13. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации. Российское респираторное общество (РРО) 2021 Бронхиальная астма (2021) [Bronchial asthma. Federal clinical guidelines. Russian Respiratory Society (RRO)2021 (in Russ.)] (spulmo.ru) / Ссылка активна на 15.02.2024.
 14. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2013; 496. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory tissue systems. Oscillations, information, nonlinearity. Guide for doctors. М.: Meditsina, 2013; 496. (in Russ.)]
 15. Sidorov V.V., Rybakov Yu.L., Gukasov V.M., Evtushenko G.S. A System of Local Analyzers for Noninvasive Diagnostics of the General State of the Tissue Microcirculation System of Human Skin. *Biomedical Engineering* 2022; 55(6): 379–382. DOI: 10.1007/s10527-022-10140-3
 16. Фролов А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В., Сидоров В.В., Крупаткин А.И., Дунаев А.В. Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении дыхательной техники хатха-йоги. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2021; 20(4): 33–44. [Frolov A.V., Loktionova Yu.I., Zharkikh E.V., Sidorov V.V., Krupatkin A.I., Dunaev A.V. Investigation of changes in the skin blood microcirculation when performing the hatha yoga breathing technique. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* 2021; 20(4): 33–44. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-33-44
 17. Tikhonova I., Grinevich A., Tankanag A. Analysis of phase interactions between heart rate variability, respiration and peripheral microhemodynamics oscillations of upper and lower extremities in human. *Biomed Signal Proces Control* 2022; 71: 103091. DOI: 10.1016/j.bspc.2021.103091
 18. Погребняк Т.А. Особенности микроциркуляции у студентов, имеющих разный тип моторной асимметрии рук. *Научный результат. Физиология* 2017; 2(12): 23–31. [Pogrebnyak T.A. Peculiarities of microcirculation in female students with a different type of motor hand asymmetry. *Nauchnyi rezul'tat. Fiziologiya* 2017; 2(12): 23–31. (in Russ.)] DOI: 10.18413/2409-0298-2017-3-2-23-31
 19. Дунаев А.В., Новикова И.Н., Жеребцова А.И., Крупаткин А.И., Соколовский С.Г., Рафаилов Э.У. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем. *Биотехносфера* 2013; 5(29): 44–53. [Dunaev A.V., Novikova I.N., Zherebcova A.I., Krupatkin A.I., Sokolovskij S.G., Rafailov E.U. Analysis of the physiological spread of parameters of microcirculatory tissue systems. *Biotehnosfera* 2013; 5(29): 44–53. (in Russ.)]
 20. Jung C., Jung F., Kelm M. The microcirculation in hypoxia: The center of the battlefield for oxygen. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 63(3): 169–172. DOI: 10.3233/CH-1663301

Поступила: 22.11.23

Received on: 2023.11.22

Конфликт интересов:

Сидоров В.В., является сотрудником компании ООО НПП "ЛАЗМА". При этом финансирование статьи не осуществлялось. В остальных возможных случаях авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

Sidorov V.V., is an employee of the company LLC NPP "LAZMA". However, the article was not funded. In other possible cases, the authors of this article have confirmed that there are no conflicts of interest or financial support to report.

Обратимость бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в обоснование коррекции ингаляционной терапии

Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Новак, Т.Н. Пронькина, Е.С. Рынгаченко, Л.В. Соколова, С.Э. Дьякова, И.Е. Зорина, П.А. Шатоха, А.Р. Шудуева

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

Reversibility of bronchial obstruction in patients with primary ciliary dyskinesia to justify correction of inhalation therapy

Yu.L. Mizernitskiy, A.A. Novak, T.N. Pronkina, E.S. Ryngachenko, L.V. Sokolova, S.E. Diakova, I.E. Zorina, P.A. Shatokha, A.R. Shudueva

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

Цель исследования. Оценка обратимости бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в группах с сопутствующим аллергическим воспалением и без него, а также определение целесообразности использования ингаляционных бронхолитических препаратов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ результатов оценки объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) до и после ингаляции бронхолитика и исследование зависимости обратимости обструкции от наличия маркеров атопии.

Результаты. Из 100 пациентов у 63 (63%) выявлены маркеры атопии, у 37 (37%) эти маркеры не обнаружены ($p \leq 0,05$). При сравнении ОФВ₁ у детей с аллергической отягощенностью ($n=63$) и в отсутствие таковой ($n=37$) выявлено, что у пациентов с маркерами атопии обструктивные изменения, определяемые при спирометрии, встречались на 14,2% чаще ($p \leq 0,05$). Обратимость бронхиальной обструкции зарегистрирована у 24 (24%) пациентов, из которых у 21 (87,5%) выявлены маркеры атопии ($p \leq 0,05$). У детей с сопутствующей аллергической отягощенностью и снижением ОФВ₁ обратимость обструкции обнаружена в 15 (48,4%) случаях ($p \leq 0,05$). Выявлено, что у пациентов с наличием маркеров атопии и ОФВ₁ $\leq 80\%$ обратимость обструкции встречается на 42,8% чаще, чем в группе пациентов с нормальным ОФВ₁ ($p \leq 0,05$).

Заключение. Большинство пациентов с первичной цилиарной дискинезией ($n=63$) имеют маркеры атопии, преимущественно за счет изолированного повышения уровня общего IgE в сыворотке крови ($p \leq 0,05$). Снижение ОФВ₁ $\leq 80\%$ у детей с аллергической отягощенностью определялось на 14,2% чаще, чем в группе детей в отсутствие таковой ($p \leq 0,05$). У большинства пациентов с аллергическим фенотипом зарегистрирована обратимость обструкции после пробы с бронхолитиком. Таким образом, всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией и наличием маркеров атопии рекомендовано проведение пробы с бронхолитиком, а при выявлении обратимости обструкции целесообразно добавление в терапию бронхолитического препарата.

Ключевые слова: дети, первичная цилиарная дискинезия, ОФВ₁, маркеры атопии, обратимость бронхиальной обструкции, бронхолитик.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Пронькина Т.Н., Рынгаченко Е.С., Соколова Л.В., Дьякова С.Э., Зорина И.Е., Шатоха П.А., Шудуева А.Р. Обратимость бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в обоснование коррекции ингаляционной терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(2): 86–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-86-91

Purpose. To assess the reversibility of bronchial obstruction in patients with primary ciliary dyskinesia in groups with and without concomitant allergic inflammation, with the aim of a differentiated approach to inhalation therapy and the validity of prescribing bronchodilators.

Material and methods. Retrospective analysis of the results of FEV₁ before and after inhalation of a bronchodilator and study of the dependence of the reversibility of obstruction on the presence of atopy markers.

Results. Of 100 patients, 63% ($n=63$) had atopy markers; 37% ($n=37$) did not have these markers ($p \leq 0,05$). When comparing the FEV₁ indicator in children with the presence of allergic burden ($n=63$) and in the absence of it ($n=37$), it was found that in patients with markers of atopy, obstructive changes identified during spirometry were 14.2% more common ($p \leq 0,05$). Reversibility of bronchial obstruction was recorded in 24% ($n=24$), of which 87.5% ($n=21$) of patients had markers of atopy ($p \leq 0,05$). In children with concomitant allergic burden and a decrease in FEV₁, reversibility of obstruction was detected in 48.4% ($n=15$) of cases ($p \leq 0,05$). It was revealed that in patients with the presence of atopy markers and a decrease in FEV₁ $\leq 80\%$, reversibility of obstruction occurs 42.8% more often compared to the group of patients with a normal level of FEV₁ ($p \leq 0,05$).

Conclusions. The vast majority of patients with primary ciliary dyskinesia ($n=63$) have markers of atopy, mainly due to an isolated increase in total IgE in the blood serum ($p \leq 0,05$). A decrease in FEV₁ $\leq 80\%$ in children with allergies was detected 14.2% more often compared to the group of children without it ($p \leq 0,05$). In the vast majority of patients with an allergic phenotype, reversibility of obstruction was observed after a test with a bronchodilator. Thus, all patients with primary ciliary dyskinesia and the presence of atopy markers are recommended to undergo a test with a bronchodilator, and if reversibility of obstruction is detected, it is advisable to add a bronchodilator drug to therapy.

Key words: children, primary ciliary dyskinesia, atopy markers, reversibility of bronchial obstruction, bronchodilator.

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Novak A.A., Pronkina T.N., Ryngachenko E.S., Sokolova L.V., Diakova S.E., Zorina I.E., Shatokha P.A., Shudueva A.R. Reversibility of bronchial obstruction in patients with primary ciliary dyskinesia to justify correction of inhalation therapy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69(2): 86–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-86-91

Первичная цилиарная дискинезия — редкое, генетически детерминированное заболевание, наследуемое преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, которое характеризуется нарушением ультраструктуры и двигательной функции ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур [1–6]. Сопутствующие функциональные и структурные дефекты ресничек нарушают мукоцилиарный клиренс, обуславливая мукостаз в нижних дыхательных путях. Это способствует поддержанию хронического нейтрофильного воспаления 1-го типа и повышенного уровня провоспалительных цитокинов, обусловленных рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями. В результате ухудшается функция легких и замедляется процесс выздоровления после инфекционных заболеваний.

Для первичной цилиарной дискинезии характерны ранняя манифестация клинических симптомов и тотальное поражение всех отделов респираторного тракта [7–9]. Поражение ЛОР-органов проявляется в виде хронических рецидивирующих синуситов и отитов, которые приводят к нарушению функции слухового аппарата и возникновению тугоухости [10–13]. Поражение нижних отделов дыхательных путей характеризуется рецидивирующими брон-

хитами и пневмониями, при которых часто требуются стационарное лечение и системная антибактериальная терапия [14]. Кроме того, у отдельных пациентов выявляется нарушение репродуктивной функции, обусловленное дефектом в жгутиках сперматозоидов и подвижных ресничках в маточных трубах [15–20].

Несвоевременная диагностика первичной цилиарной дискинезии приводит к прогрессирующему снижению функции легких и может иметь инвалидизирующие последствия [21]. В настоящее время нет «золотого стандарта» диагностики первичной цилиарной дискинезии, диагноз устанавливается исходя из клинического симптомокомплекса и результатов инструментальных, функциональных исследований. Важное место занимает функциональная диагностика с целью оценки функции внешнего дыхания; при спирометрии, как правило, выявляются обструктивные и смешанные нарушения [1, 22–25].

Вариабельность клинических симптомов поражения легких требует индивидуального подхода к тактике лечения [25]. Характер и распространенность бронхолегочных воспалительных изменений определяют тяжесть и прогноз заболевания [21]. Как правило, у пациентов с первичной цилиарной дискинезией при аускультации выслушиваются разнокалиберные влажные и сухие свистящие хрипы. По данным инструментального исследования, мультиспиральной компьютерной томографии легких могут выявляться изменения по типу бронхоэктазии и/или ателектазов. При указанных проявлениях важным ключевым моментом лечения является ингаляционная терапия, направленная на снижение вязкости мокроты и улучшение ее эвакуации, так как застой слизи в нижних дыхательных путях приводит к мукостазу, персистенции инфекционно-воспалительного процесса. При морфологической оценке мокроты M. Blunter, M. Kokks, L. Wittebols обнаружили большое содержание дисфункциональных нейтрофилов, ингибирующих эффероцитоз, что способствовало поддержанию воспаления в нижних дыхательных путях [цит. по 26]. Кроме того, по данным S.D. Sageli соавт. [20], выявлена корреляция уровня воспалительных маркеров мокроты (нейтрофильная эластаза мокроты, интерлейкин-1 β , интерлейкин-8, альфа-фактор некроза опухоли) с функциональным состоянием легких. Поскольку терапия при первичной цилиарной дискинезии не носит специфического характера, к основным ее направлениям относятся ликвидация воспалительных изменений, а также улучшение дренажной функции слизистой оболочки респираторного тракта [1, 27, 28]. Важно постоянное проведение терапии. По данным исследования, проведенного V. Fein и соавт. [29], по выявлению факторов риска ухудшения функции легких у пациентов с хорошей приверженностью к лечению объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в конце периода

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева и проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, засл. работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000–0002–0740–1718 e-mail: yulmiz@mail.ru

Новак Андрей Александрович — науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9398–2215

Пронькина Тамара Николаевна — врач-ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0007–5811–7710

Рынгаченко Елизавета Сергеевна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–8612–2126

Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. клиническим отделением пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–2376–0518

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–3445–4903

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–1963–4313

Шатоха Полина Александровна — науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–2324–2454

Шудуева Амина Руслановна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–6956–1418

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

наблюдения был выше, чем у детей с низкой приверженностью ($-0,15 \pm 0,88$ л против $-2,63 \pm 1,79$ л; $p < 0,01$) [29]. В свою очередь, V.A. Fegago и соавт. [30] в исследовании по оценке функции легких у пациентов с первичной цилиарной дискинезией отметили значение адекватной терапии; недостаточное лечение служит одной из возможных причин ухудшения функции легких. Эти данные позволяют предположить, что снижение легочной функции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией может быть предотвращено ранним вмешательством и проведением постоянной терапии в индивидуально подобранном объеме каждому пациенту [30]. В качестве базисного лечения у пациентов с первичной цилиарной дискинезией обычно рекомендуется использование различных муколитических препаратов, действие которых направлено на улучшение реологических свойств мокроты и усиление ее выведения. По мнению G.E. Phillips и соавт. [31], выполнение физических упражнений перед очищением дыхательных путей может значительно увеличить мукоцилиарный клиренс и более эффективно для бронходилатации, чем β_2 -агонисты [31]. В исследовании, проведенном Y.Y. Koh и соавт. (2000) [32], не выявлено взаимосвязи между применением ингаляций с бронхолитиком и улучшением функции легких. С целью активации дренажной функции применяется ингаляционная терапия гипертоническими растворами хлорида натрия различной концентрации, что является преимущественным и имеет большую доказательную базу у пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Однако такой подход может быть сопряжен с рядом таких нежелательных эффектов, как усиление кашля, бронхоспазм, одышка, раздражение верхних дыхательных путей, стеснение в грудной клетке [33]. Чтобы минимизировать указанные проявления, возможно применение гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой, которая дает увлажняющий эффект, снижая гиперреактивность бронхов и уменьшая выраженность воспаления в дыхательных путях [33, 34].

У пациентов с первичной цилиарной дискинезией также часто применяются ингаляции с бронхолитическими препаратами, которые влияют на тонус гладкой мускулатуры бронхов и составляют важное звено в терапии заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. Бронхолитические препараты используются, как правило, при гиперреактивности бронхов, вызванной повышенной чувствительностью нижних дыхательных путей к неспецифическим раздражителям и специфическим агентам. При первичной цилиарной дискинезии доказано, что воспалительные изменения в дыхательных путях имеют нейтрофильный характер и редко сопровождаются сопутствующей аллергической патологией, на основании чего можно сделать вывод о нецелесообразности исполь-

зования бронхолитических средств [35]. Однако хроническое воспаление и персистирующий инфекционный процесс, обусловленный нарушением мукоцилиарного клиренса, приводят к нарушению выведения слизи, застою мокроты, увеличению ее объема и вязкости, вызывая бронхоспазм даже без наличия сопутствующих аллергических заболеваний. Таким образом, увеличение объема мокроты приводит к бронхообструкции механического генеза, и требует применения бронхолитических средств.

Одним из важных показателей, на который следует ориентироваться при назначении бронхолитической терапии, служит степень обратимости бронхиальной обструкции после применения бронходилататора (проба считается положительной, если прирост ОФВ₁ составил $\geq 12\%$ или 240 мл). При положительном результате этой пробы пациентам с первичной цилиарной дискинезией целесообразно добавлять в базисную ингаляционную терапию дополнительно бронхолитический препарат.

Цель исследования: оценка обратимости бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в группах с сопутствующим аллергическим воспалением и без него, а также целесообразности использования ингаляционных бронхолитических препаратов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы выписные эпикризы 100 пациентов с диагнозом «первичная цилиарная дискинезия», которые проходили стационарное лечение в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, в Москве с 2015 по 2023 г.

Критерии включения: возраст пациентов от 4 до 17 лет с диагнозом первичная цилиарная дискинезия, установленным на основании анамнеза заболевания, клинической картины, а также по данным результатов лабораторного и инструментального исследований: выявления нарушений при микроскопии цилиарного эпителия слизистой оболочки полости носа и/или выявления соответствующих мутаций, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии и наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования и лечения.

Критерии исключения: возраст младше 4 лет и старше 18 лет, а также отсутствие добровольного информированного согласия.

При анализе данных выписных эпикризов оценивали следующие параметры: наилучшее зарегистрированное значение ОФВ₁, проба с бронхолитиком (обратимая обструкция дыхательных путей определялась как ОФВ₁ $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл по сравнению с исходным значением). Учитываемыми маркерами атопии были самый высокий за весь период пребывания пациента в стационаре уровень сывороточного IgE,

выходящий за рамки возрастной нормы, и абсолютное количество эозинофилов $\geq 0,3$ тыс/мкл.

Клинико-диагностическое обследование в виде спирометрии проводили на аппарате Jaeger type masterscreen—body. Все пациенты выполняли стандартные инструкции перед оценкой функции внешнего дыхания, а именно: воздерживались от ингаляционной бронхолитической терапии не менее чем за 8 ч до процедуры оценки функции внешнего дыхания. Результаты функционального исследования оценивал врач диагностики.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0.1011 (Stat Soft Inc., США). Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, $[Q_1; Q_3]$ — интерквартильный размах. Достоверность различий одноименных показателей осуществляли методами непараметрической вариационной статистики с использованием критерия U Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение

При оценке аллергологического профиля учитывали абсолютное количество эозинофилов и наибольший уровень общего IgE в сыворотке крови за весь период пребывания пациента в стационаре, максимальный уровень общего IgE в среднем регистрировался в возрасте 9 [8,5; 10,5] лет. В этом возрасте зарегистрированы максимальные показатели атопии по данным лабораторного исследования. У 63% ($n=63$) пациентов из общей группы выявлены один из показателей или сочетание двух показателей маркеров атопии, у 37% ($n=37$) детей эти маркеры не выявлены ($p \leq 0,05$). Таким образом, у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией выявлена аллергическая отягощенность.

Среди пациентов с аллергической отягощенностью сочетание двух маркеров атопии встречалось у 30,1% ($n=22$), изолированное повышение уровня сывороточного IgE — у 66,67% ($n=42$; $p \leq 0,05$). Медиана абсолютного количества эозинофилов составляла 0,42 [0,45; 0,49] тыс/мкл, что выше среднестатистического значения в общей популяции здоровых детей, у которых она составляла 0,21 тыс/мкл [36]. Медиана уровня сывороточного IgE составляла 120,2 [184,0; 214,2] МЕ/мл, указанный уровень повышения служит прогностически значимым маркером аллергического воспаления. Мы выявили, что у пациентов с первичной цилиарной дискинезией аллергический фенотип чаще характеризовался изолированным повышением уровня сывороточного IgE.

Основным показателем нарушения проводимости бронхиального дерева служит $ОФВ_1$. Медиана $ОФВ_1$ составила 81,5 [78,3; 86,7] % и находилась на нижней границе нормы, что полностью совпадает с данными зарубежных авторов F.S. Halbeisen, A. Jose, de S. Jong, которыми проведено ретроспективное исследование по оценке функции внешнего дыхания у детей с пер-

вичной цилиарной дискинезией — средний $ОФВ_1$ составил 81 [78; 83] % с гетерогенностью $I_2 \div 78\%$ [цит. по 20]. При оценке показателей функции внешнего дыхания среди пациентов различных возрастных групп особое внимание обращала группа пациентов в возрасте 6–9 лет, у которых выявлены минимальные изменения $ОФВ_1$ [21]. Снижение $ОФВ_1$ в общей группе пациентов с первичной цилиарной дискинезией ($n=100$) выявлено у 44% ($n=44$), среди которых среднее значение $ОФВ_1$ составляло $65,6 \pm 9,5\%$, что свидетельствовало об умеренных нарушениях вентиляционной функции легких [37]. Обструктивные нарушения сопровождались наличием маркеров атопии у 70,5% ($n=31$) пациентов, в то время как у 29,5% ($n=13$) маркеры атопии отсутствовали ($p \leq 0,05$). Выявлено, что аллергический компонент значительно влияет на функциональное состояние легких, вызывая бронхоспазм у пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Однако у 30% пациентов без сопутствующей аллергической отягощенности также выявлены обструктивные нарушения. Указано, что из группы пациентов, имеющих маркеры атопии ($n=63$), $ОФВ_1 \leq 80\%$ наблюдался у 49,2% ($n=31$), у остальных 50,8% ($n=32$) пациентов $ОФВ_1$ был в рамках референсных значений ($p \leq 0,05$). Выявлено, что пациенты с первичной цилиарной дискинезией и наличием маркеров атопии в равной степени имели низкий и нормальный уровень $ОФВ_1$. В группе пациентов без маркеров атопии ($n=37$) у 35% ($n=13$) отмечено снижение $ОФВ_1 \leq 80\%$, а у 65% ($n=24$) скоростные показатели функции внешнего дыхания были в пределах должных значений ($p \leq 0,05$). У большинства пациентов без аллергической отягощенности $ОФВ_1$ находился в рамках должных значений. Таким образом, в группе пациентов с первичной цилиарной дискинезией без маркеров атопии $ОФВ_1 \geq 80\%$ встречался на 14,2% чаще, чем в группе пациентов с первичной цилиарной дискинезией и сопутствующей аллергической отягощенностью ($p \leq 0,05$).

Обратимость бронхиальной обструкции выражалась в приросте $ОФВ_1 \geq 12\%$ после ингаляции бронхолитического препарата. Положительная проба с бронхолитиком, независимо от первоначального уровня $ОФВ_1$, выявлена у 24% ($n=24$) больных, из которых 87,5% ($n=21$) имели аллергическую отягощенность ($p \leq 0,05$). Медиана прироста $ОФВ_1$ составляла 22,5 [25,4; 29,0] % и свидетельствовала о статистически значимом приросте скоростных показателей. При оценке $ОФВ_1$ в группе пациентов с маркерами атопии обратимость обструкции выявлена у 33,3% ($n=21$), из которых у 71,4% ($n=15$) она была сопряжена со снижением $ОФВ_1$, а у 28,6% ($n=6$) показатели функции внешнего дыхания были в пределах нормы ($p \leq 0,05$).

По результатам настоящего исследования мы выявили, что у пациентов с сопутствующей аллергической отягощенностью и $ОФВ_1 \leq 80\%$ обратимость

обструкции встречается на 42,8% чаще, чем в группе пациентов с нормальным ОФВ₁ ($p \leq 0,05$). Обратимость обструкции у пациентов без маркеров атопии ($n=37$) встречалась в 8,1% случаев ($n=3$) ($p \leq 0,05$). Обратимость обструкции, сопряженная со снижением ОФВ₁, у пациентов с аллергической отягощенностью встречалась на 33% чаще, чем у пациентов без маркеров атопии. При сравнении двух групп пациентов в зависимости от наличия аллергической отягощенности мы установили, что обратимость бронхиальной обструкции встречалась на 24,9% чаще у пациентов с первичной цилиарной дискинезией и наличием маркеров атопии ($p \leq 0,05$). Мы выявили корреляцию и прямо пропорциональную связь между снижением ОФВ₁ и наличием обратимости обструкции у пациентов с аллергической отягощенностью ($p \leq 0,05$), несмотря на то, что по данным других исследователей такой взаимосвязи выявить не удалось [35].

Выводы

1. По результатам исследования, у 63% детей с первичной цилиарной дискинезией выявлена сопутствующая аллергическая отягощенность, наличие маркеров атопии, преимущественно за счет изолированного повышения общего уровня IgE ($p \leq 0,05$).
2. Снижение ОФВ₁ зарегистрировано у 44% ($n=100$) пациентов, из которых большинство имели маркеры атопии. Выявлено, что воспаление Th2 типа

в дыхательных путях, обусловленное аллергическим компонентом, значительно влияет на ОФВ₁ и обратимость бронхиальной обструкции, однако у 29,5% ($n=13$) пациентов с исходным снижением ОФВ₁ маркеры атопии не выявлены ($p \leq 0,05$). В группе пациентов с аллергическим фенотипом ($n=63$) ОФВ₁ имел в равной степени нормальный и сниженный уровень (51,8 и 49,2% соответственно; $p \leq 0,05$).

3. Обратимость обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией выявлена у 24% детей, из которых 87,5% ($n=21$) имели аллергический фенотип ($p \leq 0,05$). При этом среди пациентов со сниженным ОФВ₁ обратимость обструкции наблюдалась у 48,4% ($n=15$; $p \leq 0,05$). Таким образом, у пациентов с наличием маркеров атопии снижение ОФВ₁ прямо пропорционально взаимосвязано с обратимостью обструкции после ингаляции бронхолитического препарата ($p \leq 0,05$). У пациентов без аллергической отягощенности ОФВ₁ $\geq 80\%$ регистрировался на 14,2% чаще, чем в группе пациентов с маркерами аллергического воспаления ($p \leq 0,05$).

4. Таким образом, всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией и наличием маркеров атопии рекомендовано проведение пробы с бронхолитиком; при выявлении обратимости бронхиальной обструкции целесообразно решение вопроса о добавлении в базисную ингаляционную терапию бронхолитического препарата.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. Медицинский Совет 2021; 1: 276–285. [Novak A.A., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. Meditsinskii sovet 2021; 1: 276–285. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2021–1–276–285
2. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2023; 68(1): 39–46. [Novak A.A., Mizernitsky Yu.L. Clinical and genetic variants of primary ciliary dyskinesia in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2023; 68(1): 39–46. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–39–38
3. Strippoli M.P., Frischer T., Barbato A., Snijders D., Maurer E., Lucas J.S.A. et al. ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. Eur Respir J 2012; 39(6): 1482–1491. DOI: 10.1183/09031936.00073911
4. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P., Maurer E., Bush A., Nielsen K.G. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. Eur Respir J 2010; 36(6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010
5. Werner C., Lablans M., Ataian M., Raidt J., Wallmeier J., Große-Onnebrink J. et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2016; 47(3): 849–859. DOI: 10.1183/13993003.00776–2015
6. Rumman N., Fassad M.R., Driessens C., Goggin P., Abdelrahman N., Adwan A. et al. The Palestinian primary ciliary dyskinesia population: first results of the diagnostic and genetic spectrum. Eur Respir Soc 2023; 9(2): 00714–2022. DOI: 10.1183/23120541.00714–2022
7. Bush A., Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. Expert Rev Respir Med 2012; 6: 663–682. DOI: 10.1586/ers.12.60
8. Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. Acta Paediatr 2002; 91(6): 667–669. DOI: 10.1080/080352502760069089
9. Fedakar A., Aydogdu C. Clinical features of neonates treated in the intensive care unit for respiratory distress. The Turkish J Pediatr 2011; 53(2): 173–179. DOI: 10.3109/14767058.2010.551150
10. Günaydin R.Ö., Eroğlu E., Tellioglu B., Emiralioglu N., Uğur Özçelik N., Yalçın E. et al. Evaluation of otorhinolaryngological manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2023; 168: 111520. DOI: 10.1016/j.ijporl.2023.111520
11. Goutaki M., Lam Y.T., Alexandru M., Anagiotos A., Armengot M., Boon M. et al. Characteristics of Otolologic Disease Among Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. JAMA Otolaryngology — Head Neck Surg 2023; 149(7): 587–596. DOI: 10.1001/jamaoto.2023.0841
12. Sommer J.U., Schäfer K., Omran H., Olbrich H., Wallmeier J., Blumet A. et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol 2011; 268(3): 383–388. DOI: 10.1007/s00405–010–1341–9

13. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maureret E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2016; 48(8): 1081–1095. DOI: 10.1183/13993003.00736–2016
14. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A., Minnix S.L., Carson J.L., Hazucha M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303–365OC
15. Munro N.C., Currie D.C., Lindsay K.S., Ryder T.A., Rutman A., Dewaret A. et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 1994; 49(7): 684–687. DOI: 10.1136/thx.49.7.684
16. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *New Engl J Med* 1977; 297(1): 1–6. DOI: 10.1056/NEJM197707072970101
17. Bogorad A.E., Dyakova S.E., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to diagnosis and therapy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2019; 64(5): 123–133. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–123–133. (in Russ.)
18. Newman L., Chopra J., Dossett C., Shepherd E., Bercusson A., Carrollet M. et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum Reprod Update* 2023; 29(3): 347–367. DOI: 10.1093/humupd/dmad003
19. Jayasena C.N., Sironen A. Diagnostics and Management of Male Infertility in Primary Ciliary Dyskinesia. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(9): 1550. DOI: 10.3390/diagnostics11091550
20. Luongo F.P., Luddi A., Ponchia R., Fusilli P., Cotugno G., Ferrante R. et al. Case report: The CCDC103 variant causes ultrastructural sperm axonemal defects and total sperm immotility in a professional athlete without primary ciliary dyskinesia. *Front Genet* 2023; 14: 1062326. DOI: 10.3389/fgene.2023.1062326
21. Marro M., Leiva-Juárez M.M., D'Ovidio F., Chan J., Raemdonck D.V., Ceulemans L.J. et al. Lung Transplantation for Primary Ciliary Dyskinesia and Kartagener Syndrome: A Multicenter Study. *Transplant Int* 2023; 36: 10819. DOI: 10.3389/ti.2023.10819
22. Mossberg B., Afzelius B.A., Eliasson R., Camner P. On the pathogenesis of obstructive lung disease. A study on the immotile-cilia syndrome. *Scandinavian J Respir Dis* 1978; 59(2): 55–65.
23. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudriet D. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49(1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090–2016
24. Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D., Manion M., Rosenfeld M., Dell S.D. et al. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): e24–e39. DOI: 10.1164/rccm.201805–0819ST
25. Sagel S.D., Davis S.D., Campisi P., Dell S.D. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proceedings of the Am Thor Soc* 2011; 8(5): 438–443. DOI: 10.1513/pats.201103–024SD
26. Blanter M., Cockx M., Wittebols L., Salama S.A., Bondt M.D., Berghmans N. et al. Sputum from patients with primary ciliary dyskinesia contains high numbers of dysfunctional neutrophils and inhibits efferocytosis. *Respir Res* 2022; 23(1): 359. DOI: 10.1186/s12931–022–02280–7
27. Pereira R., Barbosa T., Cardoso A.L., Sá R., Sousa M. Cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia: Similarities and differences. *Respir Med* 2023; 209: 107169. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107169
28. Sagel S.D., Kupfer O., Wagner B.D., Davis S.D., Dell S.D., Ferkole T.W. et al. Airway Inflammation in Children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Ann Am Thoracic Soc* 2023; 20(1): 67–74. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202204–314OC
29. Fein V., Maier C., Schlegelendal A., Denz R., Koerner-Rettberg C., Brinkmann F. Risk factors for the deterioration of pulmonary function in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58(7): 1950–1958. DOI: 10.1002/ppul.26417
30. Ferraro V.A., Castaldo R.J., Tonazzo V., Zanonato S., Carrao S. Lung Function in Children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Children (Basel)*. 2023; 10(2): 290. DOI: 10.3390/children10020290
31. Phillips G.E., Thomas S., Heather S. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge. *Eur Respir J* 1998; 11(6): 1389–1391. DOI: 10.1183/09031936.98.11061389
32. Koh Y.Y., Park Y., Jeong J.H., Bush A. The effect of regular salbutamol on lung function and bronchial responsiveness in patients with primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2000; 117(2): 427–433. DOI: 10.1378/chest.117.2.427
33. Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Шудуева А.Р. Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста. *Медицинский Совет* 2022; 12: 36–39 [Mizernitsky Yu.L., Novak A.A., Shudueva A.R. Experience of inhalation application of hypertonic solution in pediatric pulmonology. *Meditsinskii sovet* 2022; 12: 36–39. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2022–16–12–36–39
34. Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Глухова М.В., Лурье Е.В. Применение гипертонического раствора у детей с острым бронхитом. *Медицинский Совет* 2021; 17: 78–84. [Denisova A.R., Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D., Glukhova M.V., Lurie E.V. The use of hypertonic saline in children with acute bronchitis. *Meditsinskii sovet* 2021; 17: 78–84. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2021–17–78–84
35. Levine H., Bar-On O., Nir V., West N., Dizitzer Y., Mussaffi H. et al. Reversible Bronchial Obstruction in Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med* 2022; 11(22): 6791. DOI: 10.3390/jcm11226791
36. Hartl S., Breyer M.K., Burghuber O.C., Offenheimer A., Schrott A., Urban M.H. et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 1901874. DOI: 10.1183/13993003.01874–2019
37. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205

Поступила: 30.01.24

Received on: 2024.01.30

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.

Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологические особенности у детей

Л.Н. Мазанкова¹, О.В. Калюжин², Н.А. Драчева¹, О.И. Климова^{1,3}, Э.Р. Самитова^{1,3}¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, Россия

COVID-19 and the flu: clinical and immunological features in children

L.N. Mazankova¹, O.V. Kalyuzhin², N.A. Dracheva¹, O.I. Klimova^{1,3}, E.R. Samitova^{1,3}¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;³Bashlyeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

В условиях ко-циркуляции возбудителей COVID-19 и других острых респираторных инфекций повышается риск одновременного заражения SARS-CoV-2 и иными патогенами, в частности вирусами гриппа. Ранее опубликованные данные о взаимном влиянии таких сочетанных инфекционных процессов весьма противоречивы.

Цель исследования. Определить клинико-иммунологические особенности сочетанного течения COVID-19 и гриппа у детей. Материалы и методы. Среди 3983 госпитализированных детей с COVID-19 методом полимеразной цепной реакции выявили 48 (1,2%) пациентов, ко-инфицированных вирусами гриппа А и В. Углубленному обследованию подвергли 31 ребенка с сочетанием COVID-19/гриппа. Группу сравнения составили 30 детей с моноинфекцией SARS-CoV-2. Помимо стандартных физикальных, инструментальных и лабораторных исследований, у пациентов сравниваемых групп с помощью иммуноферментного анализа определяли уровни IgM и IgG к S-белку SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

Результаты. У детей с сочетанием гриппа и инфекции, вызванной вариантами SARS-CoV-2 как дельта, так и омикрон, независимо от возраста выявляли острый бронхит чаще, чем у больных моноинфекцией SARS-CoV-2. Ко-инфицирование вирусом гриппа не изменяло частоту развития пневмонии у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2-омикрон, а у больных инфекцией SARS-CoV-2-дельта снижало ее. У ко-инфицированных детей были выше выраженность интоксикационного синдрома и уровень D-димера в крови. Кроме того, у пациентов с сочетанием COVID-19 и гриппа выявлены более низкие, чем у с больных моноинфекцией SARS-CoV-2, концентрации IgM и IgG к S-белку.

Заключение. Ко-инфицирование вирусами гриппа изменяет клиническое течение COVID-19, при этом характер и вектор изменений зависят от геноварианта SARS-CoV-2. Установлено снижение выраженности гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 у ко-инфицированных детей.

Ключевые слова: дети, сочетанная инфекция, COVID-19, грипп, SARS-CoV-2.

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Калюжин О.В., Драчева Н.А., Климова О.И., Самитова Э.Р. Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологические особенности у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 92–100. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–92–100

In conditions of co-circulation of COVID-19 pathogens and other acute respiratory infections, the risk of simultaneous infection with SARS-CoV-2 and other pathogens, in particular influenza viruses, increases. Previously published data on the mutual influence of such combined infectious processes are very contradictory.

Purpose. To determine the clinical and immunological features of the combined course of COVID-19 and influenza in children.

Material and methods. Among 3,983 hospitalized children with COVID-19, 48 patients (1.2%) co-infected with influenza A and B viruses were identified by PCR. 31 children with a combination of COVID-19/Influenza were subjected to in-depth examination. The comparison group consisted of 30 children with SARS-CoV-2 mono-infection. In addition to standard physical, instrumental and laboratory studies, serum levels of IgM and IgG to SARS-CoV-2 S protein were determined in patients of the compared groups using ELISA.

Results. In children with a combination of influenza and infection caused by both delta and omicron variants of SARS-CoV-2, acute bronchitis was more common, regardless of age, compared with patients with SARS-CoV-2 mono-infection. Co-infection with the influenza virus did not change the incidence of pneumonia in patients with omicron-SARS-CoV-2 infection, and in patients with delta-SARS-CoV-2 infection it decreased it. In co-infected children, the severity of intoxication syndrome and the level of D-dimer in the blood were higher. In addition, patients with a combination of COVID-19 and influenza showed lower concentrations of IgM and IgG to S-protein in comparison with patients with SARS-CoV-2 mono-infection.

Conclusion. Co-infection with influenza viruses alters the clinical course of COVID-19, while the nature and vector of changes depend on the SARS-CoV-2 gene variant. A decrease in the severity of the humoral immune response to SARS-CoV-2 in co-infected children was found.

Key words: children, combined infection, COVID-19, influenza, SARS-CoV-2.

For citation: Mazankova L.N., Kalyuzhin O.V., Dracheva N.A., Klimova O.I., Samitova E.R. COVID-19 and the flu: clinical and immunological features in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(2): 92–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–92–100

По данным зарубежных и отечественных авторов, острые респираторные вирусные инфекции остаются одной из основных причин детской заболеваемости и смертности [1–3]. В настоящее время

активно изучается взаимодействие между респираторными вирусами, особенно между вирусами гриппа и SARS-CoV-2, которое может влиять на особенности течения и исход заболевания [3–6]. Распространен-

ность сочетанных инфекций COVID-19/грипп варьирует от 0,2 до 45,7% случаев с преобладанием в детской популяции, причем большинство данных основано на отчетах о серии случаев [3, 7, 8]. В немногочисленных публикациях авторы указывают на схожесть клинической симптоматики ко-инфекции COVID-19/грипп, что затрудняет дифференциальную диагностику без лабораторной верификации и препятствует своевременному назначению специфической противовирусной терапии [5, 6, 9]. Клиническая значимость межвирусного взаимодействия также обсуждается. В исследованиях сочетанной инфекции COVID-19/грипп на модели животных описано утяжеление течения заболевания преимущественно за счет поражения легких [9, 10]. В своей работе М.С. Swets и соавт. [11] указывают на более тяжелое течение заболевания и высокую летальность при сочетаниях COVID-19/грипп. С.У. Tang и соавт. (2022) [12] демонстрируют низкую частоту сочетаний вирусов гриппа с геновариантом SARS-CoV-2-омикрон (7,1%), тогда как этот показатель был значительно выше при ко-инфекции вируса гриппа и SARS-CoV-2-дельта, достигая 48%. Авторы предполагают, что вариант омикрон вируса SARS-CoV-2 имеет более выраженные антагонистические свойства по отношению к вирусу гриппа по сравнению с дельта-вариантом SARS-CoV-2, что и обуславливает низкую распространенность сочетаний омикрон-SARS-CoV-2/грипп. Противоположные данные приведены в обзоре Z. Guan и соавт. (2021) [13]: исследователи не выявили клинически значимого влияния на тяжесть инфекции и смертность при сочетанной инфекции COVID-19/грипп.

Большинство исследователей обращают особое внимание на сходство клинической симптоматики COVID-19 и гриппа как у взрослых пациентов, так и у детей [14–16]. Отечественные данные по рас-

пространенности сочетанной инфекции COVID-19/грипп весьма ограничены без упора на особенности иммунологических изменений при данной патологии, что и послужило поводом для нашего исследования.

Цель исследования: выявить клинико-иммунологические особенности течения сочетанной инфекции COVID-19/грипп у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находился 31 ребенок в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес 29 дней с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с гриппом, госпитализированный в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ» Москвы с октября 2021 по май 2022 г. Среди детей этой группы (с учетом эпидемиологической ситуации и преобладания определенного геноварианта SARS-CoV-2) 17 были ко-инфицированы SARS-CoV-2-дельта и вирусом гриппа (подгруппа дельта/грипп) в период 4-й волны подъема заболеваемости COVID-19 (с октября по декабрь 2021 г.) и 14 детей — SARS-CoV-2-омикрон и вирусом гриппа (омикрон/грипп) в период 5-й волны подъема заболеваемости COVID-19 (с января по май 2022 г.). Группу сравнения составили 30 детей, переносивших COVID-19 в моноварианте, среди которых по эпидемиологическим данным 15 детей были инфицированы SARS-CoV-2-дельта (подгруппа дельта) и 15 детей — SARS-CoV-2-омикрон (подгруппа омикрон).

PHK SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки выявляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR). Вирусы гриппа в назофарингеальном мазке определяли методом RT-PCR, используя набор АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL. Вирусную ДНК/PHK экстрагировали из 100 мкл образца с помощью набора РИБО-преп («Amplisens», Россия). Уровень иммуноглобулинов M и G (IgM, IgG) к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов АО «Вектор-Бест» на 5–7-й день заболевания (референсные значения: IgM >2 ед/мл, IgG >10 ед/мл).

Всем пациентам проводили исследование для выявления гриппа в ранний период от момента начала клинических симптомов респираторного заболевания до 3–5 дней одномоментно с обследованием на COVID-19.

Все дети из исследуемых групп поступали в ранний период от момента начала клинических симптомов респираторного заболевания до 5-го дня. Однако обращает внимание, что в подгруппах дельта/грипп и омикрон/грипп отмечалось более острое начало заболевания с дебютом яркой клинической картины. В связи с этим пациенты поступали в стационар в более ранние сроки, чем с моновариантами

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, ORCID: 0000-0002-0895-6707

Самитова Эльмира Растямовна — к.м.н., зам. гл. врача по инфекциям ГБУЗ Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, асс. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0380-7515

Климова Ольга Ивановна — к.м.н., асс. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, врач-инфекционист Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0001-7936-0399

Драчева Наталья Алексеевна — врач-педиатр, асс. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7557-2236

123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Калужин Олег Витальевич — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3628-2436

119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

дельта и омикрон. Средние сроки госпитализации составили для подгруппы дельта/грипп $6,9 \pm 3,7$ дня, для подгруппы омикрон/грипп — $5,8 \pm 2,2$ дня, для подгруппы дельта — $7,7 \pm 3,1$ дня, для подгруппы омикрон — $5,2 \pm 2,0$ дня ($p > 0,05$). Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в исследуемых группах проводилось в среднем на 3–4-й день от начала клинических проявлений инфекции. Средняя продолжительность вирусывыделения SARS-CoV-2 в исследуемых группах/подгруппах достоверно не различалась.

У 50% детей обеих групп не был зарегистрирован контакт с больными острыми респираторными вирусными инфекциями, в связи с чем эпидемиологический анамнез не был установлен. Наибольший удельный вес контактов с инфекционными больными был представлен внутрисемейными очагами (33,3–42,9%). Все дети получали в стационаре противовирусную терапию препаратами Умифеновир и Интерферон-альфа-2b с антиоксидантами. В подгруппе дельта препараты Интерферон-альфа-2b получали 13,3% детей, в подгруппе омикрон — 20% пациентов, в подгруппе дельта/грипп — 35,3% детей и в подгруппе омикрон/грипп — 57,1%, что обусловлено возрастными особенностями госпитализированных пациентов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью дистрибутива Anaconda, v.2–2.4.0, 2016 г. с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты и их обсуждение

Всего обследованы на наличие вируса гриппа в носоглотке методом ПЦР 3983 госпитализированных детей с COVID-19, среди которых удельный вес сочетания COVID-19/грипп составил 1,2% (у 48 детей). В углубленное исследование был включен 31 ребенок с COVID-19/грипп, который переносил заболевание в среднетяжелой форме и не имел коморбидной патологии в стадии субкомпенсации

и декомпенсации. Грипп А выявлен у 15 (88,4%) детей подгруппы дельта/грипп и у 12 (85,7%) — в подгруппе омикрон/грипп; из них H3N2 — у 14 (93,3%) в подгруппе дельта/грипп и у 9 (75%) в подгруппе омикрон/грипп. Грипп В идентифицирован у 2 (11,6%) в подгруппе дельта/грипп и у 2 (14,3%) в подгруппе омикрон/грипп.

Сочетания дельта/грипп и омикрон/грипп наиболее часто встречались у детей раннего и дошкольного возраста, составляя 52,9 и 64,3% соответственно, тогда как дельта и омикрон в моноварианте регистрировались преимущественно у подростков — по 60% (рис. 1). По гендерной структуре достоверных различий не получено.

Во всех 4 исследуемых подгруппах отмечены единичные случаи сопутствующих заболеваний (патология ЛОР-органов, аллергологические, неврологические заболевания и др.) в стадии компенсации, в связи с чем исследуемые когорты сопоставимы по наличию фоновых состояний.

При анализе поражения дыхательной системы в 4 подгруппах у всех детей регистрировались катаральные проявления в носо- и ротоглотке независимо от клинических вариантов. Клинические признаки поражения верхних дыхательных путей (рино/фарингит, ларинготрахеит/трахеит) в подгруппе омикрон/грипп встречались достоверно реже, чем у больных моноинфекцией SARS-CoV-2-омикрон. В подгруппах дельта и дельта/грипп поражение верхних дыхательных путей наблюдалось практически в одинаковом числе случаев. Отмечено, что в подгруппах дельта/грипп и омикрон/грипп явления бронхита зарегистрированы примерно у 1/3 детей, тогда как среди пациентов с моноинфекцией SARS-CoV-2 явлений бронхита не было ни у одного ребенка. Совокупная доля пневмоний (пневмонии с дыхательной недостаточностью + без дыхательной недостаточности) была примерно одинаковой в подгруппах омикрон/грипп и омикрон, однако

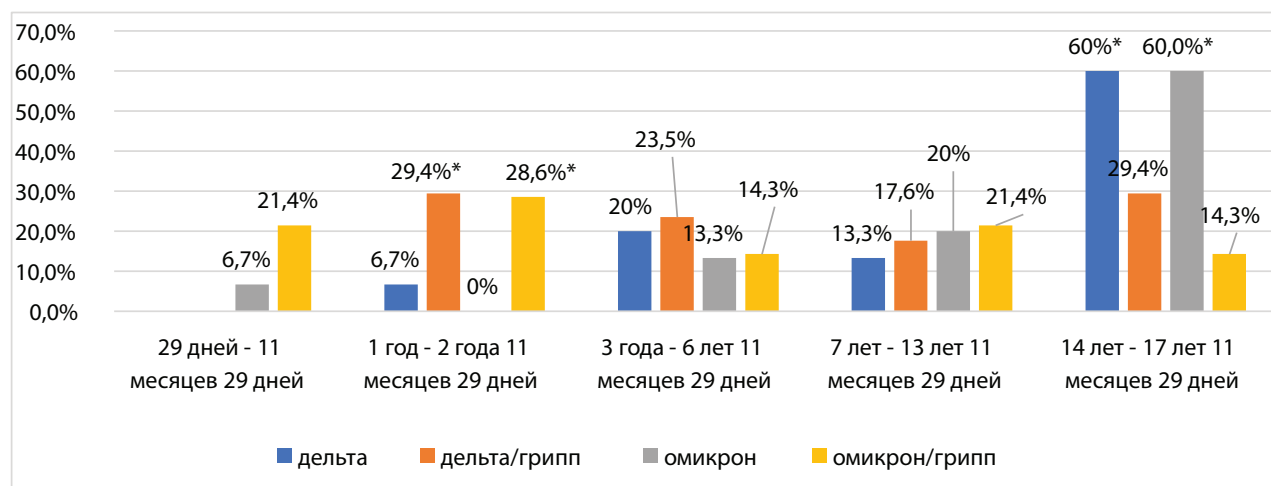


Рис. 1. Возраст обследованных детей, %. * — $p < 0,05$.

Fig. 1. Age structure of children, %. * — $p < 0.05$.

Таблица 1. Клинические варианты поражения респираторного тракта по этиологическим группам

Table 1. Clinical variants of respiratory tract lesions by etiological groups

Поражения респираторного тракта	Дельта		Дельта/грипп		Омикрон		Омикрон/грипп	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Ринофарингит	40,1	6	29,5	5	67*	10	43,2*	6
Фарингит	6,6	1	6,7	—	6,6	1	—	—
Ларинготрахеит	—	—	5,9	1	6,6	1	7,1	1
Трахеит	6,6	1	5,9	1	—	—	7,1	1
Острый бронхит	—*	—	28,4*	6	—*	—	21,3*	3
Пневмония без ДН	40,1*	6	17,7*	3	19,8	3	21,3	3
Пневмония с ДН	6,6	1	5,9	1	—	—	—	—
Итого:	100	15	100	17	100	15	100	14

Примечание. * — $p \leq 0,05$; ДН — дыхательная недостаточность.

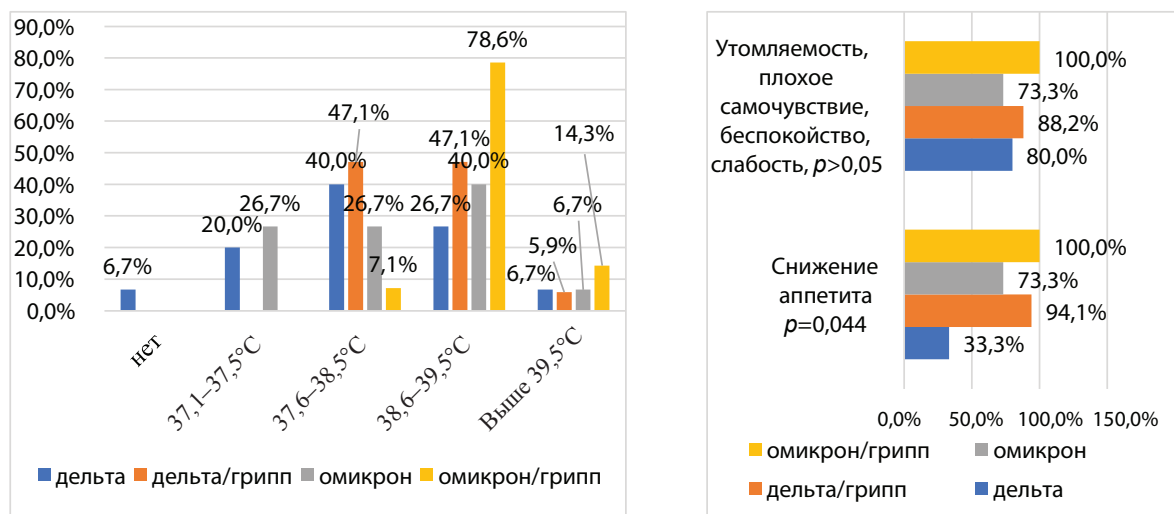
в подгруппе дельта/грипп число случаев пневмонии без дыхательной недостаточности было почти в 2 раза меньше, чем у больных с моноинфекцией SARS-CoV-2-дельта (табл. 1). Таким образом, в группе сочетанных инфекций независимо от возраста наблюдалось увеличение частоты развития острого бронхита.

В группе сочетанных инфекций COVID-19/грипп независимо от геноварианта SARS-CoV-2 более 50% детей переносили заболевание с повышением температуры тела до фебрильной по сравнению с коронавирусной моноинфекцией (рис. 2, а). Гиперпиретическая температурная реакция регистрировалась в исследуемых подгруппах в 5,9–14,3% случаев. Обращает внимание литическое купирование лихорадки во всех 4 подгруппах с небольшим «хвостом» субфебрильной температуры тела (в среднем 1–2 дня).

Синдром интоксикации (снижение аппетита, утомляемость, слабость, вялость и др.) в группе сочетанных инфекций регистрировались более чем у 90%

детей. Для подгрупп дельта и омикрон симптомы интоксикации в большинстве своем были обусловлены выраженностью лихорадки (рис. 2, б). Средняя продолжительность симптомов интоксикации в группе сочетанных инфекций была практически одинаковой по сравнению с таковой в группе моноинфекции SARS-CoV-2 ($p > 0,05$).

При исследовании выраженности ринита наиболее часто в группах встречалось затруднение носового дыхания. Длительность ринита в подгруппах сочетанных инфекций была статистически значимо больше, чем при моноинфекции SARS-CoV-2 ($p < 0,05$; рис. 3, а). Частота развития и продолжительность кашля в подгруппах дельта/грипп и дельта достоверно не различались ($p > 0,05$). Малопродуктивный и сухой кашель для сочетанной инфекции омикрон/грипп был более характерен, чем для подгруппы омикрон ($p = 0,006$; рис. 3, б). Достоверных различий при исследовании синдрома дыхательной недостаточности в подгруппах не зарегистрировано.

Рис. 2. Характеристика лихорадки (а) и интоксикационного синдрома (б) в разных подгруппах у детей, %; $p < 0,022$.Fig. 2. Characteristics of fever (a) and intoxication syndrome (b) in different groups in children, %; $p < 0,022$.

Катаральные проявления в ротоглотке были умеренно выражены; у более 50% детей с сочетанной инфекцией и у 1/3 детей с коронавирусной моноинфекцией отмечалась диффузная гиперемия ротоглотки. Достоверных различий по продолжительности катаральных проявлений в ротоглотке в исследуемых подгруппах не получено.

Различий в изменениях дыхания в легких по данным перкуссии и аускультации не установлено, за исключением большей частоты выявления жесткого дыхания в подгруппах дельта/грипп и омикрон/грипп по сравнению с подгруппами дельта и омикрон ($p<0,05$; рис. 4). Во всех выборках в 73–100% случаев по данным аускультации хрипы в легких отсутствовали ($p>0,05$). В единичных случаях встречались сухие проводные хрипы в сравниваемых подгруппах, что свидетельствует о непатогномоничности физикальных изменений в виде появления хрипов у обследованных больных. Существенных различий по продолжительности аускультативных изменений между выборками не выявили.

Гастроинтестинальные проявления (тошнота и/или рвота, диарея) редко встречались в исследуемых подгруппах. Однако при моноинфекции SARS-CoV-2-омикрон такие проявления выявляли в 26,7% случаев, тогда как при сочетанных инфекциях — в 5,9–7,1%. Статистически значимых различий по продолжительности диареи мы также не обнаружили.

В подгруппах сочетанных инфекций дельта/грипп и омикрон/грипп продолжительность заболевания

была менее длительной ($11,5\pm 3,1$ и $9,5\pm 2,9$ дня соответственно), чем в подгруппах дельта и омикрон ($13,7\pm 4,7$ и $11,2\pm 3,9$ дня соответственно; $p=0,002$).

Число лейкоцитов в подгруппе дельта/грипп имело тенденцию к снижению по сравнению с таковым у больных моноинфекцией SARS-CoV-2-дельта, а в подгруппе омикрон/грипп было достоверно ниже, чем у пациентов с моноинфекцией -SARS-CoV-2-омикрон. При детальном изучении лейкоцитарной формулы в подгруппе дельта/грипп по сравнению с подгруппой дельта отмечались более высокие уровни нейтрофилов и более низкие лимфоцитов и моноцитов, характерные для бактериальной инфекции, тогда как в подгруппах омикрон/грипп и омикрон наблюдалась обратная ситуация (табл. 2). Средний уровень С-реактивного белка в подгруппах сочетанных инфекций был ниже, чем в подгруппах дельта и омикрон. Напротив, уровень D-димера в подгруппах сочетанных инфекций превосходил таковой в подгруппах сравнения, несмотря на более легкое течение ко-инфекции COVID-19/грипп. При исследовании уровня D-димера у пациентов с пневмонией в подгруппе дельта/грипп средние значения составили $647\pm 327,9$ нг/л, а в подгруппе дельта — $318\pm 773,2$ нг/л ($p>0,05$). Обратная тенденция зафиксирована в подгруппах омикрон/грипп и омикрон (средние концентрации D-димера — $382\pm 601,7$ и $759\pm 812,2$ нг/л; $p>0,05$), что указывает на более легкое течение пневмонии при присоединении гриппа к COVID-19.

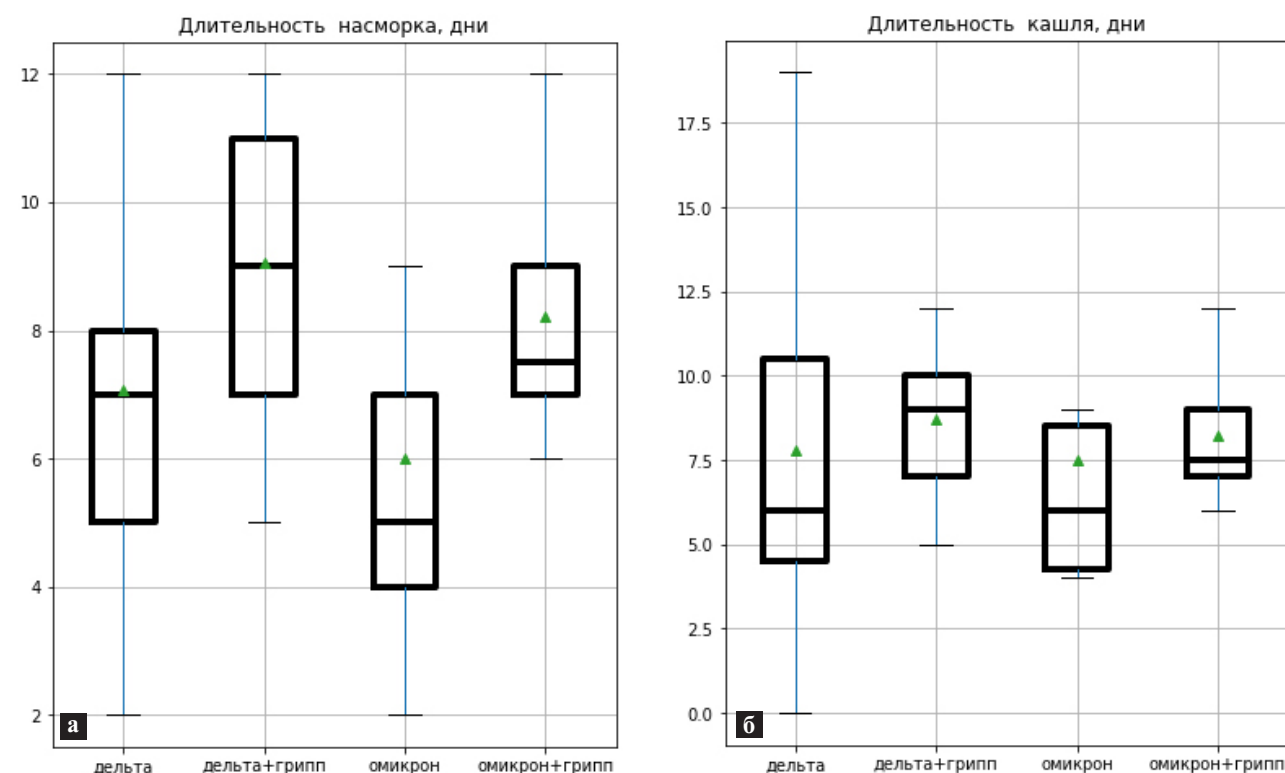


Рис. 3. Длительность поражения носоглотки (а) и продолжительность кашля (б) в группах сравнения, дни; $p<0,05$.

Fig. 3. Duration of nasopharyngeal lesion (a) and duration of cough (b) in comparison groups, days; $p<0,05$.

Таким образом, при сочетанной инфекции COVID-19/грипп, независимо от геновариантов SARS-CoV-2, специфические различия в клиническом анализе крови не наблюдались. При сочетанной инфекции отмечались более высокие уровни D-димера, которые свидетельствуют о возможном более выраженном повреждении сосудов.

При компьютерной томографии легких у детей в подгруппах дельта и дельта/грипп наиболее часто отмечали двусторонний характер поражения легких, тогда как при моноинфекции омикрон и ко-инфекции омикрон/грипп — правостороннее поражение (рис. 5). При сочетанной инфекции поражения легких по типу «матового стекла» с элементами консолидации в целом регистрировали реже, чем при моноинфекции SARS-CoV-2; в случаях поражения легких его объем при ко-инфекции не превышал КТ-1, тогда как при моноинфекции наблюдали и поражения объемом КТ-2.

По данным обзорной рентгенографии легких, у 64,4% больных в подгруппах сочетанных инфекций омикрон/грипп прослеживалось усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов, что определяет характер вирусного поражения легких, в то же время затрудняя дифференциальную диагностику этих инфекций. Специфические изменения в легких в подгруппе омикрон выявлялись в 2 раза реже, чем в подгруппе дельта.

Таким образом, по данным компьютерной томографии легких, у детей при ко-инфекции COVID-19/грипп отмечается снижение объема поражения легочной ткани по сравнению с таковым при моноинфекции. Усиление сосудистого рисунка на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки у ко-инфицированных пациентов косвенно свидетельствует о существенном участии вирусов гриппа в сочетанном патологическом процессе.

Таблица 2. Лабораторные показатели у пациентов сравниваемых групп
Table 2. Laboratory parameters in the compared groups

Показатель			Дельта (1)	Дельта/грипп (2)	Омикрон (3)	Омикрон/грипп (4)	p
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	Me±m		7,8±3,8	6,6±3,9	9,36±2,1	6,2±3,8	$p_{1-2}>0,05$ $p_{3-4}<0,05$
	min—max		3,0—22,6	2,4—11,7	3,2—20,9	2,7—11,4	
качественно	норма	%	53,3	70,6	46,7	71,4	$p_{1-2}=0,041$ $p_{3-4}=0,03$
	лейкоцитоз	%	26,7	5,9	33,3	0	
	лейкопения	%	20	23,5	20	28,6	
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	Me±m		205,1±74,7	234,4±66,0	234,7±65,5	228,4±85,6	0,44
	min—max		101—311	142—312	131—366	112—399	
качественно	норма	%	53,3	82,4	80	78,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{3-4}=0,23$
	тромбоцитоз	%	0	5,9	0	0	
	тромбоцитопения	%	46,7	11,8	20	21,4	
Нейтрофилы, %	Me±m		51,5±16,0	57,4±20,4	58,9±20,0	50,5±17,6	>0,05
	min—max		17,2—81,2	19,5—82,3	19,7—86,1	23,6—80,3	
Лимфоциты, %	Me±m		44,7±15,6	32,5±17,8	31,2±19,5	38,9±14,2	$p_{1-2}=0,025$ $p_{3-4}>0,05$
	min—max		16,9—76,2	14,9—71,2	9,0—80,3	17,5—56,8	
Моноциты, %	Me±m		3,8±2,8	10,1±5,5	9,7±7,3	10,6±5,4	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{3-4}>0,05$
	min—max		1,4—12,9	0—19,6	0—29	2,3—19,6	
СОЭ, мм/ч	Me±m		8,4±7,4	7,8±6,6	7,1±5,8	6,4±5,8	>0,05
	min—max		2—24	2—25	3—25	3—25	
D-димер, нг/л	Me±m		555,5±439,8	1297,7±2052,5	751,5±1053,4	1234,4±1446,4	<0,05
	Q ₁ ; Q ₃		197; 683	375; 1037	215; 828	462; 1333,3	
СРБ, г/л	Me±m		18,6±26,6	6,2±4,9	21,4±26,1	14,8±20,6	0,04
	Q ₁ ; Q ₃		2,7; 23,1	3,0; 7,1	4,2; 26,3	5,7; 9,8	

Во всех случаях ко-инфекции COVID-19/грипп уровень IgM к S-белку SARS-CoV-2 в сыворотке крови на 5–7-й день заболевания не достигал нижней границы референтных положительных значений и не имел диагностической значимости (рис. 6). У 30% пациентов с моноинфекцией SARS-CoV-2-дельта концентрация IgM анти-SARS-CoV-2 была выше этой границы. При этом в обеих подгруппах сочетанных инфекций наблюдали тенденцию к снижению выработки антител указанного изотипа по сравнению с соответствующими подгруппами больных с моноинфекцией SARS-CoV-2.

В подгруппах дельта/грипп и омикрон/грипп отмечали более низкие, чем в подгруппах дельта и омикрон, уровни IgG к S-белку SARS-CoV-2 (см. рис. 6). Математически подтвержденные отличия ($p < 0,05$) в этом отношении выявлены между подгруппами омикрон/грипп и омикрон. Средняя концентрация IgG анти-SARS-CoV-2 в группе дельта/грипп составила $33,38 \pm 41,29$ ед/мл, дельта —

$72,87 \pm 62,87$ ед/мл, омикрон/грипп — $13,2 \pm 22,35$ ед/мл, омикрон — $215,68 \pm 223,79$ ед/мл.

При пневмониях в подгруппе дельта/грипп средний уровень IgG анти-SARS-CoV-2 ($67,84 \pm 2,73$ ед/мл) был несколько ниже, чем в подгруппе дельта ($82 \pm 79,7$ ед/мл), однако это различие было статистически незначимым ($p > 0,05$). При пневмониях в подгруппе омикрон/грипп уровни IgG ($13,29 \pm 1,21$ ед/мл) были существенно ниже, чем в подгруппе омикрон ($204,5 \pm 132,7$ ед/мл; $p < 0,05$).

При сопоставлении показателей антительного ответа на SARS-CoV-2 с лабораторными и клиническими показателями корреляции не выявлены.

Заключение

При сочетанном течении COVID-19 и гриппа с преимущественным вовлечением в эпидемический процесс детей раннего и дошкольного возраста отмечались поражение респираторного тракта различной

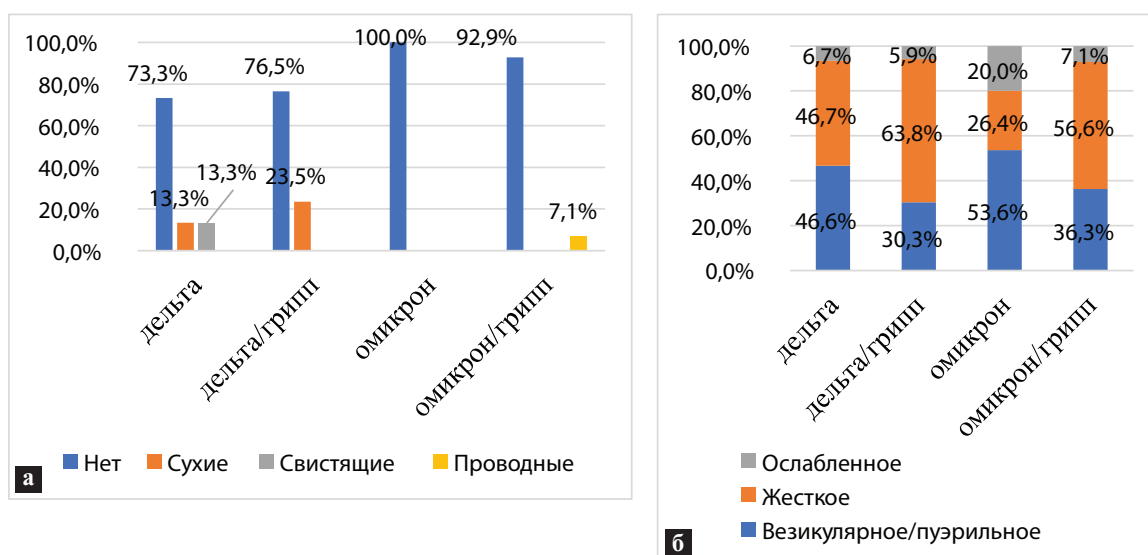


Рис. 4. Характеристика аускультативных изменений в легких в исследуемых группах. а — хрипы; б — дыхание.
Fig. 4. Characteristics of auscultative changes in the lungs in the studied groups

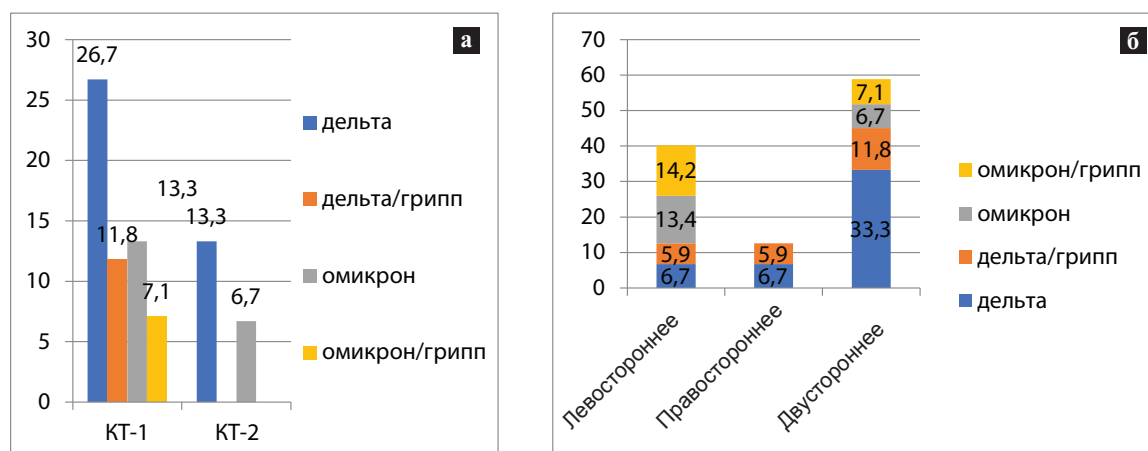


Рис. 5. Результаты компьютерной томографии легких в исследуемых подгруппах, %.
а — объем поражения; б — сторона поражения. $p > 0,05$.

Fig. 5. Characteristics of computed tomography of the lungs in the studied groups, %. $p > 0,05$.

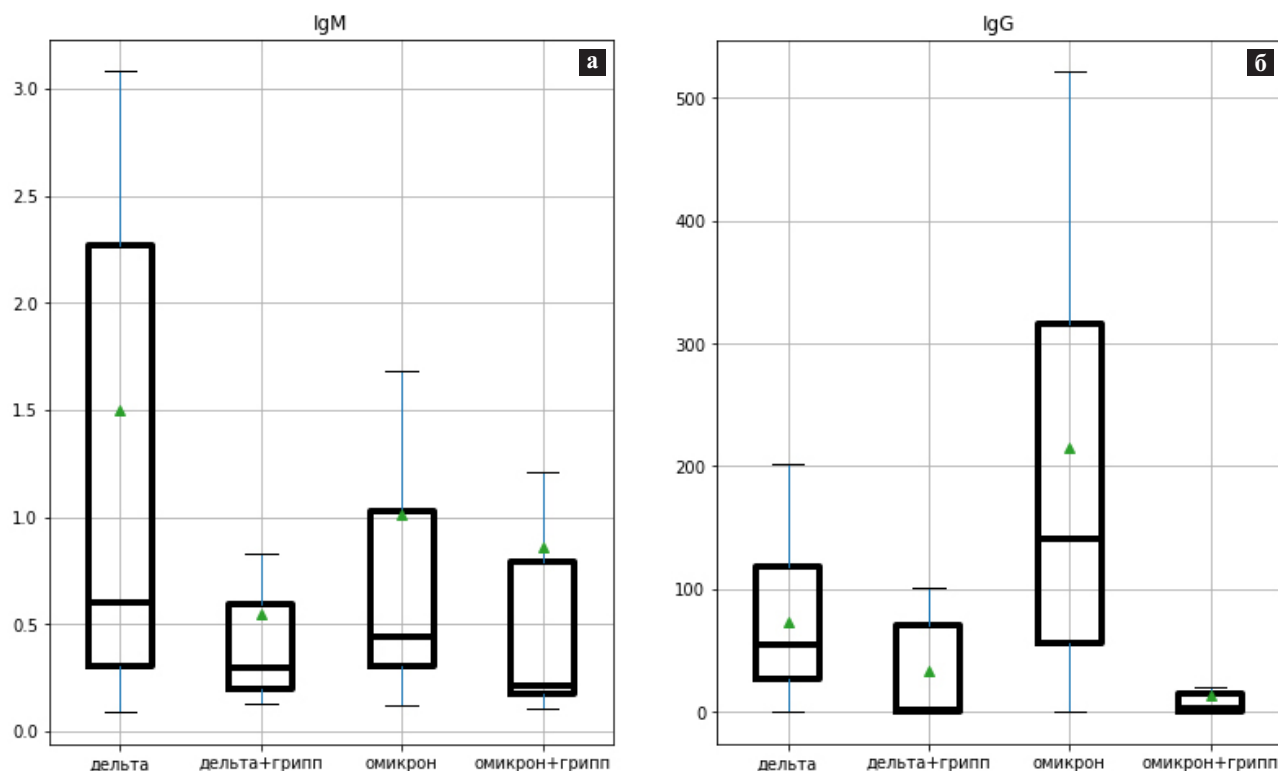


Рис. 6. Особенности иммунного ответа в исследуемых подгруппах. а — иммуноглобулин М; б — иммуноглобулин G.

Fig. 6. Features of the immune response in the studied groups.

локализации и преобладание удельного веса бронхитов. Более выраженный и продолжительный синдром интоксикации у ко-инфицированных пациентов, по сравнению с таковым у детей, моноинфицированных SARS-CoV-2, в целом подтверждает, что грипп усугубляет тяжесть течения COVID-19. Вместе с тем установленное снижение частоты развития пневмоний в группе сочетанных инфекций, по сравнению с таковой при COVID-19 в моноварианте, свидетельствует о необходимости дополнительных исследований механизмов взаимодействия двух одновременных инфекционных процессов и влияния этого взаимодействия на клинические исходы.

Более низкие уровни IgM и IgG к SARS-CoV-2 при сочетанной инфекции COVID-19/грипп, по сравнению с таковыми при моноинфекции SARS-CoV-2, вероятно, отражают супрессивное действие вирусов гриппа на гуморальный иммунный ответ против коронавируса SARS-CoV-2. В этой связи определение динамики адаптивного иммунного ответа и особенностей формирования/сохранения иммунной памяти к ко-инфицирующим патогенам у таких пациентов представляется рациональным направлением дальнейших научных исследований, результаты которых востребованы практическим здравоохранением.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Педиатрическая фармакология 2017; 14(2): 100–108. [Baranov A.A., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N. et al. Acute respiratory viral infection in children: modern approaches to diagnosis and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2017; 14(2): 100–108. (in Russ.)]
2. Nayak J., Hoy G., Gordon A. Influenza in Children. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021; 11(1): a038430. DOI: 10.1101/cshperspect.a038430
3. Krumbein H., Kümmel L.S., Fragkou P.C., Thölken C., Hünnerbein B.L., Reiter R., et al. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2023; 33(1): e2365. DOI: 10.1002/rmv.2365
4. Swets M.C., Russell C.D., Harrison E.M., Docherty A.B., Lone N., Girvan M. et al. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet* 2022; 399(10334): 1463–1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X
5. Ozaras R., Cirpin R., Duran A., Duman H., Arslan O., Bakcan Y. et al. Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature. *J Med Virol* 2020; 92(11): 2657–2665. DOI: 10.1002/jmv.26125
6. Laris-González A., Avilés-Robles M., Domínguez-Barrera C., Parra-Ortega I., Sánchez-Huerta J.L., Ojeda-Diezbarroso K. et al. Influenza vs. COVID-19: Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes in Pediatric Patients in Mexico.

- ico City. *Front Pediatr* 2021; 9: 676611. DOI: 10.3389/fped.2021.676611
7. Kanji J.N., Zelyas N., Pabbaraju K., Granger D., Wong A., Murphy S.A. et al. Respiratory virus coinfections with severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) continue to be rare one year into the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Alberta, Canada (June 2020–May 2021). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023; 44(5): 805–808. DOI: 10.1017/ice.2021.495
 8. Tang C.Y., Bofsi M., Staudt L., McElroy J.A., Li T., Duong S. et al. SARS-CoV-2 and influenza co-infection: A cross-sectional study in central Missouri during the 2021–2022 influenza season. *Virology* 2022; 576: 105–110. DOI: 10.1016/j.virol.2022.09.009
 9. Mardani M., Mohammad J. Nasiri Influenza and COVID-19 Co-infection. *Arch Clin Infect Dis* 2022; 17(3): e131750. DOI: 10.5812/archcid-131750
 10. Kim H.K., Kang J.A., Lyoo K.S., Le T.B., Yeo Y.H., Wong S.S. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and influenza A virus co-infection alters viral tropism and haematological composition in Syrian hamsters. *Transbound Emerg Dis* 2022; 69(5): e3297–e3304. DOI: 10.1111/tbed.14601
 11. Swets M.C., Russell C.D., Harrison E.M., Docherty A.B., Lone N., Girvan M., et al. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet* 2022; 399: 1463–1464 DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X
 12. Huang Y., Skarlupka A.L., Jang H., Blas-Machado U., Holladay N., Hogan R.J. et al. SARS-CoV-2 and Influenza A Virus Coinfections in Ferrets. *J Virol* 2022; 96(5): e0179121. DOI: 10.1128/JVI.01791-21
 13. Guan Z., Chen C., Li Y., Yan D., Zhang X., Jiang D. et al. Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health* 2021; 9: 773130. DOI: 10.3389/fpubh.2021.773130
 14. Alosaimi B., Naeem A., Hamed M.E., Alkadi H.S., Alanazi T., Al Rehily S.S. et al. Influenza co-infection associated with severity and mortality in COVID-19 patients. *Virol J* 2021; 18(1): 127. DOI: 10.1186/s12985-021-01594-0
 15. Konala V.M., Adapa S., Gayam V., Naramala S., Daggubati S.R., Kammari C.B., Chenna A. Co-infection with Influenza A and COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7(5): 001656. DOI: 10.12890/2020_001656
 16. Yin Z., Kang Z., Yang D., Ding S., Luo H., Xiao E. A comparison of clinical and chest CT findings in patients with influenza A (H1N1) virus infection and coronavirus disease (COVID-19). *Am J Roentgenol* 2020; 5: 1065–1071

Поступила: 25.01.24

Received on: 2024.01.25

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.

Оценка эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов у новорожденного с тяжелой гемолитической болезнью

М.В. Артюшевская¹, Н.Н. Климович¹, А.П. Сухарева², А.М. Козарезова^{1,2}, Я.В. Печинская², А.А. Русак³

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», Минск, Республика Беларусь;

³Научно-производственное унитарное предприятие «Белреамед», Минская область, Республика Беларусь

Evaluation of erythrocyte and reticulocyte indices in a newborn with severe hemolytic disease

M.V. Artushevskaya¹, N.N. Klimovich¹, A.P. Sukhareva², A.M. Kozarezova^{1,2}, Ya.V. Pechinskaya², A.A. Rusak³

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus;

³Research and Production Unitary Enterprise «Belreamed», Minsk region, Republic of Belarus

Достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного. Однако развитие анемии у новорожденного ребенка вследствие данного заболевания остается актуальной проблемой как для неонатолога, так и для педиатра. У таких детей особое значение приобретает комплексная оценка гемограммы. Изучение эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей общего анализа крови необходимо для определения прогностических критериев восстановления гемопоэза и определения статуса дефицита железа. Представлено клиническое наблюдение новорожденного ребенка с развитием анемии вследствие гемолитической болезни плода и новорожденного. Проведен динамический анализ показателей ретикулоцитов (абсолютного и относительного количества) и фракций ретикулоцитов. Установлено повышение абсолютного и относительного количества ретикулоцитов преимущественно за счет фракции незрелых ретикулоцитов при развитии анемии у новорожденного ребенка. Такие показатели, как содержание гемоглобина в ретикулоцитах, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците в общем анализе крови у младенца, в течение неонатального периода сохранялись в пределах референтных значений. Полученные данные позволили определить персонализированный подход к лечению анемии и избежать гемотрансфузии у данного ребенка.

Ключевые слова: новорожденные, гемолитическая болезнь новорожденного, анемия, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, незрелые ретикулоциты.

Для цитирования: Артюшевская М.В., Климович Н.Н., Сухарева А.П., Козарезова А.М., Печинская Я.В., Русак А.А. Оценка эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов у новорожденного с тяжелой гемолитической болезнью. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(2): 101–106. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-101-106

Currently, significant progress has been made in the prevention, diagnosis and treatment of hemolytic disease of the fetus and newborn. However, the development of anemia in a newborn child due to this disease remains an urgent problem for both neonatologists and pediatricians. In such children, a comprehensive assessment of the hemogram is of particular importance. The study of erythrocyte and reticulocyte parameters of a general blood test is necessary to determine prognostic criteria for the restoration of hemopoiesis and determine the status of iron deficiency. A clinical observation of a newborn child with the development of anemia due to hemolytic disease of the fetus and newborn is presented (clinical case). A dynamic analysis of reticulocyte parameters (absolute and relative numbers) and reticulocyte fractions was carried out. An increase in reticulocytes (absolute and relative numbers) was established, mainly due to the fraction of immature reticulocytes during the development of anemia in a newborn child. Such indicators as the hemoglobin content in reticulocytes, the average hemoglobin content in an erythrocyte, the average hemoglobin concentration in an erythrocyte in a general blood test in an infant during the neonatal period remained within the reference values. The data obtained made it possible to determine a personalized approach to the treatment of anemia and avoid blood transfusion in this child.

Key words: newborns, hemolytic disease of the newborn, anemia, hemoglobin content of reticulocytes, immature reticulocytes.

For citation: Artsiusheyskaya M.V., Klimovich N.N., Sukhareva A.P., Kozarezova A.M., Pechinskaya Yau.V., Rusak A.A. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte indices in a newborn with severe hemolytic disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(2): 101–106 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-101-106

В настоящее время достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного. Однако развитие осложнений у новорожденного ребенка вследствие данного заболевания остается актуальной проблемой как для неонатолога, так и для педиатра. В соответствии с Международной статистической классификацией болезней

и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) диагноз гемолитическая болезнь плода и новорожденного с кодом P55 относится в класс болезней «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде». В Республике Беларусь за 2020 г. заболеваемость данной патологией составила 6,41 на 1000 живорожденных. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного служит одной

из причин развития у ребенка таких осложнений, как билирубиновая энцефалопатия, тромбоцитопения, внутрипеченочный холестаз, гемолитическая анемия, что представляет серьезную опасность для его жизни и нормального развития [1, 2]. Согласно данным литературы у 83% детей с гемолитической болезнью плода и новорожденного развивается поздняя анемия [3].

В практику современной лабораторно-диагностической службы вошли гематологические анализаторы, в которых используется метод флуоресцентной проточной цитометрии. Использование этого метода дает возможность дифференцированного определения ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей крови. Наряду с общим подсчетом ретикулоцитов, данный вид анализаторов обеспечивает их разделение на различные фракции в зависимости от степени зрелости, что наиболее адекватно отражает состояние эритропоэза, поскольку ретикулоциты дифференцируются в эритроциты в периферической крови за 1,5–2 дня и содержат то количество гемоглобина, которое синтезировалось в них в последние 60 ч [4]. Эта информация служит важным дополнением для понимания патогенеза анемического синдрома и состояния обмена железа у пациента [5]. Получить дополнительное представление о качестве незрелых эритроцитов можно благодаря оценке уровня гемоглобинизации ретикулоцитов (Ret-He), который является расширенным клиническим параметром, полезным при выборе тактики лечения пациентов с анемией [6]. В ряде работ обсуж-

дается использование ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей как предикторов и диагностических маркеров при развитии патологических процессов в организме [7]. Приводим анализ клинических и лабораторных данных, а также тактику ведения новорожденного ребенка З. с тяжелой формой гемолитической болезни плода и новорожденного (клинический случай) по системе резус (RH).

Клинический случай. Ребенок родился от 6-й беременности (в 2006 и 2014 гг. срочные роды без особенностей, в 2009, 2011 и 2015 гг. медицинский аборт), паритет родов 3. С 16–17 нед беременности выявлены аллоиммунные антиэритроцитарные анти-D-антитела системы RH в титре 1:8, с 35-й недели беременности увеличились до 1:64, к моменту родов — 1:4096 (метод гелевых технологий). Фенотип эритроцитов: A(II) ccdee, Kell-положительная. Согласно Клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» от 19.02.2018 №17 с 18 нед беременности проводилось ультразвуковое исследование плода с доплерометрией для оценки пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии как маркера анемии. По данным доплерометрии признаков анемии у плода до доношенного срока выявлено не было. В сроке гестации 38 нед (266 дней) беременной женщине в плановом порядке выполнена операция кесарева сечения в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» (УЗ «КРДМО»). Родился доношенный мальчик З. с массой тела 3540,0 г, ростом 54,0 см. Околоплодные воды желтые. Пуповина окрашена в желтый цвет. Состояние новорожденного при рождении тяжелое за счет гемолитической болезни новорожденного. При проведении лабораторных исследований получены следующие результаты: прямая проба Кумбса положительная, фенотип эритроцитов O(I) CcDee, Kell-положительный; общий билирубин в пуповинной крови составил 144 мкмоль/л, концентрация гемоглобина 125 г/л, количество эритроцитов $3,42 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит 39%. Выставлен диагноз: гемолитическая болезнь плода и новорожденного, RH(D)-изоиммунизация [P55.1 код по МКБ-10], желтушно-анемическая форма, тяжелое течение.

Обследование и лечение новорожденного З. проводилось согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 г. №34. В отделении анестезиологии и реанимации новорожденных УЗ «КРДМО» осуществлялись введение внутривенного иммуноглобулина, операция заменного переливания крови, инфузионная терапия, фототерапия, антибактериальная терапия, профилактика кандидоза и геморрагической болезни. На 9-е сутки жизни для дальнейшего лечения и наблюдения ребенок

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Артюшевская Марина Владимировна — к.м.н., асс. кафедры неонатологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета,

ORCID: 0009–0007–5580–729X

e-mail: 6579542@bk.ru

Климкович Наталья Николаевна — д.м.н., зав. кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000–0001–7645–3952

Козарезова Анна Михайловна — асп. кафедры детской онкологии, гематологии и иммунологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, врач-неонатолог Клинического родильного дома Минской области, ORCID: 0009–0001–9892–8346

220013 Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3

Сушарева Анастасия Павловна — врач-неонатолог, зав. педиатрическим отделением для новорожденных (с перинатальной патологией и недоношенных) Клинического родильного дома Минской области,

ORCID: 0009–0003–4103–7678

Печинская Яна Валентиновна — врач-интерн Клинического родильного дома Минской области, ORCID: 0009–0006–4490–3721

220076 Республика Беларусь, Минск, ул. Франциска Скорины, д. 16

Русак Андрей Александрович — магистр б.н., рук. проекта лабораторных систем и инноваций унитарного предприятия «Белреамед»,

ORCID: 0009–0006–1514–8608

223060 Республика Беларусь, Минская область, Минский район, с/с Новодворский, д. 40, корп. 2

переведен в педиатрическое отделение для новорожденных (с перинатальной патологией и недоношенных) УЗ «КРДМО». В плане ведения продолжена фототерапия, назначены фолиевая кислота и витамин D₃. Динамика концентрации гемоглобина, общего билирубина и тактика лечения гемолитической болезни новорожденного у новорожденного 3. представлены на рис. 1.

На фоне лечения на 2-е сутки жизни наблюдалось повышение уровня гемоглобина со 125 до 147 г/л (число эритроцитов $4,93 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит 43%); уровень общего билирубина снизился с 169,9 до 84,5

мкмоль/л (см. рис. 1; см. таблицу). В то же время к 4-м суткам жизни после кратковременного снижения на фоне заменного переливания крови отмечено увеличение уровня общего билирубина до 281,7 мкмоль/л. С 7-х суток определилось динамическое снижение концентрации гемоглобина, и на 28-е сутки она составила 66 г/л (эритроцитов $2,25 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит 19%).

Показатель MCV при рождении составил 116 фл. На 2-е сутки (после заменного переливания крови) он снизился до 88 фл. Значения показателей MCH, MCHC в течение всего неонатального периода соответствовали референтным значениям.

Таблица. Динамика показателей общего анализа крови у ребенка 3. в неонатальном периоде
Table. Dynamics of general blood test parameters in child Z. in the neonatal period

Дни жизни пациента	Показатель				
	эритроциты, $10^{12}/л$	гематокрит, %	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л
1-й	3,42	39	116	36	313
2-й	4,93	43	88	29	337
4-й	5,11	44	86	29	338
7-й	3,96	33,9	85,6	29,8	348
10-й	3,75	31,7	84,5	28,5	338
11-й	3,48	30	86	29	340
21-й	2,73	23	86	29	340
28-й	2,25	19	87	29	335
34-й	2,48	22,2	89,5	30,2	338
53-й	2,58	22,1	85,6	27,6	312
3 мес	4,01	29,3	73,1	27,7	379
4 мес	5,14	39,9	77,7	25,7	331

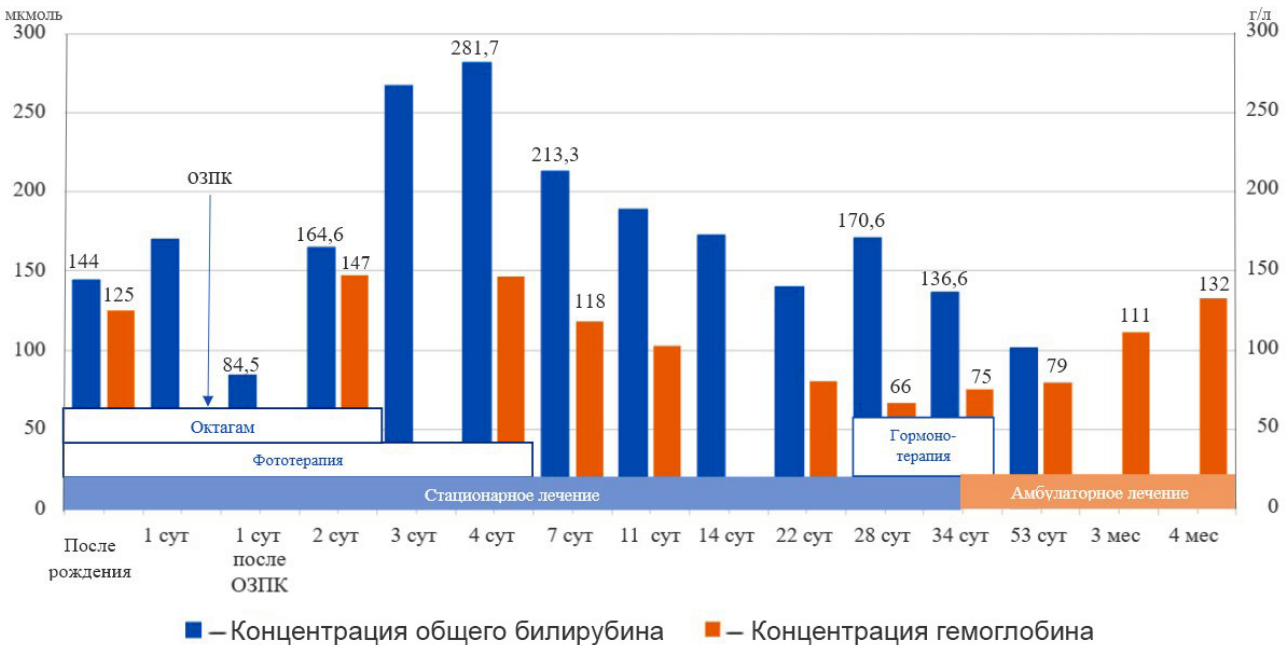


Рис. 1. Динамика концентрации гемоглобина, общего билирубина и тактика лечения гемолитической болезни новорожденных у больного 3.

ОЗПК — операция заменного переливания крови.

Fig. 1. Dynamics of changes in hemoglobin, total bilirubin and treatment of hemolytic disease of the newborn in patient Z.

Одновременно проводилась оценка динамики ретикулоцитарных показателей (рис. 2). Отмечен компенсаторный выброс ретикулоцитов к 4-м суткам жизни в ответ на гипоксию вследствие развившейся анемии (см. рис. 2). В дальнейшем на фоне заменного переливания крови отмечалось снижение эритропоэза, которое достигало своего максимума к 7-м сут-

кам жизни. Затем следовала активизация синтеза ретикулоцитов с $17,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,44%) до $78,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (3,5%) одновременно с прогрессированием анемии. Параллельно проанализированы параметры, характеризующие степень зрелости ретикулоцитов (рис. 3). Отмечено увеличение фракции незрелых ретикуло-

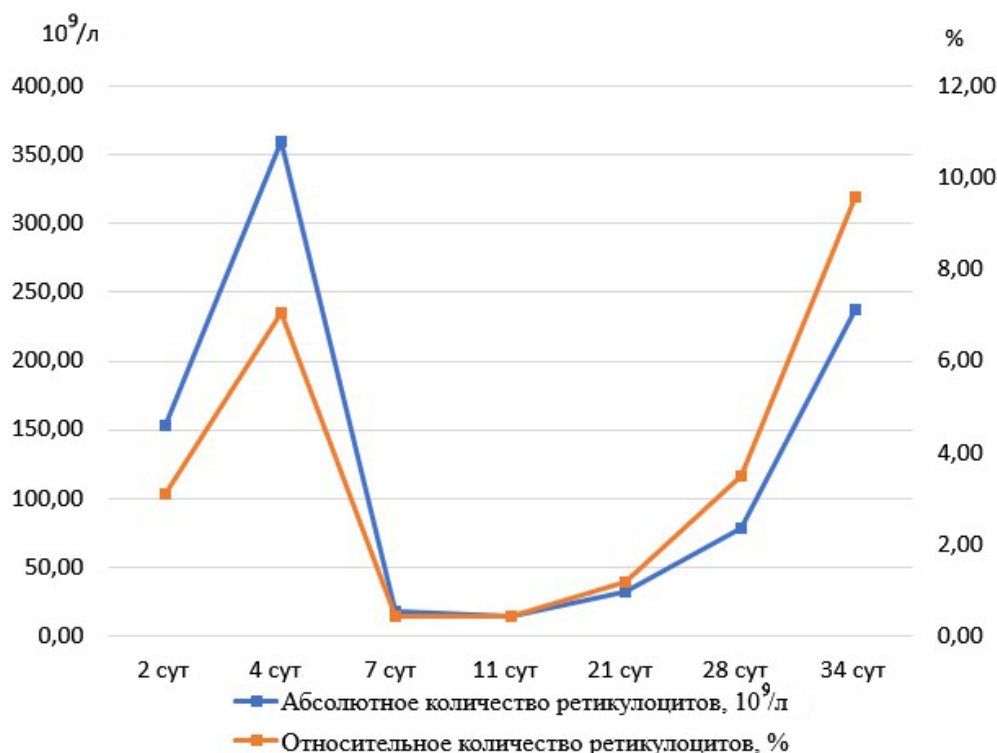


Рис. 2. Динамика количества ретикулоцитов у новорожденного З. в неонатальном периоде.
Fig. 2. Dynamics of the number of reticulocytes in a newborn Z. in the neonatal period.

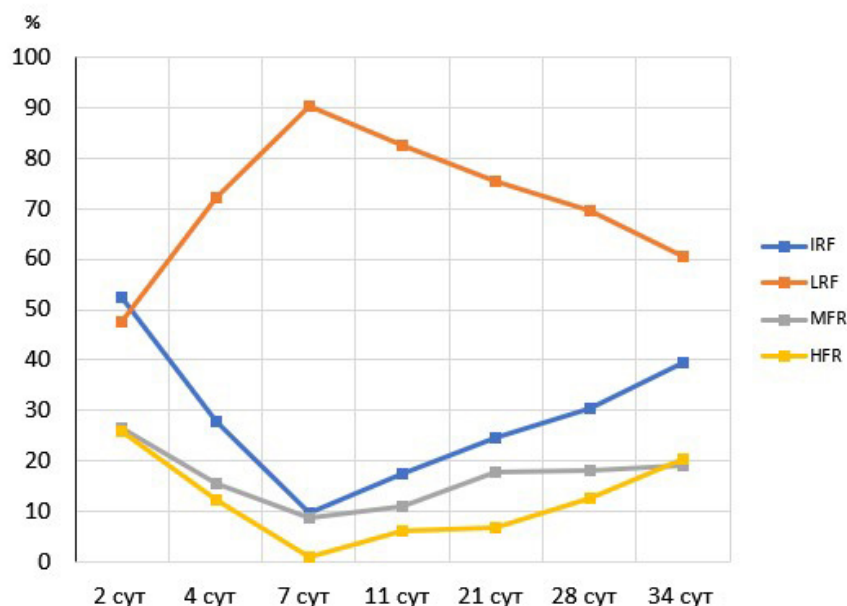


Рис. 3. Сравнительный анализ фракций ретикулоцитов у ребенка З.

IRF — фракция незрелых ретикулоцитов, LRF — фракция малых зрелых ретикулоцитов, MFR — фракция средних ретикулоцитов, HFR — фракция больших незрелых ретикулоцитов.

Fig. 3. Comparative analysis of reticulocyte fractions in newborn Z.

цитов (IRF) с 9,6% на 7-е сутки до 30,5% на 28-й день жизни новорожденного ребенка.

С учетом сложности клинического случая на 28-е сутки проведен междисциплинарный консилиум с участием неонатологов и детского онколога-гематолога. Состояние ребенка на момент осмотра оценивалось как средней степени тяжести по основному заболеванию. Кожный покров бледный с субиктеричным оттенком, чистый. Головка конфигурирована, большой родничок 1,0×1,0 см, не напряжен. Физиологические рефлексы вызываются. Подкожный жировой слой нормальный. Дыхание носовое, ровное. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Число дыханий 46 в минуту. Частота сердечных сокращений 148 уд/мин. Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум, связанный со снижением вязкости крови вследствие анемии (при эхокардиографии патология не выявлена, результаты электрокардиографии в пределах возрастной нормы). Живот мягкий, безболезненный. Пупочная область сухая, пупочная ранка эпителизирована. Печень на 1,5 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. На грудном вскармливании. Положительная динамика массы тела. Анализ кислотно-основного состояния: pH 7,4, pCO₂ 36,8 мм рт.ст., HCO₃ 18,7 ммоль/л, BE -3,2 ммоль/л, лактат 1,5 ммоль/л, глюкоза 4,7 ммоль/л.

По результатам консилиума сформулирован клинический диагноз: гемолитическая болезнь плода и новорожденного, RH(D)-изоиммунизация [P55.1 код по МКБ-10], желтушная-анемическая форма. Тяжелое течение. Заменное переливание крови 18.10.2022.

Отмечено, что стойкое повышение количества ретикулоцитов и индекса незрелых ретикулоцитов с 7-х суток на фоне снижения уровня гемоглобина может свидетельствовать об активном выходе эритроидных клеток из костного мозга как компенсаторной реакции в ответ на анемию. С учетом клинического состояния ребенка и лабораторных данных

решено воздержаться от гемотрансфузии и провести короткий курс терапии глюкокортикостероидами с последующим лабораторным контролем. После курса терапии наблюдалось повышение концентрации гемоглобина до 75 г/л, гематокрита — до 22,2%, числа эритроцитов — до $2,48 \cdot 10^{12}$ /л, числа ретикулоцитов — до $237,6 \cdot 10^9$ /л (9,58%), IRF — 39,6%.

Проанализирована динамика содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) в течение неонатального периода у новорожденного ребенка 3. Значения Ret-He колебались в пределах от 27,3 до 27,4 pg, что соответствует нормальным значениям референтного диапазона [8, 9]. Отмечено повышение IRF, что свидетельствует об усилении интенсивности эритропоэза, его напряженности и отсутствии возможности своевременной дифференцировки эритроидных предшественников. Такое соотношение ретикулоцитарных индексов, при котором на фоне увеличения фракции незрелых ретикулоцитов сохраняется нормальное содержание гемоглобина в ретикулоцитах, указывает на отсутствие дефицита железа в качестве причины анемии. На 34-е сутки жизни ребенок выписан домой под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями продолжить прием фолиевой кислоты, с последующим лабораторным мониторингом гемограммы для решения вопроса о сроках назначения препаратов железа. К 4 мес у ребенка 3. состояние оценивалось как удовлетворительное, физическое развитие соответствовало возрастной норме, число эритроцитов в крови $5,14 \cdot 10^{12}$ /л, концентрация гемоглобина 132 г/л.

Заключение

Полученные данные динамике количества ретикулоцитов, а также соотношения их фракций позволили выбрать эффективную тактику лечения, избежать повторной гемотрансфузии и выписать ребенка под наблюдение участкового врача. Показатель Ret-He может быть использован для дифференциальной диагностики железодефицитных состояний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шейбак Л.Н. Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2015; 1: 134–135. [Sheibak L.N. Modern concept of hemolytic disease features of the fetus and newborn. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2015; 1: 134–135. (in Russ.)]
2. Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Нароган М.В., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Сафаров А.А. и др. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинические рекомендации. Неонатология: новости, мнения, обучение 2018; 6(2): 131–142. [Antonov A.G., Degtyarev D.N., Narogan M.V., Karpova A.L., Senkevich O.A., Sapharov A.A. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn. Clinical guidelines. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2018; 6(2): 131–142. (in Russ.)]
3. al-Alaiyan S., al Omran A. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. J Perinat Med 1999; 27(2): 112–115. DOI: 10.1515/JPM.1999.014
4. Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Васильева Т.М. Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей. Педиатрическая фармакология 2015; 12(6): 692–696. [Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M., Machneva E.B., Vasilyeva T.M. Reticulocyte indices in diagnosis and control of effectiveness of treatment of iron deficiency conditions in children. Pediatricheskaya farmakologiya 2015; 12(6): 692–696. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v12i6.1494
5. Auerbach M., Staffa S.J., Brugnara C. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and

- Responsiveness to Iron Therapy. Mayo Clin Proc 2021; 96(6): 1510–1519. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.10.042
6. *Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Лазарева С.И.* Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците — точный показатель дефицита железа у подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2015; 94(6): 33–38. [*Machneva E.B., Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M., Lazareva S.I.* Average content of hemoglobin in reticulocyte — accurate iron deficiency indicator in adolescents. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2015; 94(6): 33–38. (in Russ.)]
 7. *Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С.* Эритроцитарные и ретикулоцитарные индексы у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза. Педиатрическая фармакология 2012; 9(6): 110–112. [*Gordeeva O.B., Botvinyeva V.V., Namazova-Baranova L.S.* Erythrocyte and reticulocyte indices in patients with inflammatory diseases of diverse genesis. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2012; 9(6): 110–112. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v9i6.5286
 8. *Баранов А.А., Семикина Е.Л., Мельничук О.С., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С., Морозова Н.А. и др.* Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. Вопросы диагностики в педиатрии 2010; 2(4): 17–21. [*Baranov A.A., Semikina E.L., Melnichuk O.S., Gordeeva O.B., Namazova-Baranova L.S., Morozova N.A. et al.* Reticulocyte indices in healthy children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2010; 2(4): 17–21. (in Russ.)]
 9. *Löfving A., Domellöf M., Hellström-Westas L., Andersson O.* Reference intervals for reticulocyte hemoglobin content in healthy infants. *Pediatr Res* 2018; 84(5): 657–661. DOI: 10.1038/s41390-018-0046-4

Поступила: 25.01.24

Received on: 2024.01.25

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 Апера: современные аспекты диагностики и лечения

С.С. Кантутис¹, Е.А. Саркисян^{1,2}, П.В. Шумилов¹, Л.Д. Ворона^{1,3}, О.В. Православная¹,
Л.А. Левченко¹, Е.И. Шабельникова¹, М.А. Соколова¹, А.И. Крапивкин^{1,3}

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

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия;

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

Apert syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment

S.S. Kantutis¹, E.A. Sarkisyan^{1,2}, P.V. Shumilov¹, L.D. Vorona^{1,3}, O.V. Pravoslavnyaya¹,
L.A. Levchenko¹, E.I. Shabelnikova¹, M.A. Sokolova¹, A.I. Krapivkin^{1,3}

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

²Speransky Children's City Clinical Hospital No.9, Moscow, Russia;

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

Цель обзора — повышение осведомленности медицинских специалистов об особенностях клинической картины, возможностях диагностики (в том числе пренатальной) и терапии пациентов с синдромом Апера для дальнейшего улучшения прогноза и повышения качества их жизни. Акроцефалосиндактилии — группа редких врожденных синдромов, характеризующихся наличием акроцефалии, черепно-лицевых аномалий, синдактилии кистей и стоп. По данным литературы, наиболее распространенная форма акроцефалосиндактилии — синдром Апера (acrocephalosyndactyly I типа, Apert syndrome, МКБ-10 Q87.0, OMIM 101200), генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Синдром Апера вызывается мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*fibroblast growth factor receptor 2* — *FGFR2*), расположенного на длинном плече хромосомы 10, что приводит к усилению костного метаболизма и нарушению костного синтеза. Частота синдрома Апера составляет около 15 случаев на 1 млн живорожденных. Впервые Уитон (Wheaton) в 1894 г. сообщил об этой патологии, а в 1906 г. французский педиатр Эжен Аперт (Eugène Apert) опубликовал серию из 9 клинических случаев с характерной триадой симптомов. Синдром Апера характеризуется краниосиностозом, двусторонней симметричной синдактилией конечностей и дисморфическими чертами лица. Гипоплазия верхней челюсти и бикорональный синостоз — два заметных черепно-лицевых дефекта, которые приводят к плоскому, углубленному виду лба и средней части лица. Часто наблюдаются гипертелоризм и чрезмерная орбитальность, низко посаженные уши, плоский нос и расщелина неба. Могут иметься аномалии сердечно-сосудистой, нервной и мочеполовой систем. Диагностика базируется на клинических критериях и молекулярно-генетическом тестировании. Существует возможность пренатального выявления синдрома Апера.

Ключевые слова: дети, синдром Апера, краниосиностоз, акроцефалосиндактилия I типа, челюстно-лицевой дизостоз, синдактилия, гипоплазия средней части лица.

Для цитирования: Кантутис С.С., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Православная О.В., Левченко Л.А., Е.И. Шабельникова, Соколова М.А., Крапивкин А.И. Синдром Апера: современные аспекты диагностики и лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(2): 107–116. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–107–116

The purpose of this review is to raise awareness of medical professionals about the features of the clinical picture, the possibilities of diagnosis (including prenatal) and therapy of patients with Apert syndrome to further improve the prognosis and improve the quality of life. Acrocephalosyndactyly is a group of rare congenital syndromes characterized by the presence of acrocephaly, craniofacial anomalies, syndactyly of the hands and feet. According to the literature, the most common form of acrocephalosyndactyly is Apert syndrome (acrocephalosyndactyly type I, Apert syndrome, ICD 10 Q 87.0, OMIM 101200). This is a genetic disease inherited by an autosomal dominant type. CA is caused by a mutation of the fibroblast growth factor receptor type 2 gene (*FGFR2*) located on the long arm of chromosome 10, which leads to increased bone metabolism and impaired bone synthesis. The frequency of Apert syndrome is about 15 cases per 1,000,000 live births. Wheaton first reported this pathology in 1894, and in 1906 the French pediatrician Eugene Apert published a series of nine clinical cases with a characteristic triad of symptoms. Apert syndrome is characterized by craniosynostosis, bilateral symmetrical limb syndactyly and dysmorphic facial features. Hypoplasia of the upper jaw and bicoronal synostosis are two noticeable craniofacial defects that lead to a flat, deepened appearance of the forehead and the middle part of the face. Hypertelorism and excessive orbitality, low-set ears, flat nose and cleft palate are often found. Cardiovascular, neurological and genitourinary abnormalities may be present. Diagnosis is based on clinical criteria and molecular genetic testing. There is a possibility of prenatal detection of Apert syndrome.

Key words: children, Apert syndrome, craniosynostosis, acrocephalosyndactyly type I, maxillofacial dysostosis, syndactyly, hypoplasia of the middle part of the face.

For citation: Kantutis S.S., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Vorona L.D., Pravoslavnyaya O.V., Levchenko L.A., Shabelnikova E.I., Sokolova M.A., Krapivkin A.I. Apert syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(2): 107–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–107–116

Краниосиностоз — черепно-лицевая аномалия, приводящая к нарушению развития мозга и аномальной форме черепа [1]. Общая заболеваемость составляет от 1:2000 до 1:3000 живорожден-

ных. Краниосиностозы могут быть изолированными (несиндромальными) или входить в состав синдромов множественных врожденных аномалий (синдромальные краниосиностозы) [2]. Послед-

ние представляют собой небольшую группу редких наследственных заболеваний, которые характеризуются преждевременным сращением черепных швов, сопровождаются деформациями костей лица и часто сочетаются с пороками развития конечностей и/или осевого скелета [3]. Синдром Апэра (acrocephalosyndactylia I типа, Apert syndrome, МКБ-10 Q87.0, OMIM 101200) — один из наиболее распространенных краниосиностозов, на который приходится 4,5% всех случаев краниосиностозов [4]. Синдром Апэра — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, обусловленное мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*FGFR2*). Большинство мутаций возникает *de novo*, чаще в гаметах отца. Ген синдрома Апэра локализован на длинном плече хромосомы 10, в локусе 10q26 [5–7]. Синдром характеризуется многошовным краниосиностозом, гипоплазией средней части лица, аномальным развитием основания черепа и симметричной синдактилией всех конечностей [5]. Синдром Апэра ассоциирован с широким спектром врожденных аномалий, затрагивающих головной мозг, сердце, конечности и другие органы и системы [5, 8–10]. Черепно-лицевые изменения при указанном синдроме характеризуются башнеобразным черепом, орбитальным гипертелоризмом, экзорбизмом и другими признаками костного недоразви-

тия верхней челюсти. Перечисленные проявления возникают в результате преждевременного зарастания швов свода и основания черепа — поликраниосиностаза. В результате нарушения роста костей черепа и лица происходит увеличение внутричерепного давления, что требует своевременной хирургической коррекции, направленной на нормализацию краниocereбральных пропорций [11]. Комбинированные дефекты, характерные для синдрома Апэра, часто приводят к инвалидности, поэтому вопросы диагностики, лечения и реабилитации пациентов данного контингента имеют важное медицинское и социальное значение [12].

Частота рождения детей с синдромом Апэра составляет от 9,9 до 15,5 случая на 1 млн живорожденных [4]. Существуют значительные национальные различия в заболеваемости, с высокой распространенностью среди азиатов и самой низкой — среди испанцев, без преобладания пола [3, 13].

Этиология синдрома Апэра

Синдром Апэра наследуется по аутосомно-доминантному типу и вызывается мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*fibroblast growth factor receptor 2* — *FGFR2*) [3, 9, 14, 15]. Наиболее часто заболевание вызывается одной из двух миссенс-мутаций гена *FGFR2*: с.755C>G (p.Ser252Trp) и с.758C>G (p.Pro253Arg), вовлекающих две смежные аминокислоты — замена серина на триптофан в 252-м положении аминокислотной цепи и замена пролина на аргинин в 253-м положении соответственно. Синдактилия кистей и стоп в большей степени выражена у пациентов с мутацией p.Pro253Arg. Напротив, расщелины неба более характерны для пациентов с мутацией p.Ser252Trp [9, 16].

Каждый ребенок человека с синдромом Апэра имеет 50% шанс унаследовать патогенный вариант *FGFR2* [16]. Семейные случаи — крайняя редкость, так как пациенты с синдромом Апэра почти никогда не вступают в брак и не оставляют потомства в связи с частой социальной неадаптированностью из-за грубых косметических дефектов и задержки психического развития. Это объясняет то, что большинство зарегистрированных случаев заболевания являются спорадическими [12, 16].

Клиническая картина

Синдром Апэра характеризуется наличием многошовного краниосиностаза, ретрозии средней зоны лица и синдактилии кистей и стоп [15–18]. Вышеописанные клинические проявления представлены на рис. 1–4 (приведены иллюстрации как собственных клинических наблюдений, так и из последних источников литературы).

Черепно-лицевая область. Акроцефалия («башенный череп») — следствие раннего синостоза многих швов черепа (см. рис. 1). Наиболее часто вовлекаются

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7305–9036
e-mail: heghinesarg@gmail.com

Кантутис Светлана Сергеевна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–8617–0024

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

Православная Олеся Витальевна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–3713–4286

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 РНИМУ 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 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0172–0520

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

Соколова Мария Алексеевна — студент VI курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0003–6463–2576
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

110619 Москва, ул. Авиаторов, д. 38



Рис. 1. Фенотип ребенка с синдромом Апера (а, б): акроцефалия («башенный череп»), орбитальный гипертеллоризм, запавшая переносица, короткий нос с уплощенной спинкой и с широким кончиком, глубокие носогубные складки, рот трапециевидной формы. (Из личного архива авторов статьи, фотографии сделаны и опубликованы с согласия родителей.)

Fig. 1. Phenotype of a child with Apert syndrome (a, б): acrocephaly (“tower skull”), orbital hypertelorism, sunken nose bridge, short nose with flattened back and wide tip, deep nasolabial folds, trapezoidal mouth. (From the personal archive of the authors of the article, the photos were taken and published with the consent of the parents).

следующие швы: коронарный (около 100%), сагитальный (85%), лямбдовидный (81%) [16]. Преждевременное зарастание одного или нескольких швов препятствует росту костей черепа перпендикулярно пораженным швам и приводит к компенсаторному росту в параллельном направлении, что обуславливает черепно-лицевой дисморфизм [9, 19]. У многих отмечается многошовный краниосиностоз, или пансиностоз, приводящий к черепу типа клеверного листа [16, 18].

Черепно-лицевые изменения при синдроме Апера характеризуются гипертелоризмом, экзофтальмом в результате сфенозтмоидомаксиллярной гипоплазии и уплощения глазниц, антимонголоидным разрезом глазных щелей. Переносица часто запавшая, нос короткий с уплощенной спинкой и с широким кончиком, со стенозом или атрезией хоан, носогубные складки глубокие [16, 18, 20]. У большинства детей с синдромом Апера большой родничок смещен вперед на лоб [15]. Недоразвитие верхнечелюстных структур приводит к нарушению прикуса и появлению относительного прогнатизма нижней челюсти [15]. Рот в состоянии покоя имеет трапециевидную форму. Характерно высокое аркообразное небо, твердое небо короче, чем в норме, мягкое небо длиннее и толще, верхнечелюстная зубная дуга имеет V-образную форму [16]. У 76% пациентов с синдромом Апера имеется расщелина язычка или мягкого неба [3]. Ретрузия средней зоны лица может быть умеренной и тяжелой, когда вертикальное сдавлива-

ние средней зоны лица происходит в большей степени [21].

Конечности и скелет. Синдактилия кистей и стоп — основной признак синдрома, практически всегда она полная, центральные три пальца подвергнуты сращению в 100 % случаев (см. рис. 4, а и 4, б) [15, 16, 21]. Большой палец и мизинец также вовлечены в процесс сращения. Степень их вовлечения определяет классификацию порока по тяжести. При легкой степени (1-й тип) большой палец и часть мизинца отделены от основной сращенной массы. При 2-м типе большой палец может быть присоединен кожной складкой, но имеет свой ноготь. В случаях, когда большой палец стоит отдельно, кисть напоминает варежку. При тяжелой степени нарушений срастаются все пальцы и имеется единый ноготь (3-й тип), кисть в этих случаях напоминает копыто [11]. Часто встречается синонихия (слияние ≥ 2 ногтей) со II по IV пальцы. Синдактилия пальцев ног может затрагивать три боковых пальца, пальцы II–V или все пальцы [11, 15]. Как правило, верхняя конечность поражается сильнее, чем нижняя [15, 16].

У детей с синдромом Апера могут наблюдаться прогрессирующие деформации стопы, приводящие к боли и затруднениям при ходьбе. Со временем первая плюсневая кость становится относительно короткой, что приводит к смещению опорной функции первой плюсневой кости на вторую, а большие пальцы ног становятся все более короткими и угловатыми [22].

У пациентов с данной патологией есть тенденция к прогрессирующему сращению костей в несколь-

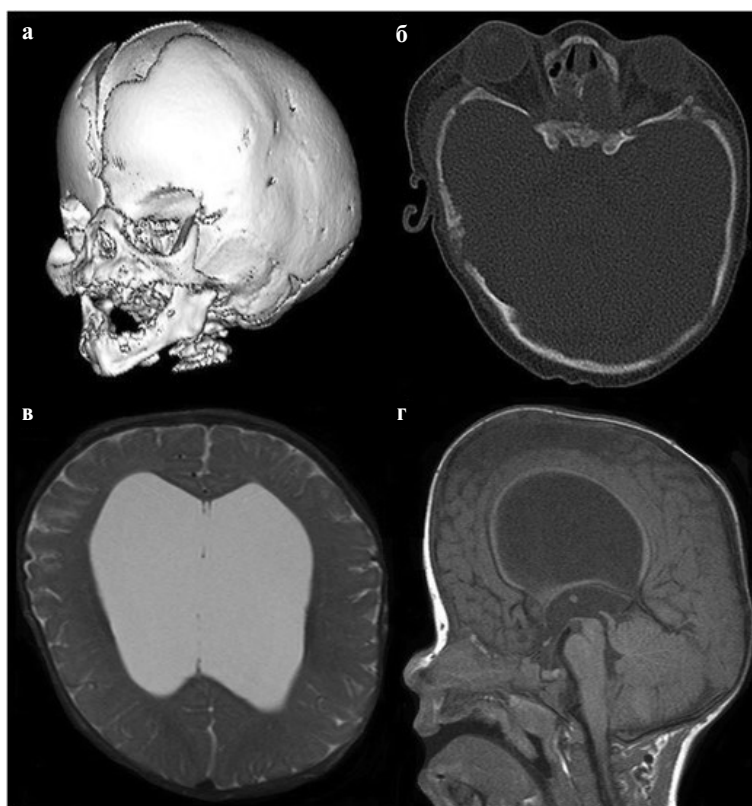


Рис. 2. Компьютерные томограммы (КТ) ребенка с синдромом Апера [5].

а — на 3D-КТ широко распространенный метопический шов и передний родничок, бикорональный синостоз, наблюдается гипоплазия средней части лица; б — на аксиальной КТ двусторонний экзофтальм, вторичный по отношению к неглубоким орбитам; в — аксиальное T2-взвешенное изображение вентрикуломегалии и генерализованного уменьшения объема белого вещества; г — сагиттальное T1-взвешенное изображение увеличения боковых желудочков и относительно нормального размера III и IV желудочков. Отмечается диффузное истончение мозолистого тела.

Fig. 2. Computed tomography (CT) of a child with Apert syndrome [5].

а — 3D CT image demonstrates a widely patent metopic suture and anterior fontanelle, along with bicoronal synostosis. Midface hypoplasia is also observed; б — axial CT image shows bilateral exophthalmos secondary to shallow orbits; в — axial T2-weighted image demonstrates ventriculomegaly and generalized reduction of white matter bulk; г — sagittal T1-weighted image shows enlargement of the lateral ventricles and relatively normal size of the third and fourth ventricles. Diffuse thinning of the corpus callosum is noted.

ких местах (например, прогрессирующий краниосиностоз, сращение шейных позвонков, костей рук и ног, запястья и предплюсны). Слияния шейных позвонков обнаруживаются у 68% людей с синдромом Апера, чаще всего с вовлечением C_V-C_{VI} . Аномалии шейного отдела позвоночника включают атлантоаксиальный подвывих (7%) и скрытую расщелину позвоночника C_I (7%) [15].

Среди стоматологических аномалий агенезия зубов и помутнение эмали встречаются более чем у 40% детей с синдромом Апера. Распространены эктопические прорезывания первых моляров верхней челюсти. Другие ортодонтические проявления включают задержку прорезывания зубов, отсутствие зубов, их скученность и аномальные окклюзионные соотношения [23].

Офтальмологические аномалии. Нередко встречаются первичные офтальмологические аномалии: косоглазие (60%), анизометропия (19%). Вторичные офтальмологические проявления, которые могут развиться с течением времени, включают экспозицион-

ную кератопатию и рубцевание роговицы (8%), атрофию зрительного нерва (8%) [15, 24].

Потеря слуха/аномалии внутреннего уха. Потеря слуха у пациентов с синдромом Апера встречается часто (80%) и обычно является кондуктивной, вызванной заболеванием среднего уха, аномалиями косточек и стенозом или атрезией наружного слухового прохода [25]. Аномалии полукружных каналов обнаруживаются у 70% больных [15].

Внутренние органы и системы. Описаны пороки развития трахеи в виде отсутствия мембранозной части с формированием замкнутых хрящевых колец, что приводит к образованию замкнутой хрящевой трубки. Данные нарушения, как и другие назофарингеальные и орофарингеальные мальформации, могут приводить к тяжелому респираторному дистрессу [3]. Около 10–20% пациентов с синдромом Апера имеют структурные аномалии сердца; наиболее распространенные — дефект межжелудочковой перегородки и аортальные пороки [15, 17, 21]. Среди желудочно-кишечных аномалий наиболее часто встречается мальротация. Есть



Рис. 3. Компьютерные томограммы (КТ) и рентгенограмма ребенка с синдромом Апера [5].

а — мозолистое тело, состоящее из четырех основных сегментов (G, B, S). Столбики свода (длинная стрелка) проходят медиально и сходятся по средней линии, чуть ниже перешейка мозолистого тела; б, в — 3D-КТ демонстрируют широко распространенные метопические и сагиттальные швы, а также бикорональный синостоз. Гипоплазия средней части лица с неглубокими орбитами; г — на аксиальном T2-взвешенном изображении видна параллельная конфигурация боковых желудочков, наряду с легкой colpocephaly; д — срединное сагиттальное T1-взвешенное изображение подтверждает полное отсутствие мозолистого тела и поясной извилины. Характерный «спицеобразный» вид борозд на медиальной поверхности полушария головного мозга; е — на рентгенограмме правой руки видны синдактилия мягких тканей и сращение костей IV и V пястных костей.

Fig. 3. Computed tomography of a child with Apert syndrome [5]: а. The corpus callosum comprises of four main segments, the rostrum (short arrow), genu (G), body (B), and splenium (S), all of which are expected to be formed by 20 weeks of gestation. Columns of the fornix (long arrow) run medially and meet in the midline, just beneath the isthmus of the corpus callosum. б, в. 3D CT images demonstrate widely patent metopic and sagittal sutures, along with bicoronal synostosis. Midface hypoplasia is also noted with shallow orbits. г. Axial T2-weighted image shows parallel configuration of the lateral ventricles along with mild colpocephaly. д. Midline sagittal T1-weighted image confirms the complete absence of corpus callosum and cingulate gyrus. Characteristic “spoke-like” appearance of the sulci on the medial surface of the cerebral hemisphere. е. Plain radiograph of the right hand shows soft tissue syndactyly and osseous fusion of the fourth and fifth metacarpals.

сообщения о дистальном стенозе пищевода, стенозе привратника, атрезии пищевода и эктопии заднего прохода [21]. Аномалии мочеполового тракта выявляют у 9,6% детей с синдромом Апера, чаще всего гидронефроз или крипторхизм [12, 15].

Кожа и ее придатки. Среди дерматологических проблем часто наблюдаются обширные угревые высыпания на лице, груди, спине и плечах. У некоторых пациентов развиваются чрезмерное сморщивание кожи лба, дистрофия ногтей, отмечается гипопигментация кожи и волос [12].

Центральная нервная система. Приблизительно 60% людей с синдромом Апера имеют непрогрессирующую вентрикуломегалию и 6–13% — гидроцефалию [15, 21]. Структурные пороки развития головного мозга при синдроме Апера включают аномалии мозолистого тела (23%), отсутствие прозрачной перего-

родки (17%), аномалию Киари I и/или низко расположенные миндалины мозжечка (17%), паутинную кисту задней черепной ямки (7%), лимбические пороки развития, хроническую грыжу миндалин (2%) [21].

У большинства детей отмечается нормальный интеллект [15, 21]. К возможным факторам, связанным с повышенным риском умственной отсталости, относятся отсрочка первой краниэктомии до годовалого возраста, наличие структурных пороков развития головного мозга [15]. У детей с многошовным краниосиностозом раннее хирургическое вмешательство с целью устранения повышенного внутричерепного давления может предотвратить умственную отсталость [26].

У людей с синдромом Апера могут быть затронуты артикуляция, резонанс, развитие речи, процесс приема пищи и глотание. Характерно нарушение общей

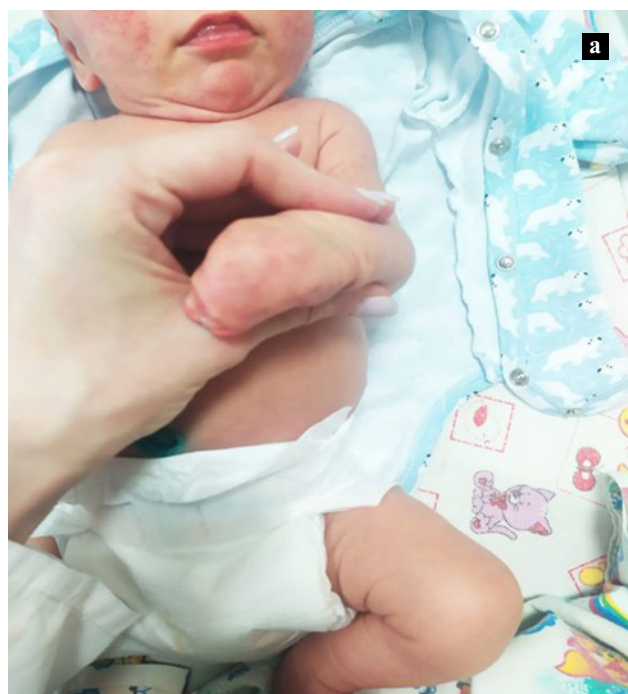


Рис. 4. Синдактилия кистей (а) и стоп (б) у ребенка с синдромом Апера. (Из личного архива авторов статьи, фотографии сделаны и опубликованы с согласия родителей.)

Fig. 4. Syndactyly of the hands (a) and feet (b) in a child with Apert syndrome. (From the personal archive of the authors of the article, photos were taken and published with parental consent.)

и мелкой моторики. Дети с синдромом Апера испытывают трудности с использованием рук для таких функций, как кормление, уход за собой, одевание и письмо [15].

Диагностика синдрома Апера

Пренатальное тестирование. Для пренатальной диагностики используются различные методы визуализации, включая ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию и генетическое тестирование [9]. Обычного ультразвукового исследования плода достаточно для беременностей низкого риска [9, 27]. Эхографическим маркером считается увеличение толщины воротникового пространства в I триместре беременности. На современном этапе в диагностике аномалий лица и конечностей применяется трехмерное ультразвуковое исследование в поверхностном режиме, которое позволяет установить диагноз [9, 17].

Пренатальная магнитно-резонансная томография часто используется для точной диагностики предполагаемых синдромов краниосиностоза. Результаты, обнаруживаемые с помощью магнитно-резонансной томографии, могут включать агенезию мозолистого тела, гидроцефалию, вызывающую увеличение бипариетального диаметра, или череп типа клеверного листа (см. рис. 2, 3) [5].

Молекулярно-генетическое исследование показано при беременности высокого риска с семейным анамнезом, значимым для краниосиностозов [9, 27]. В I триместре применяются неинвазивные методы, такие

как использование бесклеточной ДНК плода, содержащейся в материнской крови, для оценки известных патогенных генных мутаций. Амниоцентез и биопсия ворсин хориона — инвазивные процедуры, традиционно используемые для пренатального скрининга.

Риск для сибсов пробанда зависит от генетического статуса родителей пробанда. Если болен родитель пробанда, риск для сибсов составляет 50%. Если родители здоровы и/или у пробанда есть известный патогенный вариант *FGFR2*, который не может быть обнаружен в лейкоцитарной ДНК ни одного из родителей, вероятность возникновения заболевания у сибсов несколько выше, чем в общей популяции, из-за возможности мозаицизма родительской зародышевой линии [15].

Основные направления постнатальной диагностики. Диагноз синдрома Апера устанавливается у ребенка с классическими клиническими проявлениями (многочувствительный краниосиностоз, ретрозида средней части лица и синдактилия) и подтверждается при идентификации гетерозиготного патогенного варианта *FGFR2* с помощью молекулярно-генетического тестирования и фенотипических признаков, соответствующих синдрому Апера [27–29]. В случае если фенотипические данные соответствуют, подходы к молекулярно-генетическому тестированию могут включать тестирование одного гена или использование мультигенной панели. В отсутствие четких клинических признаков синдрома Апера для дифференциального диагноза с другими генетическими краниосиностозами рекомендуется использовать методы экзомного/геномного секвенирования ДНК [15].

Дифференциальная диагностика

Синдром Апера демонстрирует существенное совпадение с клиническими характеристиками, наблюдаемыми при других синдромах краниосиностоза. Наличие специфических черепно-лицевых характеристик и аномалий кистей и стоп позволяет в большинстве случаев поставить клинический диаг-

ноз [15]. На основании ранее проведенных научных работ составлена таблица дифференциальной диагностики (табл. 1) [15, 21].

Лечебные мероприятия

Специфического лечения синдрома Апера в настоящее время не существует, однако паллиативные и симптоматические мероприятия могут

Таблица 1. Отличительные характеристики синдрома Апера от других синдромальных краниосиностозов [15, 21]

Table 1. Distinctive characteristics of Apert Syndrome from other syndromic craniosynostoses

Синдром	Общие признаки с синдромом Апера	Неспецифические для синдрома Апера признаки
Синдром Пфайффера 1, 2, 3 типов (OMIM 101600)	Краниосиностоз (многошовный, чаще всего коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, трахеальный хрящевой рукав, гипертелоризм, глазной экзофтальм, отек диска зрительного нерва, косоглазие, опущение глазных щелей, атрезия слуховых проходов, кондуктивная тугоухость, гидроцефалия, слияния шейного отдела позвоночника, обструктивное апноэ во сне	Аномалия Киари I встречается чаще при синдроме Пфайффера, широкие медиально отклоненные большие пальцы ног, брахидактилия
Синдром Крузона (OMIM 123500)	Краниосиностоз (многошовный, чаще всего коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, трахеальный хрящевой рукав, гипертелоризм, глазной экзофтальм, отек диска зрительного нерва, косоглазие, атрезия слуховых проходов, кондуктивная тугоухость, гидроцефалия, слияния шейного отдела позвоночника, обструктивное апноэ сна	Аномалия Киари I встречается чаще, ретрузия средней зоны лица без вертикального удара
Синдром Антли–Бикслера, связанный с <i>FGFR2</i> (OMIM 207410)	Краниосиностоз (венечный и ламбдовидный), глазной экзофтальм, опущение глазных щелей, лучеплечевой синостоз	Низко посаженные, оттопыренные уши, медиальный изгиб локтевой кости, искривление бедренных костей, контрактуры проксимальных межфаланговых суставов, переломы, аномалии женских половых органов, признаки врожденной гиперплазии надпочечников
Синдром Бере–Стивенсона (OMIM 123790)	Краниосиностоз (наиболее распространен коронарный), гипоплазия средней зоны лица	Натальные зубы, пилоростеноз, морщинистые ладони и подошвы, широко распространенный cutis gyrate, черный акантоз
Синдром Джексона–Вейсса (OMIM 123150)	Краниосиностоз (наиболее распространен коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, обструктивное апноэ сна, гипертелоризм, глазной экзофтальм, косоглазие	Сращение предплюсневой и плюсневой костей, широкие и медиально отклоненные I пальцы ног, короткие I плюсневые кости, широкие проксимальные фаланги
Синдром Сетре–Чотзена (OMIM 101400)	Краниосиностоз (односторонний или двусторонний коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, обструктивное апноэ сна, небо с высоким сводом, гипертелоризм, опущение глазных щелей, потеря слуха	Асимметрия лица, низкая передняя линия роста волос, характерное ухо (маленькая ушная раковина с выступающей ножкой), частичная синдактилия 2–3 пальцев, удвоенная дистальная фаланга первого пальца стопы
Синдром Карпентера (OMIM 201000)	Краниосиностоз (многошовный, чаще всего коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, обструктивное апноэ сна, гипертелоризм, глазной экзофтальм	Брахидактилия без синдактилии
Синдром Мюнке (OMIM 602849)	Краниосиностоз (односторонний или двусторонний коронарный), легкая гипоплазия верхней челюсти, опущение глазных щелей, слияния шейного отдела позвоночника	Нейросенсорная тугоухость, брахидактилия, запястно-тарзальное сращение, мальсегрегация костей запястья, конические эпифизы

значительно облегчить состояние пациента и улучшить качество его жизни. Ведение синдромального краниосиностоза оптимизируется междисциплинарным подходом [9]. В состав многопрофильной бригады, осуществляющей уход за ребенком с синдромом Апера, должны входить: педиатр, пластический и реконструктивные хирурги, нейрохирург, ортопед, генетик, офтальмолог, отоларинголог, уролог, нефролог, стоматолог, дерматолог, специалист по кормлению, аудиолог, логопед, психолог и др. [15].

Хирургическое лечение. С целью коррекции черепно-лицевых изменений проводят реконструктивные операции. Возраст их проведения остается дискуссионным, но предпочтительнее вмешательства в максимально раннем возрасте, что позволяет обеспечить нормальное развитие и функционирование мозга. В старшем возрасте ортопедические технологии направлены на улучшение качества жизни, расширение сфер самообслуживания больного [17].

Хирургические методы лечения направлены на увеличение объема черепа и коррекцию синдактилии [16]. Многошовный краниосиностоз следует лечить хирургическим путем на первом году жизни.

Конкретное время определяется анатомией ребенка, риском повышения внутричерепного давления и состоянием дыхания. Краниопластика заключается в освобождении сросшихся швов, изменении положения и реконструкции свода черепа с целью предотвращения повышения внутричерепного давления и уменьшения прогрессирующего аномального черепно-лицевого развития. В настоящее время используются несколько методов, в том числе эндоскопическая стрип-краниэтомия, продвижение путем задней distraction и традиционная краниопластика [15].

Помимо хирургического лечения патологии костей черепа, пациентам с синдактилией кистей и стоп проводится хирургическое лечение пальцев конечностей [16]. Синдактилия рук требует раннего лечения, так как важно восстановить мелкую моторику кисти, необходимую как для самообслуживания, так и для формирования интеллекта. При синдактилии 1-го и 2-го типов, при которой большой палец не включен в общую сросшуюся массу, лечение начинают с 2–3 лет, когда можно использовать свободные кожные лоскуты при формировании межпальцевых промежутков. При 3-м типе дефор-

Таблица 2. Принципы терапии клинических проявлений синдрома Апера [15, 21]

Table 2. Principles of therapy of clinical manifestations of Apert Syndrome

Проявление	Принцип лечения	Комментарий
Косоглазие	Косоглазие должно лечиться у офтальмолога, имеющего опыт выравнивания глаз у детей с краниосиностозом	Амблиопия служит основной причиной нарушения зрения
Потеря слуха	Установка тимпаностомических трубок	При наличии хронического выпота в среднем ухе
	Слуховые аппараты, звуковые процессоры костной проводимости, тимпаноластика и восстановление атрезии/стеноза слуха	Оптимизация слуха будет способствовать развитию речи и общения
Обструкция дыхательных путей	Осведомленность о потенциальном нарушении проходимости дыхательных путей	Специфическое воздействие на дыхательные пути при синдроме Апера будет зависеть от уровня и тяжести обструкции
	Временные меры по обходу обструкции дыхательных путей: установка носовых стентов, эндотрахеальная интубация, трахеотомия	Пациентам, нуждающимся в трахеотомии, также может потребоваться вентиляция с положительным давлением для нормализации газообмена и достижения нормального сна и роста
Апноэ во сне	Часто помогают хирургические вмешательства (аденэктомия, операции на носовых дыхательных путях, трахеостомия)	Избегать использования СРАР/ВіРАР для длительного лечения апноэ во сне, поскольку давление на среднюю часть лица усугубляет ретрузию средней части лица
	Иногда требуется дополнительное снабжение кислородом через носовую канюлю	Уменьшение апноэ во сне и улучшение качества сна могут улучшить обучение, когнитивные способности и поведение
Синдактилия	Тип и сроки проведения операции зависят от наличия синдактилии большого пальца и степени дефицита мягких тканей	Общая цель: улучшить функцию кисти и стопы с наименьшим количеством операций
Эмоциональная и поведенческая адаптация	Психосоциальная оценка и поддержка психического здоровья на протяжении всего детства	—

мации сначала проводится разделение синдактилии I пальца. Лечение начинают с возраста одного года, чтобы как можно раньше восстановить одну из важнейших функций кисти, связанную с противопоставлением большого пальца, — функцию захвата и удержания. Полное возвращение функции пальцев невозможно из-за резкой гипопластичности костно-суставного и мышечно-связочного аппаратов кистей, однако руки могут функционировать, позволяя ребенку играть, рисовать, работать [11].

Генная терапия и ее перспективы. В последние годы в исследованиях, посвященных генной терапии синдромов краниосиностоза, достигнут большой прогресс, в нескольких исследованиях изучалось ее влияние на предотвращение/уменьшение осложнений синдрома Апера [4]. Растет интерес к ингибированию молекулярных путей, участвующих в развитии данного краниосиностоза. Необходимы дальнейшие исследования и разработка эффективных методов раннего вмешательства и профилактики [9]. В табл. 2 представлены принципы терапии некоторых клинических проявлений у пациентов с синдромом Апера на основании данных литературы [15, 21].

Прогноз при синдроме Апера

Несмотря на ограниченность симптоматической терапии прогноз для жизни благоприятный: продолжительность жизни до 60 лет [17]. По данным Т. Wenger (2020) [21], есть сообщения о многопоколенческих семьях с синдромами Крузона и Апера.

Отдельные пациенты с синдромом Апера полностью независимы, а у некоторых есть физические или когнитивные ограничения.

Заключение

Синдром Апера характеризуется наличием краниосиностоза, ретрузией средней части лица, тяжелой синдактилией, аномалиями кожи и внутренних органов. Имеет самый высокий уровень распространенности среди населения Азии. Пренатальная диагностика возможна в III триместре беременности. Однако многие случаи остаются недиагностированными до родов и/или диагностируются на поздних сроках беременности, когда черепно-лицевые деформации становятся более очевидными. Вариабельность пороков развития разных органов и систем требует проведения широкого дифференциального диагностического поиска с другими наследственными краниосиностозами и междисциплинарного подхода с раннего неонатального периода. Клинические признаки имеют большое диагностическое значение, однако окончательный диагноз подразумевает идентификацию мутации в гене *FGFR2*.

Синдром Апера до настоящего времени остается врожденным заболеванием, многие молекулярные особенности которого необъяснимы и нуждаются в дальнейшем исследовании. Развитие и внедрение таргетных и генно-инженерных технологий позволят снизить риск развития осложнений у пациентов с синдромом Апера.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kajdic N., Spazzapan P., Velnar T. Craniosynostosis — Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18(2): 110–116. DOI: 10.17305/bjbm.2017.2083
2. Armand T., Schaefer E., Di Rocco F., Edery P., Collet C., Rossi M. Genetic bases of craniosynostoses: An update. *Neurochirurgie* 2019; 65(5): 196–201. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.10.003
3. Ясонов С.А. Синдромальные краниосиностоzy: основные клинические проявления и современные возможности реабилитации. Редкая патология в педиатрии. *Педиатрия* 2012; 91(5): 108–116. [Yasonov S.A. Syndromic craniosynostoses: the main clinical manifestations and modern possibilities of rehabilitation. *Rare pathology in pediatrics. Peditriya* 2012; 91(5): 108–116. (in Russ.)]
4. Al-Namnam N.M., Jayash S.N., Hariri F., Rahman Z.A.A., Alshawsh M.A. Insights and future directions of potential genetic therapy for Apert syndrome: A systematic review. *Gene Ther* 2021; 28: 620–633. DOI: 10.1038/s41434-021-00238-w
5. Tan A.P., Mankad K. Apert syndrome: magnetic resonance imaging (MRI) of associated intracranial anomalies. *Childs Nerv Syst* 2018; 34(2): 205–216. DOI: 10.1007/s00381-017-3670-0
6. Partoune S., Masereel M.C. Casclinique. Le syndrome d'Apert: acrocéphalosyndactylie de type I [Apert syndrome or acrocephalosyndactylia type I]. *Rev Med Liege* 2021; 76(10): 715–718. French. PMID: 34632738
7. Benmiloud S., Chaouki S., Atmani S., Hida M. Le syndrome d'apert [Apert syndrome]. *Pan Afr Med J* 2013; 14: 66. French. DOI: 10.11604/pamj.2013.14.66.2178
8. Freiman A., Tessler O., Barankin B. Apert syndrome. *Int J Dermatol.* 2006; 45(11): 1341–1343. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02745.x. PMID: 17076721
9. 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
10. Ludwig K., Salmaso R., Manara R., Cosmi E., Baldi M., Rugge M. Apert syndrome with fused thalami. *Fetal Pediatr Pathol* 2012; 31(6): 410–414. DOI: 10.3109/15513815.2012.659407
11. Ясонов С.А., Лопатин А.В., Маслов В.В., Васильев И.Г., Быстров А.В. Синдром Апера (Apert): современные возможности комплексного реконструктивного лечения. *Детская больница* 2011; 2: 51–54. [Yasonov S.A., Lopatin A.V., Maslov V.V., Vasiliev I.G., Bystrov A.V. Apert Syndrome: modern possibilities of complex reconstructive treatment. *Detskaya bol'nitsa* 2011; 2: 51–54. (in Russ.)]
12. Шведовченко И.В., Бардас А.А., Минькин А.В., Кольцов А.А. Современное представление об акроцефалосиндактилии у детей (по данным литературы). *Гений Ортопедии* 2013; 2: 90–97. [Shvedovchenko I.V., Bardas A.A., Minkin A.V., Koltsov A.A. The current view of views acrocephalosyndactylia in children (a review of literature). *Genii Ortopedii* 2013; 2: 90–97. (in Russ.)]

13. Benmiloud S., Chaouki S., Atmani S., Hida M. Apert syndrome. Pan Afr Med J 2013; 14: 66. French. DOI: 10.11604/pamj.2013.14.66.2178
14. Yaghoobi R., Bagherani N., Tajalli M., Pazjar N. Apert syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76(6): 724. DOI: 10.4103/0378-6323.72479
15. Wenger T.L., Hing A.V., Evans K.N. Apert Syndrome. 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728/> / Ссылка активна на 27.02.2024.
16. Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Курьянинова В.А., Письменова Н.Н., Долбня С.В., Стоян М.В. и др. Случай синдрома Апера у девочки. Медицинский вестник Северного Кавказа 2012; 4: 98–101. [Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Kuryaninova V.A., Pisisova N.N., Dolbnya S.V., Stoyan M.V. et al. The case of Apert's syndrome in the girl. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza 2012; 4: 98–101. (in Russ.)]
17. Белопасов В.В., Ткачева Н.В., Сопрунова И.В. Акроцефалосиндактилия I типа (синдром Апера). Русский журнал детской неврологии 2009; 4(4): 48–50. [Belopasov V.V., Tkacheva N.V., Soprunova I.V. Acrocephalosyndactyly type I (Aper syndrome). Russkii zhurnal detskoi nevrologii 2009; 4(4): 48–50. (in Russ.)]
18. Avery's Diseases of the Newborn, 11th Edition. Edited by Christine A. Gleason, 2023; 1849–1852
19. Колтунов Д.Е., Бельченко В.А. Характеристика скелетных деформаций у пациентов с синдромами Апера, Крузона, Пфайффера. Вопросы практической педиатрии 2012; 7(6): 57–62. [Koltunov D.E., Belchenko V.A. Characteristics of skeletal deformities in patients with Apert, Cruson, Pfeiffer syndrome. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2012; 7(6): 57–62. (in Russ.)]
20. Koca T.T. Apert syndrome: A case report and review of the literature. North Clin Istanbul 2016; 3(2): 135–139. DOI: 10.14744/nci.2015.30602
21. Wenger T., Miller D., Evans K. FGFR Craniosynostosis Syndromes Overview <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/> / Ссылка активна на 27.02.2024.
22. Calis M., Ozgur A., Ekin O., Vargel I. Correction of Brachymetatarsia and Medial Angulation of the Great Toe of Apert Foot By Distraction Osteogenesis: A Review of 7 Years of Experience. J Pediatr Orthop 2016; 36(6): 582–528. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000503
23. Dalben Gda S., das Neves L.T., Gomide M.R. Oral findings in patients with Apert syndrome. J Appl Oral Sci 2006; 14(6): 465–469. DOI: 10.1590/s1678-77572006000600014
24. Khong J.J., Anderson P., Gray T.L., Hammerton M., Selva D., David D. Ophthalmic findings in Apert's syndrome after craniofacial surgery: twenty-nine years' experience. Ophthalmology 2006; 113(2): 347–352. DOI: 10.1016/j.jophtha.2005.10.011
25. Agochukwu N.B., Solomon B.D., Muenke M. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: otologic manifestations and clinical findings. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78(12): 2037–2047. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.09.019
26. Wenger T.L., Hopper R.A., Rosen A., Tully H.M., Cunningham M.L., Lee A. A genotype-specific surgical approach for patients with Pfeiffer syndrome due to W290C pathogenic variant in FGFR2 is associated with improved developmental outcomes and reduced mortality. Genet Med 2019; 21(2): 471–476. DOI: 10.1038/s41436-018-0073-x
27. Колтунов Д.Е., Бельченко В.А. Диагностика синдромальных форм краниосиностозов. Вопросы практической педиатрии 2013; 8(3): 52–55. [Koltunov D.E., Belchenko V.A. Diagnosis of syndromic forms of craniosynostoses. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2013; 8(3): 52–55. (in Russ.)]
28. Das S., Munshi A. Research advances in Apert syndrome. J Oral Biol Craniofac Res 2018; 8(3): 194–199. DOI: 10.1016/j.jobcr.2017.05.006
29. Vieira C., Teixeira N., Cadilhe A., Reis I. Apert syndrome: prenatal diagnosis challenge. BMJ Case Rep 2019; 12(12): e231982. DOI: 10.1136/bcr-2019-231982

Поступила: 18.12.23

Received on: 2023.12.18

Конфликт интересов:

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

Conflict of interests:

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

Современные представления о синдроме циклической рвоты у детей

А.Х. Варисова, А.М. Свирава, Э.В. Дудникова, А.С. Бадьян, Е.А. Беседина, М.С. Чернова

ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Modern concepts about cyclic vomiting syndrome in children

A.Kh. Varisova, A.M. Svirava, E.V. Dudnikova, A.S. Badyan, E.A. Besedina, M.S. Chernova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Несмотря на относительно невысокую распространенность в мире и в России в частности, такой патологии, как синдром циклической рвоты, актуальность проблемы обусловлена отсутствием исследований и достаточной информации об этиологии, патогенезе, а главное, о методах лечения и профилактики заболевания. Этот синдром характерен для детей в возрасте от 3 до 7 лет и проявляется повторяющимися стереотипными эпизодами рвоты, чередующимися с периодами полного благополучия. Синдром циклической рвоты ухудшает качество жизни ребенка и серьезно влияет на его дальнейшее развитие и социализацию. В статье представлен обзор научных исследований, посвященных синдрому циклической рвоты у детей.

Ключевые слова: дети, синдром циклической рвоты, наследственность, дети, мигрень, стресс.

Для цитирования: Варисова А.Х., Свирава А.М., Дудникова Э.В., Бадьян А.С., Беседина Е.А., Чернова М.С. Современные представления о синдроме циклической рвоты у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(2): 117–126. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-117-126

Despite the relatively low prevalence in the world and in Russia, in particular, of such a pathology as cyclic vomiting syndrome, the relevance of the problem is due to the lack of research and sufficient information about the etiology, pathogenesis, and most importantly about methods of treatment and prevention of the disease. This syndrome is typical for children aged 3 to 7 years and is manifested by repeated stereotypical episodes of vomiting, alternating with periods of complete well-being. Cyclic vomiting syndrome worsens the child's quality of life and seriously affects their further development and socialization. The article provides an overview of scientific research on cyclic vomiting syndrome in children.

Key words: children, cyclic vomiting syndrome, heredity, migraine, stress.

For citation: Varisova A.Kh., Svirava A.M., Dudnikova E.V., Badyan A.S., Besedina E.A., Chernova M.S. Modern concepts about cyclic vomiting syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(2): 117–126 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-117-126

Синдром циклической рвоты в настоящее время определяется как функциональное неврологическое нарушение, характеризующееся повторными приступами тошноты и рвоты. Стоит отметить, что указанные эпизоды крайне стереотипны у конкретного пациента: можно выявить идентичные по продолжительности периоды приступов и благополучия, схожую клиническую симптоматику, в том числе ее выраженность во время обострения [1]. Этиопатопатологические механизмы развития син-

дрома циклической рвоты до конца не изучены: считается, что наследственность, особенно по матери, играет значительную роль в этом вопросе. В то же время дисфункция вегетативной регуляции также типична для детей с синдромом циклической рвоты; при этом, вероятно, эта дисфункция инициирует приступы рвоты.

Важно подчеркнуть общность синдрома циклической рвоты и мигрени: по данным авторов, этот синдром служит проявлением мигрени в детском возрасте. При этом заболевание может проходить цепочку эволюции: синдром циклической рвоты — абдоминальная мигрень — классический вариант мигрени.

Синдром циклической рвоты не имеет большой распространенности в России, на 2020 г. она составляет 0,2–1% популяции. Однако в связи со сложной дифференциальной диагностикой, отсутствием настороженности в отношении этой патологии врачи зачастую не диагностируют синдром циклической рвоты, в связи с чем истинные эпидемиологические данные о его распространенности, в том числе в Российской Федерации, установить невозможно. По данным статистики, синдром циклической рвоты встречается у 2,3% населения Австралии и 1,9% жителей Шотландии [2]. Этот же синдром становится причиной 0,51% всех случаев госпитализации в дет-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Бадьян Александра Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4754-8156
e-mail: alex.badyan@yandex.ru

Дудникова Элеонора Васильевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3205-5148

Беседина Елена Алексеевна — к.м.н., доц., доц. кафедры детских болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1595-7561

Чернова Мария Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6332-370X

Свирава Александра Мерабовна — студент VI курса Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0005-4804-5368

Варисова Анжела Хаджимурадовна — студент VI курса Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0009-3037-0524
344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29

ские отделения в Индии. По результатам проспективного исследования, симптомы указанного состояния обнаруживаются у 3 из 100 тыс. человек [2].

Синдром циклической рвоты дебютирует наиболее часто в детском возрасте, в диапазоне от 4,8 до 5,2 года, тогда как средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 8,2–9,5 года, что свидетельствует о длинном пути от начала симптоматики до верификации заболевания [3]. Данные показывают, что девочки подвержены этому синдрому чаще мальчиков в соотношении 3:2 [2, 3].

Этиопатфизиологические механизмы развития синдрома циклической рвоты

В настоящее время этиология и патофизиология синдрома циклической рвоты до конца не изучены. Из-за отсутствия четкого понимания механизмов развития синдрома это состояние по-прежнему классифицируется как идиопатическое [4]. Обсуждается несколько патофизиологических гипотез, и вполне вероятно, что не все варианты синдрома циклической рвоты связаны только с одним звеном патогенеза, а, скорее, имеют многофакторное происхождение.

Синдром циклической рвоты имеет общие клинические особенности с таким расстройством центральной нервной системы (ЦНС), как мигрень, при которой эпизодические симптомы головной боли вызываются различными раздражителями, за которыми следуют периоды стихания симптоматики [4, 5]. Рвота, как и приступы мигрени, может быть спровоцирована острым психологическим или физиологическим стрессом, а также нарушением сна, менструациями у девочек и многими другими факторами. Мигренозное расстройство в семейном анамнезе — наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология ЦНС при синдроме циклической рвоты [6]. По данным В.У. Ли и соавт. [7], пациенты с синдромом циклической рвоты, у которых в анамнезе отмечалась неблагоприятная наследственность в отношении мигрени, в 80% случаев имели улучшение клинической симптоматики при назначении специфической антимигренозной терапии. Как уже отмечалось, доказана вероятность наследственной предрасположенности к заболеванию со стороны матери. В данном аспекте возможно материнское наследование вариантов последовательности митохондриальной ДНК [6]. В целом частый симптом митохондриальных болезней — нарушение функции различных отделов желудочно-кишечного тракта [6]. Обширный анализ родословных детей с синдромом циклической рвоты выявил кластеризацию функциональных нарушений у матрилинейных родственников. Аналогичных данных о матрилинейных моделях наследования у взрослых с синдромом циклической рвоты нет. Кроме того, анализ митохондриального генома у детей показал повышенную частоту двух полиморфизмов митохон-

дриальной ДНК 16519Т и 3010А, которые в совокупности дают в 17 раз более высокую вероятность развития синдрома циклической рвоты по сравнению с контрольной группой [8]. Один только полиморфизм 16519Т ассоциировался с 6-кратным повышением вероятности развития синдрома циклической рвоты. Специалисты рассматривают синдром циклической рвоты как часть мигренозного диатеза, и то, что перечисленные митохондриальные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) также связаны с мигренью, подтверждает данный факт. В результате проведенного анализа авторы пришли к выводу, что синдром циклической рвоты у подгруппы взрослых ассоциирован с материнской наследственностью функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, не связанных с конкретным генотипом, в отличие от детей, у которых четко прослеживалась связь расстройств с генотипом 16519Т, 3010А или АТ. Матрилинейный характер наследования при синдроме циклической рвоты у детей был выше, чем у взрослых [8].

Хотя взаимосвязь остается неясной, обнаружение повышенного содержания лактата, кетонов и промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот (Кребса) на ранней стадии приступов синдромом циклической рвоты также наводит на мысль о митохондриальной дисфункции [9]. Кроме того, несколько открытых исследований и опросов родителей показывают благотворное влияние коэнзима Q10, L-карнитина и рибофлавина при лечении синдрома циклической рвоты у детей и мигренозных головных болей у взрослых [9].

В качестве патофизиологических механизмов развития синдрома циклической рвоты рассматриваются также изменения эндоканнабиноидной системы человека, играющей одну из важнейших ролей в реализации механизмов тошноты и рвоты. Имеющиеся данные свидетельствуют, что висцеральная островковая кора головного мозга может быть центром возникновения тошноты, при этом в указанной области мозга наблюдаются экспрессия канабиноидных рецепторов 1-го типа и эндоканнабиноидов. Доказано, что агонисты каннабиноидов подавляют тошноту у человека и на животных моделях; однако лежащие в основе этого механизмы остаются в значительной степени неизвестными [10]. При этом дисрегуляция эндоканнабиноидной системы, возможно, также вносит вклад в развитие синдрома циклической рвоты [11].

Вегетативные проявления, такие как слюнотечение, повышенная потливость, субфебрильная лихорадка, диарея, бледность, изменения артериального давления, часто регистрируются во время типичного эпизода синдрома циклической рвоты. Аналогичные симптомы отмечаются и при мигрени. Как у пациентов с мигренью, так и у пациентов с синдромом циклической рвоты выявляется вегетативная дисфункция [12]. Одно из исследований продемонстри-

ровало повышение активности симпатической нервной системы у пациентов с синдромом циклической рвоты [13]. Авторы изучили два диагностических параметра оценки симпатической нервной системы: сужение сосудов при холодовой пробе и постуральную адаптацию, и два показателя холинергической функции блуждающего нерва: коэффициент Вальсальвы и вариабельность интервала R—R на электрокардиограмме, а также один интегральный показатель общей вегетативной оценки. Синдром циклической рвоты связан с характерными адренергическими вегетативными нарушениями, сходными с таковыми у пациентов с мигренью, и обычно характеризуется низким коэффициентом постуральной коррекции [13]. Помимо этого, имеются данные об успешном применении дексмететомидина в терапии синдрома циклической рвоты у детей. Дексмететомидин относится к селективным альфа-2-адренергическим агонистам. Продemonстрировано несколько физиологических эффектов дексмететомидина, включая седацию, анксиолиз, анальгезию и снижение активности симпатической нервной системы [14]. В небольшом исследовании с участием 6 детей с синдромом циклической рвоты у всех пациентов наблюдалась симпатическая вегетативная дисфункция, поражающая преимущественно вазо- и сенсомоторную системы [15]. По данным авторов, результаты оказались однородными: нормальная вегетативная реакция на глубокое дыхание и при проведении пробы Вальсальвы, значительное увеличение частоты сердечных сокращений (>30 уд/мин) при тилт-тесте с тенденцией к снижению артериального давления. Результаты сенсомоторных тестов были отклонены от нормы у всех 6 пациентов: снижение отмечалось у 5 пациентов, повышение — у одного. Все 6 пациентов сообщили о семейной мигрени в анамнезе.

Вагусно-модулированный симпатический эффект постулируется как лучшая патофизиологическая модель, учитывающая все текущие физиологические данные о синдроме циклической рвоты. Перекрестное исследование G. Chelimsky и соавт. [15], в котором участвовали пациенты с синдромом циклической рвоты и мигренью, а также здоровая группа контроля, с помощью опросника выявления 12 патологий, связанных с автономной нервной системой, показало, что синдром циклической рвоты и мигрень не различались по относительной частоте развития фибромиалгии, ортостатической непереносимости, обмороков и функциональной диспепсии. В то же время у пациентов с синдромом циклической рвоты достоверно чаще определялся комплексный региональный болевой синдром [15]. Авторы указывают, что, несмотря на общность генеза синдрома циклической рвоты и мигрени, полностью объединять эти понятия с точки зрения патофизиологии нельзя. Основное ограничение этого исследования состояло в том, что полученные результаты не были под-

тверждены результатами ни физического осмотра, ни стандартного тестирования вегетативной функции. Тем не менее признаки ортостатической непереносимости имеют клиническое значение, поскольку у этих пациентов может быть рассмотрено применение фармакологической терапии (например, флудрокортизона и бета-адреноблокаторов) [16].

Психические (положительные и отрицательные эмоции) и физические (инфекции, истощение, дегидратация и недостаток сна) стрессоры служат очень частыми триггерами приступов синдрома циклической рвоты. Патофизиологический механизм влияния стресса заключается в активации гипоталамуса и лимбической системы с повышением синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона с последующим повышением уровня адренокортикотропного гормона и кортизола, а также катехоламинов, антидиуретического гормона соответственно перед приступом рвоты. Эндокринная дисрегуляция также относится к механизмам реализации синдрома циклической рвоты: выявлена статистически значимая связь между временем приступа и концентрацией адренокортикотропного и антидиуретического гормонов [17].

Клиническая характеристика синдрома циклической рвоты

Как отмечено ранее, синдром циклической рвоты наиболее часто дебютирует в возрасте около 5 лет. При сборе анамнеза заболевания родители могут идентифицировать триггерные факторы примерно в 68% случаев [18]. Одним из наиболее частых провокаторов может стать инфекционное заболевание, особенно ЛОР-органов, — синуситы, отиты. Другим важным триггером служат психологический стресс, а также тревога в разных группах функционирования: семейные ссоры и конфликты, школьная адаптация и дезадаптация, буллинг, стрессы, связанные с контрольными, экзаменами, соревнованиями. Стоит отметить, что психологическим стрессом-провокатором могут быть и положительные эмоции, связанные, например, с предстоящим праздником, победой в соревновании и т.д. К более редким триггерам можно отнести избыточную физическую нагрузку, бессонницу, период менструаций у девочек, травмы, укачивание в транспорте [19]. Отмечена сезонность обострения: в летний период у большого числа пациентов наблюдается улучшение состояния, вызванное снижением инфекционной нагрузки и отсутствием стресса, связанного со школьной жизнью [1].

Обострение синдрома циклической рвоты крайне стереотипно у конкретного пациента. При этом частота эпизодов варьирует в диапазоне от 4 до 12 в год и в среднем составляет 1 раз в месяц. Длительность приступа циклической рвоты также индивидуальна — от нескольких часов до нескольких дней [11]. Длительный приступ при синдроме

циклической рвоты значительно снижает качество жизни пациента, нарушает его социальную жизнь. Наиболее часто приступ возникает рано утром с появления характерной периодической рвоты. За этим следуют недельные или месячные интервалы, когда состояние пациента возвращается к полностью нормальному [8].

В литературе в качестве синонимичных нозологий используются термины «синдром циклической рвоты» и «абдоминальная мигрень». Действительно, за исключением рвоты основные симптомы абдоминальной мигрени схожи с симптоматикой синдрома циклической рвоты и включают следующее: повторяющиеся приступы боли в животе в сочетании с вегетативными проявлениями с четкой стереотипной периодичностью эпизодов и семейным анамнезом в отношении мигрени [3, 13].

С учетом схожести клинических проявлений приступов ученые выделяют несколько стадий эпизода синдрома циклической рвоты, а именно: продромальную фазу, рвотную фазу, фазу выздоровления и межэпизодическую, или бессимптомную фазу [1]. Прогномальная фаза варьирует по продолжительности от нескольких минут до нескольких часов, при этом пациенты описывают ее как чувство надвигающегося приступа, идентичные тому, что бывает у больных мигренью. При этом пациенты могут жаловаться на тошноту, потливость, раздражительность, боли в животе, усталость, перепады температуры тела и бессонницу. Взрослые пациенты часто описывают состояние паники с ощущением надвигающейся гибели. Прогномальная фаза имеет важные терапевтические последствия, поскольку это оптимальное время для введения abortивных препаратов, если есть достаточно времени до начала рвотной фазы [1].

Рвотная фаза характеризуется непрекращающейся тошнотой, повторной рвотой и позывами к рвоте, несмотря на пустой желудок, вялостью (93%), бледностью (91%), потоотделением, субфебрильной температурой тела или гипотермией, слюнотечением, диареей и головокружением. Боль в животе возникает у 67–80% детей и 58–71% взрослых и может быть очень сильной. Позывы к рвоте при синдроме циклической рвоты являются непрекращающимися, быстрыми и сильными, рвотные массы могут содержать желчь или кровь. Острая тошнота обычно сохраняется даже после опорожнения содержимого желудка, в отличие от гастроэнтерита, и у большинства людей проходит только во время сна. Из-за непрекращающейся тошноты пациенты становятся ослабленными, замкнутыми и неспособными к общению, что часто описывается как состояние «сознательной комы». У детей рвотная фаза обычно длится в среднем 24 ч.

За рвотной фазой следует фаза выздоровления, когда большинству пациентов требуется период сна

и отдыха, за которым следует внезапное возвращение к норме и способности принимать пищу. Эпизоды, как правило, купируются самопроизвольно, хотя некоторые пациенты страдают от длительных эпизодов, длящихся более 1 нед (иногда в зависимости от сезона), и нуждаются в госпитализации и нутритивной поддержке. Во время эпизодов синдрома циклической рвоты можно наблюдать определенное необычное поведение. Некоторые дети и взрослые компульсивно пьют воду, после чего происходит рвота. Пациенты объясняют это тем, что прием воды помогает разбавить горький привкус желчи и кислоты при выделении. Другие принимают продолжительный горячий душ или ванны, испытывая облегчение от тошноты и рвоты [1].

Диагностика синдрома циклической рвоты

В настоящее время остается проблемой своевременная диагностика синдрома циклической рвоты. Диагностируемые нарушения, которые могут имитировать синдром, затрагивают 5 основных систем: желудочно-кишечную, нервную, эндокринную и выделительную; помимо этого, имитировать синдром циклической рвоты могут метаболические/митохондриальные дисфункции [20, 21]. К заболеваниям желудочно-кишечного тракта, которые следует учитывать, относятся следующие [20]:

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (пептический эзофагит);
- пептические расстройства (гастрит, дуоденит и инфекция *Helicobacter pylori*);
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит);
- анатомическая обструкция (мальротация с перемежающимся заворотом);
- болезнь Гиршпрунга;
- кишечная псевдонепроходимость;
- желчнокаменная болезнь (дискинезия желчного пузыря);
- киста общего желчного протока (холедоха);
- хронический аппендицит;
- рецидивирующий панкреатит.

К неврологическим расстройствам, которые следует учитывать, относятся следующие [21]:

- абдоминальная мигрень с рвотой;
- мигрень с рвотой;
- субтенториальное новообразование (медуллобластома мозжечка или глиома ствола головного мозга);
- мальформация Киари;
- семейная дизавтономия (синдром Райли–Дея).

Синдром циклической рвоты ассоциируется со следующими метаболическими нарушениями: дефекты цикла мочевины; митохондриопатия; нарушения окисления жирных кислот; острая перемежающаяся порфирия [19, 20]. К почечным нарушениям, ассоциированным с синдромом циклической рвоты, относятся острый гидронефроз на фоне обструк-

ции маточного перехода и почечнокаменная болезнь [20, 22]. К эндокринным нарушениям, при которых может развиваться синдром циклической рвоты, относятся болезнь Аддисона, сахарный диабет с кетоацидозом, феохромоцитомы, гиперемезис гравидарум (hyperemesis gravidarum) [20, 22]. В таблице представлены наиболее часто встречающиеся заболевания, сопровождающиеся острой, хронической или циклической рвотой [23].

К другим состояниям, при которых возникает симптом рецидивирующей рвоты, относятся злоупотребление наркотиками и алкоголем, прием высоких доз жирорастворимых витаминов, нестероидных противовоспалительных препаратов, слабительных. Поэтому важно проводить тщательный сбор анамнеза, а также клиническую, лабораторную и при необходимости радиологическую оценку в соответствии с рекомендациями консенсусных руководящих принципов.

Не существует специфических биомаркеров или тестов для диагностики синдрома циклической рвоты. Диагностика основывается на соответствии клиническим критериям, изложенным в педиатриче-

ском консенсусе NASPGHAN, ICHD-3 или Rome IV, как у детей, так и у взрослых [2]:

- минимум 5 серий или минимум 3 серии за 6-месячный период;
- сильная тошнота и рвота продолжительностью от 1 ч до 10 дней с интервалом не менее 1 нед;
- симптомы по типу клише у конкретного пациента;
- рвота во время эпизодов отмечается не менее 4 раз в час в течение не менее одного часа;
- возвращение к нормальному состоянию здоровья после эпизода рвоты;
- симптомы не могут быть вызваны другими заболеваниями.

Стоит упомянуть о еще одной значимой в вопросе диагностике классификации — Международной классификации расстройств головной боли 3 (ICHD-3), при этом к критериям данного расстройства относят следующие [9]:

1. Не менее 5 приступов сильной тошноты и рвоты, отвечающих критериям 2 и 3.
2. Стереотипные приступы у отдельного пациента и повторяющиеся с предсказуемой периодичностью.

Таблица. Наиболее частые причины синдромов острой, хронической и циклической рвоты у детей

Table. Most common causes of acute, chronic and cyclic vomiting syndrome vomiting in children

Возраст	Острая	Хроническая	Циклическая
0–1 мес	АБКМ Болезнь Гиршпрунга Кишечная атрезия Менингит Пилоростеноз Сепсис	Надпочечниковая недостаточность ГЭРБ Болезнь Гиршпрунга Кишечная атрезия	Надпочечниковая недостаточность Нарушение метаболизма Мальротация с заворотом
1–12 мес	АБКМ, Гастроэнтерит Инородное тело Инвагинация ИМВП	ГЭРБ	Надпочечниковая недостаточность Нарушение метаболизма Мальротация с заворотом Инвагинация
1–4 года	АБКМ Гастроэнтерит Инородное тело ИМВП Фарингит Отравление Запор	Целиакия Эозинофильный эзофагит	Надпочечниковая недостаточность Запор
4–11 лет	Аппендицит Диабетический кетоацидоз Гастроэнтерит Панкреатит	Целиакия Эозинофильный эзофагит ЯБ, Гастрит ± <i>HP</i> Гастропарез	Абдоминальная мигрень СЦР Мочеточниково-лоханочная обструкция
12–18 лет	Холедохолитиаз Диабетический кетоацидоз Передозировка препаратами	Безоар Марихуана/ Каннабонидный синдром Беременность	Абдоминальная мигрень Мочеточниково-лоханочная обструкция Марихуана/ Каннабонидный синдром Верхняя брыжеечная артерия РПП СЦР

Примечание. АБКМ — аллергия к белкам коровьего молока; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; ЯБ — язвенная болезнь; *HP* — *Helicobacter pylori*; СЦР — синдром циклической рвоты; РПП — расстройство пищевого поведения.

3. Все нижеперечисленное:

- тошнота и рвота возникают по меньшей мере 4 раза в час,
- приступы длятся более 1 ч и до 10 дней,
- приступы происходят с интервалом более 1 нед,
- полное отсутствие симптомов между приступами,
- не связано с другим расстройством.

При обследовании пациента в целях выявления возможного заболевания желудочно-кишечного тракта скрининговый анализ крови должен включать общий анализ крови, оценку скорости оседания эритроцитов и измерение уровня печеночных трансаминаз, амилазы поджелудочной железы и липазы. Почечная недостаточность может быть выявлена с помощью анализов сыворотки крови на азот мочевины и креатинин, анализов мочи и соотношения кальция и креатинина в моче. Скрининг множественных метаболических и эндокринных нарушений может быть выполнен путем оценки pH и измерения уровней электролитов, глюкозы, молочной кислоты, аммиака, аминокислот, адренокортикотропного и антидиуретического гормонов. Кетоны в моче, органические кислоты, соотношение сложного эфира и свободного карнитина, порфибилиноген и аминолевулиновая кислота также могут помочь в диагностике заболевания. Эти метаболические и эндокринные тесты должны быть проведены во время эпизода рвоты, чтобы выявить перемежающиеся расстройства. Все анализы крови и мочи должны быть выполнены перед введением внутривенных жидкостей, содержащих глюкозу, или перед другими медицинскими процедурами. У девочки в постменархальном периоде врач должен рассмотреть возможность проведения теста на бета-хорионический гонадотропин человека на беременность [19].

При оценке заболеваний желудочно-кишечного тракта окончательная информация может быть получена с помощью рентгенографии верхних отделов желудочно-кишечного тракта с последующим исследованием тонкой кишки, фиброэзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования брюшной полости или компьютерной томографии. При обследовании в целях выявления неврологических или отоларингологических заболеваний следует рассмотреть возможность проведения компьютерной томографии носовых пазух или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Обструктивная болезнь почек может быть выявлена с помощью ультразвукового исследования почек или компьютерной томографии [19, 22].

Наличие специфических симптомов, таких как рвота, рвота желчью, постоянная головная боль, боль в боку, ацидоз, нехарактерно; тяжелые или атипичные эпизоды рвоты должны повысить настороженность врача в отношении основного расстройства

и оправдать незамедлительную и более тщательную диагностику. К тестам с наибольшей эффективностью относят эндоскопию, рентгенографию или компьютерную томографию пазух носа, рентгенографию тонкой кишки и компьютерную или магнитно-резонансную томографию головы [23, 24].

К наиболее типичным «красным флагом» при наличии циклической рвоты у пациента, требующим пересмотра диагноза, относятся следующие признаки: снижение массы тела; лихорадка; чрезмерный болевой синдром; общая продолжительность эпизодов рвоты более 6 мес; усиление/персистенция более 12–18 мес; персистирующие обильные рвоты; ночные рвоты; хроническая диарея; ректальное кровотечение; примеси крови, желчи в рвотных массах; увеличение объема живота; неврологическая симптоматика; наличие лабораторных нарушений.

Лечение синдрома циклической рвоты

Терапия синдрома циклической рвоты требует строго индивидуального подхода, должна быть подобрана с учетом частоты и тяжести приступов, а также возможных побочных эффектов. Основными направлениями признаны профилактика рецидивов и медикаментозное лечение в острый и межприступный периоды [16]. В некоторых случаях эпизоды тошноты и рвоты могут быть длительными и тяжелыми, что обуславливает необходимость инфузионной терапии в виду развития дегидратации. В то же время частые и длительные пропуски занятий в школе или на работе приводят к значительному снижению качества жизни, социализации, нетрудоспособности [1]. В отсутствие известной причины лечение синдрома циклической рвоты остается симптоматическим [25]. Используются следующие стратегии: избегание триггеров; профилактическая и abortивная терапия; поддерживающая терапия во время острых эпизодов; поддержка семьи [26].

В некоторых случаях синдрома циклической рвоты исключение установленных пищевых триггеров, таких как шоколад, сыр и глутамат натрия, может профилактировать приступы, при этом лекарственная терапия не требуется при хорошем клиническом эффекте и строгом соблюдении принципов диетотерапии. Тем не менее избежать распространенных триггеров, таких как поездки на автомобиле и инфекции, может быть невозможно. Ведение подробного дневника, в котором записываются частота эпизодов рвоты, тип пищи, съеденной перед каждым эпизодом, и потенциально отягчающие жизненные события могут помочь пациентам идентифицировать и исключить триггеры. Недостаток сна также упоминается в качестве распространенного триггера у пациентов с синдромом циклической рвоты, поэтому следует подчеркнуть надлежащую гигиену режима дня и сна [23].

Основная цель медикаментозной терапии — минимизировать риск развития эпизода синдрома циклической рвоты, снизить общую частоту приступов, а при его развитии — максимально быстро купировать клиническую симптоматику. Такой подход особенно актуален для пациентов, у которых зафиксировано более одного эпизода циклической рвоты в течение месяца [27]. В таких случаях для профилактического лечения используются различные препараты. Они включают ципрогептадин, amitriptilin, некоторые противосудорожные препараты, такие как фенobarbital, topiramate, zonisamide и levetiracetam, а также propranolol и erythromycin [28, 29]. Кроме того, есть набор препаратов, которые применяются для прерывания начавшихся приступов. Среди них выделяют ondansetron, promethazine, prochlorperazine и triptans. Многие из указанных препаратов были изначально созданы с целью лечения совершенно других болезней, включая мигрень, эпилепсию и психические расстройства [30]. Однако обнаружено, что эти препараты также обладают высокой эффективностью при борьбе с синдромом циклической рвоты. Так, препараты, используемые при лечении мигрени, такие как triptans, эффективны в облегчении приступа синдрома циклической рвоты [31].

Согласно рекомендации Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN) ципрогептадин является препаратом первой линии в терапии синдрома циклической рвоты у детей младше 5 лет. К основному побочному действию ципрогептадина можно отнести увеличение индекса массы тела, связанного с повышением аппетита. Для пациентов старше 5 лет препаратом выбора служит amitriptilin. R.A. Hejazi и соавт. [28] показали значительное улучшение качества жизни взрослых пациентов (от 18 до 63 лет) с синдромом циклической рвоты при использовании amitriptilina в течение 2 лет; частота и продолжительность эпизодов, а также связанных с ними посещений отделения неотложной помощи значительно снизились как после первого, так и после второго года терапии amitriptilino ($p < 0,05$) [28]. Об улучшении клинического статуса по данным субъективной глобальной оценки сообщили 88% пациентов. Легкие побочные эффекты, не требующие прекращения приема amitriptilina, были зарегистрированы у 34% пациентов.

Для предотвращения частых (более одного раза в месяц) эпизодов рвоты или крайне тяжелых и истощающих приступов (например, длительностью 3 дня или более) может быть применена ежедневная профилактическая фармакотерапия указанными препаратами. Это позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов с синдромом циклической рвоты. Таким образом, хотя первоначальное предназначение этих препаратов было связано с лечением других заболеваний, их высокая эффектив-

ность при лечении синдрома циклической рвоты несомненна, особенно у пациентов с наследственной предрасположенностью к мигрени [32].

Особую опасность представляет острая фаза заболелания, ее терапевтическое ведение основано прежде всего на борьбе с дегидратацией и электролитными нарушениями путем коррекции дефицитов с помощью как инфузионной терапии, так и пероральной регидратации. Поддерживающая терапия заключается в первую очередь в снижении влияния триггеров, восполнении запасов жидкости, электролитов, энергетического баланса. Как правило, многократная рвота приводит к гипокалиемии, в связи с этим необходимо восполнять калий. При длительном голодании или минимальном потреблении белка ребенка необходимо временно перевести на парентеральное питание, которое будет способствовать более ускоренному восстановлению [33]. Кроме того, осуществляется введение противорвотных препаратов с целью купирования приступа, обезболивающей терапии, седативных препаратов. Такие препараты, как ondansetron и lorazepam или chlorpromazine и difenhydramine, могут использоваться для купирования развившегося синдрома циклической рвоты [27, 29]. Показано также, что максимально раннее назначение abortивных препаратов в короткой продромальной фазе может быть эффективно для купирования приступа. С этой целью применяют такие препараты, как aprepitant или fosaprepitant, которые относятся к антагонистам нейрокининовых рецепторов, их действие направлено на уменьшение продолжительности и частоты рвоты. Помимо антагонистов нейрокининовых рецепторов, для подавления чувства тошноты и рвоты применяются антагонисты серотониновых рецепторов — ondansetron. Однако если клинические симптомы у ребенка сильно выражены и ondansetron оказывается неэффективным, то предлагается применять его в сочетании с седативными препаратами. Наиболее эффективна комбинация ondansetrona и lorazepama (0,05–0,1 мг/кг/доза внутривенно каждые 6 ч) [34].

У детей старше 12 лет по показаниям могут применяться антимигренозные препараты: суматриптан интраназально (10 мг при массе тела менее 40 кг и 20 мг при массе тела более 40 кг) или подкожно (доза рассчитывается по формуле: $\text{возраст} \times 4 + 20$)/100 $\times$ 3 мг. Препараты этой группы максимально эффективны при наличии семейного анамнеза мигрени [16].

Фаза восстановления длится несколько часов от последнего приступа рвоты до полной нормализации состояния, возможности успешного приема пищи и жидкости. Чаще всего фаза восстановления не требует дополнительной терапии, однако при сохранении симптомов вегетативных нарушений, таких как тошнота, головокружение, гиперестезия, возможно продолжение поддерживающей терапии.

Существуют и альтернативные подходы к профилактике синдрома циклической рвоты, например применение L-карнитина, коэнзима Q10, акупунктуры и психотерапии [35]. Так, в исследовании, проводимом R.G. Boles [35], сообщалось об одинаковой эффективности терапии amitriptилином и коэнзимом Q10. Это свидетельствует, что натуральная пищевая добавка Co-Q потенциально эффективна и переносима при лечении синдрома циклической рвоты и ее следует рассматривать в качестве варианта профилактики синдрома. Однако необходимы дальнейшие исследования, посвященные данной проблематике.

Синдром циклической рвоты — инвалидизирующее состояние, часто не поддающееся фармакологической терапии. В исследовании 2023 г., в котором принимали участие дети в возрасте от 8 до 18 лет с лекарственно-резистентным синдромом циклической рвоты, применили метод чрескожной электронейростимуляции в течение 6 нед [36]. Тяжесть оценивали по частоте и продолжительности приступов; кроме того, испытуемые заполняли валидизированные опросники по тошноте, трудоспособности и общему самочувствию. В конце терапии 66% пациентов характеризовали свое состояние как «умеренно лучше» и 55% — «значительно лучше».

Помимо этого, проводили исследования по изучению диеты с низким содержанием аминов [37]. Такая диета основывалась на исключении из рациона всех групп продуктов питания, которые ранее считались триггерами мигрени. Группы продуктов, которых следует избегать, включают сыр, шоколад, цитрусовые и их соки, свинину и продукты из свинины, горох, кормовые бобы, моллюсков, дрожжевой экстракт, говяжий экстракт, напитки, содержащие кофеин (чай, кофе, кола), напитки на основе спирта и алкоголь. Одноцентровая когорта состояла из 21 ребенка (9 девочек — 43%) в возрасте от 2 до 16 лет, которые обратились в детскую гастроэнтерологическую клинику с рецидивирующими стереотипными эпизодами частой рвоты. В общей сложности 17 (81%) детей жаловались на боли в животе, а 6 (29%) испытывали тошноту во время эпизодов. Всего 16 (76%) детей происходили из семей с тяжелым анамнезом мигрени. Между эпизодами у этих детей не было симптомов. Обоснование диеты с низким содержанием аминов и ожидаемые результаты обсуждались детским диетологом с семьей перед началом терапии, которая продолжалась минимум 6–8 нед. Если отмечались побочные эффекты, такие как усиление частоты или тяжести рвоты, боли в животе, то терапию прекращали раньше. Всего 18 (86%) детей ответили на терапию с низким содержанием аминов. Предварительные результаты свидетельствуют, что диета с низким содержанием аминов может быть полезна у некоторых детей с синдромом циклической рвоты [37].

В терапию синдрома циклической рвоты согласно Российским клиническим рекомендациям по функциональным расстройствам органов пищеварения у детей входят в фазу prodromы и приступа следующие алгоритмы [Российские клинические рекомендации «Функциональные расстройства органов пищеварения», 2020 год]:

1. Ребенок должен находиться в спокойной обстановке, необходимо исключить раздражающее действие света, звука, исключить употребление пищи (до 2–3 дней). Необходимо раннее начало лечения (в первые 2–4 ч).

2. Противорвотные препараты. Обычные противорвотные препараты (метоклопрамид, домперидон) могут быть мало- или неэффективными. Используется антагонист 5HT₃-рецепторов ондансетрон 0,3–0,4 мг/кг внутривенно каждые 4–6 ч (до 20 мг).

3. Введение жидкостей, электролитов: декстроза D10 + KCl, при невозможности перорального приема пищи 3 и более дня парентеральное питание.

4. Седативные средства: дифенгидрамин (димедрол) 1,0–1,25 мг/кг внутривенно каждые 6 ч; лоразепам 0,05–0,1 мг/кг внутривенно каждые 6 ч; хлорпромазин (аминазин) 0,5–1,0 мг/кг каждые 6 ч.

5. Симптоматические средства: при болях — анальгетики (нестероидные противовоспалительные/наркотические), при эпигастральной боли — ингибиторы протонной помпы, при диарее — имодиум, при артериальной гипертензии — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антимигренозные средства — триптаны.

В межприступную фазу необходимо выявлять провоцирующие факторы и избегать их действия: стрессы, перенапряжение, эмоциональное возбуждение, употребление определенных продуктов (сыр, шоколад, аллергены; продукты, содержащие аспартам, глутамат натрия, кофеин), нарушения сна, голодание. Профилактическое лечение у детей до 5 лет заключается в применении ципрогептадина 0,25–0,50 мг/кг/сут в 2–3 приема (в настоящее время в РФ отсутствует), пропранолола 0,25–1,00 мг/кг/сут, чаще всего 10 мг 2–3 раза в сутки. У детей старше 5 лет после консультации невролога рекомендовано применение amitriptилина в начальной дозе 0,25–0,50 мг/кг, увеличивая ее ежедневно на 5–10 мг до 1,0–1,5 мг/кг под контролем электрокардиограммы (оценивать продолжительность интервала Q–T) перед началом и в течение 10 сут на пиковой дозе; пропранолол (дозу см. выше). В качестве дополнительной терапии применяют коэнзим Q10, L-карнитин. Кроме того, рекомендованы акупунктура или психотерапевтическая (поведенческая) терапия.

Если у ребенка нет положительной динамики на фоне применяемой терапии или эпизод синдрома циклической рвоты перестал носить стереотипный характер, необходимо более углубленное обследо-

вание пациента с целью исключения другого, в том числе органического заболевания — синдрома хронической дуоденальной непроходимости, опухоли головного мозга и др. При необходимости следует провести повторные диагностические исследования: компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование.

Заключение

Подводя итоги по вопросам данного заболевания, необходимо отметить, что приоритетным направлением в изучении синдрома циклической рвоты и методов его терапии остается мультидисциплинар-

ный подход решения проблемы при участии неврологов, гастроэнтерологов, психологов, педиатров, диетологов. Не стоит также забывать о важности поддержки ребенка родителями, о создании спокойной, гармоничной атмосферы в доме для достижения наилучшего эффекта от терапии. Высокая распространенность и сложность понимания патофизиологии синдрома циклической рвоты, тонкая грань между избыточным обследованием и выявлением органического заболевания, потребность к персонализированным подходам к терапии определяют необходимость дальнейших исследований в рамках изучения синдрома циклической рвоты у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Андрей Г.И. Синдром циклической рвоты у детей. Краткий обзор литературы. Детская медицина Северо-Запада 2022; 2(10): 38–46. [Andrei G. Sch. Cyclic vomiting syndrome in children. A brief review of the literature. Detskaya meditsina Severo-Zapada 2022; 2(10): 38–46. (in Russ.)]
2. Новоселя Н.В., Кокуева О.В., Герц В.Р., Карчин О.В. Сложная диагностика повторяющейся рвоты. МНИЖ 2019; 12(90): 208–209. [Novoselya N.V., Kokueva O.V., Hertz V.R., Karchin O.V. Complex diagnosis of recurrent vomiting. MNIZh 2019; 12(90): 208–209. (in Russ.)] DOI: 10.23670/IRJ.2019.90.12.044
3. Жмылева П.В., Табеева Г.Р., Сергеев А.В. Детские эквиваленты мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2021; 13(1): 94–100. [Zhmylyova P.V., Tabeeva G.R., Sergeev A.V. Pediatric equivalents of migraine. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika 2021; 13(1): 94–100. (in Russ.)] DOI: 10.14412/2074–2711–2021–1–94–100
4. Donnet A., Redon S. Cyclic Vomiting Syndrome in Children. Curr Pain. Headache Rep 2018; 22: 1–30. DOI: 10.1007/s11916–018–0684–6
5. Литвинова Н.А., Сухоруков В.С., Ардаширова Н.С., Ахмадуллина Д.Р., Баранич Т.И. Анализ митохондриальной ДНК в нескольких поколениях одной семьи: значение для дифференциальной диагностики митохондриального заболевания. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2022; 67(1): 108–111. [Litvinova N.A., Sukhorukov V.S., Ardashirova N.S., Akhmadullina D.R., Baranich T.I. Analysis of mitochondrial DNA in several generations of the same family: significance for differential diagnosis of mitochondrial disease. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2022; 67(1): 108–111. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–108–111
6. Hasler W.L., Levinthal D.J., Tarbell S.E., Adams K.A., Li B.U.K., Issenman R.M. Cyclic vomiting syndrome: Pathophysiology, comorbidities, and future research directions. Neurogastroenterol Motil 2019; 31 Suppl 2(Suppl 2): e13607 DOI: 10.1111/nmo.13607
7. Li B.U., Lefevre F., Chelimsky G.G., Boles R.G., Nelson S.P., Lewis D.W. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47(3): 379–393. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318173ed39
8. Kovacic K., Li B.U. Cyclic vomiting syndrome: A narrative review and guide to management. Headache 2021; 61(2): 231–243. DOI: 10.1111/head.14073
9. Bar O., Ebenau L., Weiner K., Mintz M., Boles R.G. Whole exome/genome sequencing in cyclic vomiting syndrome reveals multiple candidate genes, suggesting a model of elevated intracellular cations and mitochondrial dysfunction. Front Neurol 2023; 14: 1–17. DOI: 10.3389/fneur.2023.1151835
10. Sticht M.A., Limebeer C.L., Rafta B.R., Abdullah R.A., Poklis J.L., Niphakis M.J. et al. Endocannabinoid regulation of nausea is mediated by 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the rat visceral insular cortex. Neuropharmacology 2016; 102: 92–102. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.039
11. Зиганшина А.А. Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции. Российский вестник педиатрии 2016; 61(6): 38–42. [Ziganshina A.A. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction. Rossiyskiy vestnik pediatrii 2016; 61(6): 38–42. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–38–42
12. Venkatesan T., Zaki E.A., Kumar N., Sengupta J., Ali M., Malik B. et al. Quantitative pedigree analysis and mitochondrial DNA sequence variants in adults with cyclic vomiting syndrome. BMC Gastroenterol 2014; 14: 181. DOI: 10.1186/1471–230X–14–181
13. Gordan N. Recurrent vomiting in childhood, especially of neurological origin. Dev Med Child Neurol 1994; 36(5): 463–470. DOI: 10.1111/j.1469–8749.1994.tb11873.x
14. Rashed H., Abell T.L., Familoni B.O., Cardoso S. Autonomic function in cyclic vomiting syndrome and classic migraine. Dig Dis Sci 1999; 44: 74–78.
15. Chelimsky G., Madan S., Alshekhlee A., Heller E., McNeeley K., Chelimsky T. A comparison of dysautonomias comorbid with cyclic vomiting syndrome and with migraine. Gastroenterol Res Pract 2009; 2009: 701019. DOI: 10.1155/2009/701019
16. Khasawinah T.A., Ramirez A., Berkenbosch J.W., Tobias J.D. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. Am J Ther 2003; 10(4): 303–307. DOI: 10.1097/00045391–200307000–00012
17. Sato T. Prevalence of Syndrome of ACTH-ADH Discharge in Japan. Clin Pediatr Endocrinol 1993; 2(1): 7–12. DOI: 10.1297/cpe.2.7
18. Chow S., Goldman R.D. Treating children's cyclic vomiting. Can Fam Physician 2007; 53(3): 417–419.
19. Li B., Balint J. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. Adv Pediatr 2000; 47: 117–160.
20. Lucia-Casadonte C.J., Whaley K.G., Chogle A.S. Yield and Costs of Evaluating Children with Cyclic Vomiting Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutrition 2018; 67(1): 13–17. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001901
21. Gelfand A.A., Gallagher R.C. Cyclic vomiting syndrome versus inborn errors of metabolism: a review with clinical recommendations. Headache 2016; 56: 215–221. DOI: 10.1111/head.12749

22. Shields T.M., Lightdale J.R. Vomiting in Children. *Pediatr Rev* 2018; 39(7): 342–358. DOI: 10.1542/pir.2017–0053
23. Forbes D., Withers G. Prophylactic therapy in cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(1): 57–59. DOI: 10.1097/00005176-199501001-00016
24. Lee L.Y., Abbott L., Mahlangu B., Moodie S.J., Anderson S. The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(9): 1001–1006. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328355638f
25. Sagar R.C., Ford A.C. Cyclic Vomiting Syndrome: Randomized Controlled Trials Are Also Needed in Adults. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(11): 1752–1753. DOI: 10.1038/ajg.2017.293
26. Ozdemir H., Bulut S., Berilgen M., Kapan O., Balduz M., Demir C.F. et al. Resistant cyclic vomiting syndrome successfully responding to chlorpromazine. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2014; 57(1): 28–29. DOI: 10.14712/18059694.2014.5
27. Hejazi R., McCallum R. Cyclic vomiting syndrome: treatment options. *Exp Brain Res* 2014; 232(8): 2549–2552. DOI: 10.14712/18059694.2014.5
28. Moses J., Keilman A., Worley S., Radhakrishnan K., Rothner A.D., Parikh S. Approach to the diagnosis and treatment of cyclic vomiting syndrome: a large single-center experience with 106 patients. *Pediatr Neurol* 2014; 50(6): 569–573. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.009
29. Li B. Cyclic vomiting syndrome: a pediatric Rorschach test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4): 351–353. DOI: 10.1097/00005176-199311000-00001
30. Hejazi R.A., Reddymasu S.C., Namin F., Lavenbarg T., Foran P., McCallum R.W. Efficacy of tricyclic antidepressant therapy in adults with cyclic vomiting syndrome: a two-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(1): 18–21. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181ac6489
31. Li B. Cyclic vomiting: new understanding of an old disorder. *Contemp Pediatr* 1996; 8(1): 48–62. DOI: 10.1053/spen.2001.23456
32. Benson J.M., Zorn S.L., Book L.S. Sumatriptan in the treatment of cyclic vomiting. *Ann Pharmacother* 1995; 29(10): 997–999. DOI: 10.1177/106002809502901008
33. Камалова А.А., Шакирова А.В. Синдром циклической рвоты. *Современная медицина* 2017; 4(8): 59–61. [Kamalova A.A., Shakirova A.V. Syndrome of cyclic vomiting. *Sovremennaya meditsina* 2017; 4: 59–61. (in Russ.)]
34. Raucci U., Borrelli O., Di Nardo G., Tambucci R., Pavone P., Salvatore S. et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Children. *Front Neurol* 2020; 2(11): 1–22. DOI: 10.3389/fneur.2020.583425
35. Boles R.G., Lovett-Barr M.R., Preston A., Li B.U., Adams K. Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. *BMC Neurol* 2010; 10: 1–5. DOI: 10.1186/1471-2377-10-10
36. Paul S.P., Barnard P., Soondrum K., Candy D.C. Antimigraine (Low-Amine) Diet May Be Helpful in Children With Cyclic Vomiting Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol* 2012; 54(5): 698–699. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182
37. Karrento K., Venkatesan T., Zhang L., Pawela L., Simpson P., Li B.U.K. Percutaneous Electrical Nerve Field Stimulation for Drug-Refractory Pediatric Cyclic Vomiting Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2023; 77(3): 347–353. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003876

Поступила: 09.01.24

Received on: 2024.01.09

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Памяти профессора Г.М. Дементьевой (1935—2024)

27 марта 2024 г. ушла из жизни профессор Галина Михайловна Дементьева — неонатолог, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат премии им акад. Ю.Е. Вельтищева, лауреат премии «Призвание», руководитель отдела Физиологии и патологии новорожденных Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ (в настоящее время НИКИ педиатрии и детской хирургии им Ю.Е. Вельтищева) с 1985 по 2008 гг.

Галина Михайловна родилась 27 января 1935 года в семье военнослужащего. Среднюю школу она закончила в г. Хабаровске, но, мечтая стать врачом, отправилась в Москву с Дальнего Востока, чтобы поступить в прославленный 2-Московский медицинский институт им Н.И. Пирогова на педиатрическое отделение. В 1958 г. Галина Михайловна с отличием окончила Институт и 3 года работала участковым педиатром во 2-поликлиническом отделении городской детской больницы № 10 в г. Москве.

В 1961 г. она поступила на работу в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии и трудилась в нем до последнего времени, 57 лет, освященные неугасимой любовью к профессии, служению делу, науке и родному институту, который она всегда считала своей «альма-матер».

Она прошла путь от клинического ординатора, младшего научного сотрудника до руководителя научным отделом Физиологии и патологии новорожденных, который возглавила в 1985 г. Под ее руководством и при непосредственном участии на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии был также организован центр по первичной реанимации новорожденных.

Ее кандидатская диссертация (1970 г.) была посвящена проблеме изменения функции дыхания и центральной нервной системы у недоношенных детей с пневмонией, а докторская диссертация (1985 г.) — вопросам внутриутробной задержки роста и развития недоношенных детей различного гестационного возраста. По разработанным ею таблицам физического развития училось не одно поколение неонатологов нашей страны.

Научные труды Г.М. Дементьевой, посвященные актуальным проблемам неонатологии, отражены в большом количестве статей и в крупных изданиях, таких как «Руководство по пульмонологии детского возраста» (1978 г.), «Дифференциальная диагностика заболеваний новорожденных» (1982 г.), «Неонатология» (1985 г.), «Практическое акушерство» (1989 г.), «Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии» (2004 г.), «Руководство по педиатрии: неонатология» (2006 г.), «Национальное руководство по неонатологии» (2010 г.), монография «Госпитальная инфекция у новорожденных детей» (2023 г.). Под ее руководством в отделе выполнено 19 диссертаций, в том числе 4 докторских.

В научном отделе под руководством Галины Михайловны в течение многих лет проводились исследования по целому ряду направлений в области неонатологии.



Это актуальные вопросы госпитальной и внутриутробной инфекции, респираторного дистресс-синдрома, реанимации и интенсивной терапии, анемии новорожденных, неонатальной фармакологии и кардиологии, исследования фармакокинетики лекарств, выхаживания и реабилитации новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Галина Михайловна была родоначальником нового направления в педиатрии — неонатальной пульмонологии.

С 1985 по 1990 гг. Галина Михайловна занимала должность главного внештатного неонатолога МЗ РФ. Долгие годы она являлась членом редколлегий журналов «Вопросы охраны материнства и детства», а затем и «Российского вестника перинатологии и педиатрии».

Галина Михайловна была человеком удивительных душевных и профессиональных качеств, высокоответственным, влюбленным в профессию, деликатным, тактичным, интеллигентным в истинном значении этого слова. Она умела быть не только требовательным руководителем, приучившим своих учеников к щепетильному анализу полученных результатов, умению работать с литературой, искать обоснования имеющимся данным, отвечать за результаты исследований, но и быть другом, коллегой и терпеливым наставником, к которому можно обратиться по любому вопросу. Она была прекрасным практикующим врачом с необыкновенно развитой интуицией. Сочетание профессионализма, душевной теплоты и чуткости снискали огромное уважение и доверие к Галине Михайловне не только коллег, но и родителей маленьких пациентов.

Светлая память о Галине Михайловне навсегда останется в сердцах ее коллег, учеников и родителей спасенных ею детей.