

18+

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 69

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2024

## 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 «Русская ассоциация педиатрических центров»

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: [redakciya@pedklin.ru](mailto:redakciya@pedklin.ru)

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

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Рукопт

Национальный цифровой ресурс

Индекс: 485861

Урал-Пресс

Электронный каталог

Индекс: 43516

Полные тексты на платформе

НЭБ – <https://elibrary.ru>

В электронной базе EastView –

<https://shop.eastview.com>

На сайте журнала –

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

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

### 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. Вельтишева 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  
**Геше 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  
**Школьникова 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  
**Вялова А.А.** д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия  
**Габулов Г.Г.** д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан  
**Гусаев 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  
**Малявская 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)

3.2024

## 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

### 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 A.B.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
**Krapivkin A.I.**, MD, PhD, Moscow, Russia

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

At a reprint of materials the reference to the journal is required.

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskommadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013, ISSN 1027-4065.

### EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

The magazine is available in electronic form!

Subscription to an electronic publication:

### Rukont

National Digital Resource

Index: 485861

### Ural-Press

Electronic catalog

Index: 43516

Full texts on the NEB

platform – <https://elibrary.ru>

In the East View electronic database – <https://shop.eastview.com>

On the magazine's website –

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

## ЮБИЛЕЙ

К 50-летию П.В. Шумилова

## ПЕРЕДОВАЯ

Леонтьева И.В.

Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей: подходы к профилактике

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Журавлева И.В., Зяблова И.Ю., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Думова С.В., Шабельникова Е.И., Тульский И.Н., Шумилов П.В.

Особенности развития и поражений центральной нервной системы у поздних недоношенных новорожденных

Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Барсукова В.Н., Любимова О.В.

Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев вследствие мутации генов *ENPP1*, *ABCC6*: особенности фенотипа, терапия бисфосфонатами

Ступак В.П., Кешишян Е.С., Гарина С.В.

Патогенетические аспекты развития расстройств аутистического спектра

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Аксенова М.Е., Тутельман К.М., Аникальчук Л.Л.

Распространенность и факторы риска дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта

Аксенова М.Е., Длин В.В.

Течение и исходы беременности у женщин с синдромом Альпорта

Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г., Васильев Е.В., Школьникова М.А., Воинова В.Ю.

Клиническая вариабельность неонатальной формы синдрома Марфана у пациентов с мутациями гена *FBNI*

Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Бесспорточный Д.А., Акопян А.Г., Дмитриева А.В., Аксенова Н.В.

Миокардиты после инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2) у юных спортсменов: роль методов неинвазивной электрокардиологии

Перевезентцев О.А., Мамедов И.С., Бурцев Д.В.

Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом

Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Матющенко Г.Н.

Синдром Прадера–Вилли с атипичной делецией 15q вследствие несбалансированной транслокации между хромосомами 13 и 15

Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Выдрин А.А., Исаев С.В.

Взаимодействие высокотехнологичных перинатальных и офтальмологических центров как основа благоприятных исходов ретинопатии недоношенных

## ANNIVERSARY

5 In honor of the 50<sup>th</sup> anniversary of P.V. Shumilov

## EDITORIAL

6 *Leontyeva I.V.*

Sudden cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: approaches to prevention

## LITERATURE REVIEWS

19 *Zhuravleva I.V., Zyablova I.Yu., Sarkisyan E.A., Vorona L.D., Dumova S.V., Shabelnikova E.I., Tulsy I.N., Shumilov P.V.*

Peculiarities of development and lesions of the central nervous system in late preterm newborns

29 *Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Barsukova V.N., Lyubimova O.V.*

Generalized arterial calcification of infancy due to mutations of the *ENPP1* and *ABCC6* genes: phenotype features, bisphosphonate therapy

37 *Stupak V.P., Keshishyan E.S., Garina S.V.*

Pathogenetic aspects of the development of autism spectrum disorders

## ORIGINAL ARTICLES

45 *Aksenova M.E., Tutelman K.M., Anikalchuk L.L.*

Prevalence and risk factors for dilatation of sinus of Valsalva in boys with X-linked Alport syndrome

51 *Aksenova M.E., Dlin V.V.*

Course and outcome of pregnancy in women with Alport syndrome

55 *Gritsevskaya D.Yu., Kuramagomedova R.G., Vasiliev E.V., Shkolnikova M.A., Voinova V.Yu.*

Clinical variability of the neonatal form of Marfan syndrome in patients with *FBNI* gene mutations

65 *Makarov L.M., Komoliatova V.N., Kiseleva I.I., Bessportochny D.A., Akopyan A.G., Dmitrieva A.V., Aksenova N.V.*

Methods of non-invasive electrocardiology in the detection of myocardial damage after COVID-19 (SARS-CoV-2) infection in young elite athletes

73 *Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Burtsev D.V.*

Association of genetic variants of hemostatic system genes with venous thrombosis in children born to mothers with a burdened obstetric and gynecological history

80 *Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Matyschenko G.N.*

Prader–Willi syndrome with atypical 15q deletion due to an unbalanced translocation between chromosomes 13 and 15

86 *Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Vydrina A.A., Isaev S.V.*

Interaction of high-tech perinatal and ophthalmological centers as the basis for favorable outcomes of retinopathy of prematurity

Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М.,  
Соболев В.В., Полянская А.В., Хачатрян Л.Г.,  
Николаева М.Н., Афонина Е.Ю.  
Особенности дебюта ювенильного псориатического  
артрита

Файзуллина Р.М., Геппе Н.А., Санникова А.В.,  
Шангареева З.А., Кожевникова Т.Н., Панчихина О.Ю.,  
Арсланова О.А.  
Курение детей и подростков как современная мульти-  
дисциплинарная проблема

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Мазур О.Ч., Байко С.В., Кильчевский А.В.,  
Михаленко Е.П., Морозов С.Л., Станкевич Ю.С.,  
Курсова Т.С., Полещук Ю.А.  
X-сцепленная фронтотемпореальная дисплазия 1-го типа

Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю.,  
Курамагомедова Р.Г., Боченков С.В.  
Муколипидоз IV типа в практике педиатров и меди-  
цинских генетиков

Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Шудуева А.Р.,  
Богданова Д.В., Юхачева Д.В., Фадеева М.С.,  
Першин Д.Е., Родина Ю.А., Шчербина А.Ю.  
Редкий вариант первичного иммунодефицита с дефек-  
том STAT1 GOF в практике пульмонолога

#### НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Л.Т. Теблоевой

Памяти профессора В.А. Аксеновой

94 *Chebysheva S.N., Geppe N.A., Korsunskaya I.M.,  
Sobolev V.V., Polyanskaya A.V., Khachatryan L.G.,  
Nikolaeva M.N., Afonina E.Yu.*  
Features of the onset of juvenile psoriatic arthritis

101 *Fayzullina R.M., Geppe N.A., Sannikova A.V.,  
Shangareeva Z.A., Kozhevnikova T.N., Panchikhina O.Yu.,  
Arslanova O.A.*  
Smoking among children and adolescents as a modern mul-  
tidisciplinary problem

#### CLINICAL CASES

110 *Mazur O.Ch., Baiko S.V., Kilchevsky A.V.,  
Mikhalenko E.P., Morozov S.L., Stankevich Yu.S.,  
Kursova T.S., Poleshchuk Yu.A.*  
X-linked frontotemporal dysplasia 1

118 *Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Voskoboeva E.Yu.,  
Kuramagomedova R.G., Bochenkov S.V.*  
Mucopolysaccharidosis type IV in the practice of pediatricians  
and medical geneticists

125 *Mizernitskiy Yu.L., Zorina I.E., Shudueva A.R.,  
Bogdanova D.V., Yuhacheva D.V., Fadeeva M.S.,  
Pershin D.E., Rodina Yu.A., Shcherbina A.Yu.*  
A rare variant of primary immunodeficiency with a STAT1  
GOF defect in the practice of a pulmonologist

#### OBITUARY

132 In memory of Professor L.T. Tebloeva

133 In memory of Professor V.A. Aksenova

## К 50-летию Петра Валентиновича Шумилова

15 марта 2024 г. отметил свой 50-летний юбилей ведущий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, один из ведущих специалистов в области гастроэнтерологии, доктор медицинских наук, профессор Петр Валентинович Шумилов.

П.В. Шумилов начал свой профессиональный путь в стенах Смоленской государственной медицинской академии, педиатрический факультет которой он успешно закончил в 1997 г., с 1996 по 2001 г. работал врачом-педиатром и врачом-нефрологом в Смоленской областной детской больнице. С 2001 г. обучался в очной аспирантуре по специальности «педиатрия» в НИИ детской гематологии МЗ РФ. Набор клинического материала Петр Валентинович осуществлял в ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы под руководством профессора Ю.Г. Мухиной, которая в 2000 г. организовала и возглавила курс диетологии и нутрициологии на кафедре детских болезней №2 РГМУ. В своей научной работе Петр Валентинович изучал влияние нутритивной поддержки на процессы острого и хронического воспаления и особенности иммунного ответа на операционный стресс у детей, а в 2004 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-метаболическое обоснование нутритивной коррекции у детей с патологией толстой кишки».

В дальнейшем П.В. Шумилов работал на кафедрах детских болезней №2 и детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ РГМУ. Придя на должность ассистента, Петр Валентинович уже через 3 года, в 2007 г., стал доцентом кафедры. В 2008–2012 гг. Петр Валентинович по предложению академика А.Г. Румянцева организовал научную лабораторию инновационных технологий в педиатрии в НИИ детской гематологии МЗ РФ (ныне ФГБУ «НМИЦ ДОГИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ). За 4 года работы в лаборатории были выполнены и защищены 4 кандидатских и 1 докторская диссертации, внедрен ряд новых методов диагностики и лечения иммуноопосредованных заболеваний детского возраста.

Личность П.В. Шумилова как ученого, педагога, педиатра и детского гастроэнтеролога формировалась под влиянием научного опыта и жизненной позиции его учителей, профессора Ю.Г. Мухиной и академика А.Г. Румянцева. Петр Валентинович занимался наименее изученными сложными аспектами патогенеза детских заболеваний: генетическим регулированием и транслированием иммунного ответа, взаимодействием иммунитета слизистых оболочек и микробиома на моделях казавшихся тогда редкими заболеваниями у детей: болезни Крона и язвенного колита. Были вскрыты и объяснены сложные закономерности иммуноопосредованной патологии, которые в последующем стали основой для внедрения таргетной и современной иммуномодулирующей терапии системных воспалительных заболеваний у детей. В 2010 г. П.В. Шумилов успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Патогенетические факторы развития и течения болезни Крона и неспецифического язвенного колита у детей» по специальностям «педиатрия и гастроэнтерология».

В 2011 г. П.В. Шумилов избран на должность профессора, а в 2012 г. возглавил кафедру госпитальной педиатрии №1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, которая с 2015 г. носит имя академика В.А. Таболина. Под руководством П.В. Шумилова была сохранена школа академика В.А. Таболина, на кафедру пришли новые талантливые ученые, кафедра работает на базе ведущих педиатри-



ческих клиник и научных центров России и Москвы. Коллектив кафедры разрабатывает и внедряет современные методы преподавания дисциплины с применением возможностей новых интерактивных и компьютерных технологий, изданы учебники «Детская нефрология» и «Детская кардиология», готовится серия руководств и учебно-образовательный портал по основным разделам педиатрии.

В 2016–2018 гг. Петр Валентинович совмещал руководство кафедрой с должностью заместителя главного врача Российской детской клинической больницы, а в 2018–2020 гг. был главным врачом РДКБ.

Профессор П.В. Шумилов пользуется заслуженным авторитетом в медицинском сообществе. Под его руководством защищены 1 докторская и 7 кандидатских диссертаций. Он является автором более 200 научных работ, соавтором национальных руководств по педиатрии, анестезиологии и реанимации, 5 монографий и руководств по вопросам гастроэнтерологии, колопроктологии, диетологии-нутрициологии детского возраста. Петр Валентинович — главный редактор журнала «Вопросы детской диетологии», член редколлегий журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского», «Российский медицинский журнал» и многих других авторитетных научных изданий. П.В. Шумилов является членом диссертационных советов и экспертом Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России.

За свои заслуги П.В. Шумилов был награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации (2015 г.) и знаком «Отличник здравоохранения Российской Федерации» (2019 г.).

Сегодня ученики, друзья, соратники и многочисленные благодарные пациенты с большим удовольствием поздравляют Петра Валентиновича с его замечательным юбилеем и выражают глубокую признательность за его неустанный труд и огромный вклад в дело сохранения здоровья детей, будущего нашей страны.

*Коллектив кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

*Редакция журнала присоединяется к этим теплым поздравлениям и желает Петру Валентиновичу крепкого здоровья и дальнейших успехов в его деятельности*

## Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей: подходы к профилактике

И.В. Леонтьева<sup>1,2</sup>

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

## Sudden cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: approaches to prevention

I.V. Leontyeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Гипертрофическая кардиомиопатия — основная причина внезапной сердечной смерти у детей и подростков, которая в большинстве случаев обусловлена жизнеугрожающими аритмиями. В статье описаны факторы риска внезапной смерти и освещены основные проблемы профилактики внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Рассмотрены современные проблемы стратификации риска внезапной сердечной смерти у детей, основанные на оценке факторов риска и многофакторных математических моделях риска. Рассмотрены клинические, функциональные и генетические маркеры риска внезапной смерти у детей в сравнении со взрослой популяцией. Представлены показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для профилактики внезапной смерти и оценена эффективность ИКД-терапии.**

**Ключевые слова:** дети, гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная смерть, факторы риска внезапной сердечной смерти, кардиовертер-дефибриллятор.

**Для цитирования:** Леонтьева И.В. Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей: подходы к профилактике. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 6–18. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–6–18

**Hypertrophic cardiomyopathy is the leading cause of sudden cardiac death in children and adolescents, which in most cases is caused by life-threatening arrhythmias. The article highlights the main risk factors and problems of preventing sudden cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy. The modern problems of stratification of the risk of sudden cardiac death in children based on the assessment of risk factors and multifactorial mathematical models of risk are considered. The clinical, functional and genetic markers of the risk of sudden death in children in comparison with the adult population are considered. Indications for cardioverter defibrillator implantation for the prevention of sudden death are presented and its effectiveness is evaluated**

**Key words:** Children, hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, risk factors for sudden cardiac death, cardioverter-defibrillator.

**For citation:** Leontyeva I.V. Sudden cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: approaches to prevention. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 6–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–6–18

**Г**ипертрофическая кардиомиопатия — генетически детерминированное заболевание, проявляющееся массивной гипертрофией левого желудочка, которая не связана с повышением нагрузки давлением при врожденных пороках сердца, артериальной и легочной гипертензией, аортальным стенозом, и характеризующееся неблагоприятным течением с высокой смертностью [1, 2]. Распространенность гипертрофической кардиомиопатии среди взрослых колеблется от 0,02 до 0,23%. Среди лиц молодого возраста (от 25 до 35 лет) заболевание встречается чаще; так, по данным эхокардиографического скрининга

распространенность составляет 1:500, что объясняется большим количеством бессимптомных случаев заболевания. Заболевание чаще встречается у мужчин [1–4]. Истинная распространенность гипертрофической кардиомиопатии в детской популяции неизвестна, так как отсутствуют данные эхокардиографического скрининга. По данным о концентрации пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, в отдельных клинических центрах распространенность патологии составляет 3 на 100 тыс., при этом ежегодная заболеваемость — 0,5 на 100 тыс. [1–3]. Учитывая, что в детском возрасте заболевание часто протекает бессимптомно, вероятно и более высокая распространенность гипертрофической кардиомиопатии.

© Леонтьева И.В., 2024

**Адрес для корреспонденции:** Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–5273–6859  
 e-mail: lirina2006@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

### Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей

Летальность от гипертрофической кардиомиопатии у взрослых пациентов составляет 1–2% в год, при этом наиболее частыми причинами смерти

служат внезапная сердечная смерть и прогрессирующая сердечная недостаточность [1–3]. Летальность у мужчин гораздо выше, чем у женщин [1–3]. Коварство и трагизм этой патологии состоит в том, что заболевание в течение долго времени может протекать бессимптомно, что приводит к запоздалой диагностике, и внезапная смерть становится его первым и последним проявлением [1–3]. Гипертрофическая кардиомиопатия служит наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти как у взрослых, так и детей. До настоящего времени существует лишь небольшое количество исследований, в которых проанализирован прогноз течения заболевания у лиц молодого возраста. В наиболее крупном многоцентровом проспективном исследовании с участием лиц молодого возраста (474 пациентов в возрасте от 7 до 29 лет) установлено, что летальность за 5-летний период составляет 3%, а за 10-летний период — 5%. При этом причиной смерти в большинстве случаев была внезапная сердечная смерть (69%), реже конечная стадия сердечной недостаточности (10%), осложнения от трансплантации сердца (16%) и миоэктомии (5%) [4]. Основными патофизиологическими механизмами внезапной сердечной смерти являются угрожающие жизни аритмии, реже острые нарушения гемодинамики (синдром малого выброса). Частота внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией значительно превосходит показатель у взрослых больных [4–11]. По данным исследований, выполненных в 90-е годы XX века в небольших специализированных выборках, ежегодная летальность детей достигала 7% [5–7]. Более поздние исследования продемонстрировали гораздо более низкий ежегодный уровень внезапной сердечной смерти — от 0,8 до 2% [5, 6, 11]. Существуют единичные исследования, оценивающие влияние пола и возраста на летальность; установлено, что минимальная ежегодная частота внезапной сердечной смерти отмечена в возрасте младше 8 лет и составляет 1,6%, в дальнейшем летальность увеличивалась, достигая максимума в возрасте 10 лет — 9,7%, с 11–13 лет показатель несколько снижился до 7%, после 16 лет он был еще более низким — 1,7%. В возрасте 8–10 лет летальность выше у девочек по сравнению с мальчиками, после 11 лет увеличивается смертность среди мальчиков, и только после 15 лет летальность среди юношей становится выше, чем у девушек. Максимальный риск смерти у девочек приходится на возраст 10–11 лет, у мальчиков — 15–16 лет [10]. На показатели внезапной сердечной смерти, несомненно, влияют принципы отбора пациентов для исследования. Так, при отборе детей с бессимптомным течением заболевания средняя ежегодная летальность минимальна и составляет 1,4%, а среди детей с выраженными клиническими проявлениями заболевания — максимальна и составляет 6,6% [6, 9].

## Нарушения ритма сердца как причина внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии

Основной причиной внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии служат жизнеугрожающие нарушения ритма сердца: преимущественно устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, развивающиеся на фоне первичной электрической нестабильности миокарда, реже асистолия на фоне полной атриовентрикулярной блокады или синдрома слабости синусового узла (чаще при гипертрофической кардиомиопатии, обусловленной мутацией в гене *PRKAG2*). Мономорфная желудочковая тахикардия обычно наблюдается при среднежелудочковой обструкции и аномальном движении верхушки левого желудочка [7]. По данным наиболее крупного регистра саркомерной кардиомиопатии человека (SHaRE) установлено, что при дебюте гипертрофической кардиомиопатии с детского возраста аритмии ответственны за более 50% нежелательных явлений, возникающих в течение 10 лет после постановки диагноза. В целом у детей с гипертрофической кардиомиопатией вероятность возникновения аритмий во время долгосрочного наблюдения на 36% выше, чем у взрослых [6]. Угрожающие жизни аритмии у пациентов, ранее перенесших внезапную остановку кровообращения и ее эквиваленты, развиваются в 5 раз чаще, чем в группе без них, при этом частота развития аритмий, угрожающих жизни, составляет почти 10% в год [7, 9]. Фибрилляция желудочков и устойчивая желудочковая тахикардия имеют наибольшую прогностическую значимость при определении риска внезапной смерти, вероятность ее развития в течение 7 лет у больных с данными аритмиями составляет 33%, что определяет абсолютное показание (I класс) к имплантации кардиовертера-дефибриллятора в качестве вторичной профилактики согласно американским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии [1–4, 7, 8, 11].

По данным метаанализа относительный риск внезапной сердечной смерти у детей с угрожающими жизни аритмиями в 5 раз более высокий, чем среди детей без таких событий (отношение шансов 5,293; 95% доверительный интервал — ДИ 2,366–11,839;  $p < 0,001$ ) [9]. Следует подчеркнуть, что внезапная остановка кровообращения у детей с гипертрофической кардиомиопатией может быть единственным фактором риска внезапной смерти [4, 5, 7, 11, 12]. Роль индуцированной желудочковой тахикардии в качестве предиктора внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии была переоценена за последние годы. Если в руководстве Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 г. электро-

физиологическое исследование с целью индукции желудочковой тахикардии не показано для стратификации риска в силу возможности ложноотрицательных результатов, то в рекомендациях 2023 г. подчеркнуто, что индуцированная желудочковая тахикардия при программированной стимуляции желудочков служит независимым фактором риска злокачественных желудочковых аритмий у детей [3].

### Факторы риска возникновения внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией

На основании множества исследований, проведенных преимущественно у взрослых, страдающих гипертрофической кардиомиопатией, выделены клинические особенности, ассоциированные с высокой частотой внезапной смерти, — их назвали факторами риска. Согласно рекомендациям Американского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиологов факторы риска подразделены на главные (большие) и вероятные (дополнительные). К основным (главным) факторам риска внезапной смерти отнесены: 1) прерванный эпизод остановки сердца (фибриляция желудочков) и постоянная монотрофная желудочковая тахикардия; 2) случаи внезапной смерти от гипертрофической кардиомиопатии в семейном анамнезе; 3) синкопе неустановленной причины; 4) экстремальная гипертрофия стенок левого желудочка; 5) непостоянная желудочковая тахикардия по данным 24-часового (суточного) мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ); 6) неадекватный ответ артериального давления на физическую нагрузку в виде его снижения. К вероятным факторам риска отнесены фибрилляция предсердий, ишемия миокарда, обструкция выводного тракта левого желудочка, интенсивная физическая нагрузка, генетические мутации высокого риска, молодой возраст пациентов, увеличение левого предсердия, фиброзные изменения в миокарде [1]. Согласно рекомендациям 2020–2023 гг. по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии увеличение левого предсердия, ишемия миокарда, генетические мутации высокого риска начали рассматриваться как основные факторы риска [2, 3].

На первом этапе факторы риска внезапной смерти, описанные у взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, были экстраполированы на детскую популяцию. Однако было неизвестно, возможно ли использование этих факторов риска в детской популяции для определения риска возникновения внезапной сердечной смерти. Исследования, выполненные в последнее время, были направлены на выявление предикторов внезапной сердечной смерти у детей и подростков [8, 9, 11].

*Синкопальные состояния* — очень важные и грозные предикторы внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Они регистрируются у 26–35% взрослых больных и могут быть

как повторяющимися, так и единичными в течение всей жизни; в ряде случаев это единственное клиническое проявление заболевания [1–4]. Распространенность необъяснимых обмороков в когорте педиатрических пациентов ниже и варьирует от 3,1 до 9,9% [5–7, 11]. Причины обмороков гетерогенны, к ним относятся синдром малого выброса (гиповолемия) на фоне возрастающей обструкции выходного тракта левого желудочка, устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, полная атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла (например, гипертрофическая кардиомиопатия на фоне мутации гена *PRKAG2*), неадекватная вазодилатация [1–3, 7, 13]. Резкое увеличение обструкции левого желудочка и соответственно развитие синдрома малого выброса более характерны для повторяющихся обмороков в ситуациях интенсивной физической нагрузки [2]. При внезапном возникновении обморока в состоянии покоя или минимального напряжения необходимо исключать желудочковую аритмию [9, 14]. Синкопальные состояния, возникающие при длительном стоянии или в жарком, душном помещении, сопровождающиеся яркой вегетативной окраской, тошнотой, рвотой, гипергидрозом, чаще имеют нейрорефлекторный (вазовагальный) характер; они в меньшей степени ассоциированы с внезапной сердечной смертью [1–3]. Следует провести тщательное обследование, чтобы определить причину обморока у ребенка с гипертрофической кардиомиопатией, включая длительное холтеровское мониторирование ЭКГ, а в ряде случаев даже имплантацию длительного регистратора ЭКГ при повторных обмороках неясной этиологии, проведение эхокардиографии с нагрузкой для исключения провоцируемой обструкции выходного тракта левого желудочка. Целесообразно также выполнение тилт-теста для верификации нейровегетативного (вазовагального) генеза обмороков.

При наблюдении за взрослыми пациентами с гипертрофической кардиомиопатией четко продемонстрировано, что синкопальные состояния неустановленной причины служат независимым предиктором возникновения внезапной сердечной смерти, особенно у молодых пациентов [1–3]. Связь синкопальных состояний и угрожающих жизни аритмий у детей с гипертрофической кардиомиопатией подтверждена как в одно-, так и многоцентровых исследованиях [5, 11–13]. Результаты крупного метаанализа (25 исследований, включивших 3394 пациентов детского возраста) продемонстрировали, что необъяснимые обмороки достоверно связаны с внезапной сердечной смертью (соотношение рисков 1,89; 95% ДИ 0,69–5,16 и отношение шансов 2,64; 95% ДИ 1,21–5,79) [9]. Ежегодная смертность у детей с гипертрофической кардиомиопатией и синкопальными состояниями наиболее высока и составляет 3,2% [12]. Если у взрослых большее значение в качестве предиктора внезапной сердечной смерти имеют синкопальные

состояния, возникшие в последние 6 мес, то у детей срок возникновения синкопальных состояний имеет меньшее значение [1–3, 5, 12]. В то же время в нескольких исследованиях у детей продемонстрировано, что наличие в анамнезе обмороков в последние 6 мес увеличивает вероятность возникновения внезапной сердечной смерти в 7,4 раза [11]. Синкопальные состояния вошли в качестве предиктора в две модели стратификации риска внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии, предложенные для детского возраста [5, 11]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки временной связи между возникновением синкопального состояния и риском внезапной сердечной смерти, а также проспективные исследования для решения вопроса о возможности трансформации одного механизма развития обмороков в другой; особенно это важно для оценки риска при вазовагальных обмороках.

### *Экстремальная гипертрофия миокарда*

Гипертрофия левого желудочка служит ключевым диагностическим признаком гипертрофической кардиомиопатии. За экстремальную гипертрофию миокарда у взрослых пациентов принимают единое значения толщины межжелудочковой перегородки — более 30 мм, что считается независимым фактором риска внезапной сердечной смерти [1, 3]. У детей, учитывая зависимость толщины межжелудочковой перегородки от возраста ребенка и морфометрических параметров, абсолютные значения этого показателя следует переводить в относительные показатели Z-score (на основе стандартных девиантных отклонений — SDS) [15, 16]. Существенные проблемы связаны и с различными критериями определения экстремальной гипертрофии в педиатрической практике. В настоящее время существует несколько методов расчета показателей Z-score с разными числовыми результатами при одинаковых абсолютных значениях толщины стенки. За экстремальную толщину межжелудочковой перегородки как фактора риска внезапной сердечной смерти у детей, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2014 г., принимают значения толщины межжелудочковой перегородки более 6 Z-score, рассчитанное с помощью Детройтской модели [1, 14]. В 2017 г. Американское эхокардиографическое общество разработало новую модель оценки толщины межжелудочковой перегородки с использованием z-score с поправкой на площадь поверхность тела (BSA) на основе базы данных эхокардиографии 3215 здоровых североамериканских детей (Pediatric Heart Network — Бостонская PHN модель) [15]. С 2020 г. согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов в качестве показателя экстремальной толщины межжелудочковой перегородки предлагают считать показатель в 20 z-score (Бостонская PHN модель) [2].

Экстремальная гипертрофия миокарда имеет большее прогностическое значение в качестве фактора риска внезапной сердечной смерти у молодых пациентов по сравнению с взрослыми [7, 16]. В 14 исследованиях, проведенных у детей с гипертрофической кардиомиопатией, показана взаимосвязь экстремальной гипертрофии миокарда и риска внезапной сердечной смерти по результатам как одно-, так многофакторного анализа [5, 11–13, 16–19]. На основе крупного исследования (1075 детей) установлена зависимость между возникновением летальных аритмий в течение 5 лет и толщиной межжелудочковой перегородки. Так, в группе детей с z-score межжелудочковой перегородки <10 угрожающие жизни аритмии возникли в 4,4% случаев, в группе с показателями от  $\geq 10$  до <20 — в 12,6%, в группе с показателями  $\geq 20$  — в 14%, при этом максимальная частота внезапной сердечной смерти выявлена при z-score 23 [16]. Как правило, гипертрофия сочетается с фиброзными изменениями в миокарде, что увеличивает вероятность возникновения угрожающих жизни нарушений ритма сердца [20]. Оценка толщины межжелудочковой перегородки включена в две модели расчета риска возникновения внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией [11, 12]. Следует подчеркнуть, что крайне важно использование z-баллов толщины межжелудочковой перегородки, на основании которых разработана соответствующая модель прогнозирования риска внезапной сердечной смерти.

*Неустойчивая желудочковая тахикардия* диагностируется при регистрации 3 и более последовательных желудочковых комплексов с частотой более 120 в минуту и продолжительностью менее 30 с и служит независимым предиктором внезапной сердечной смерти как у взрослых [1–3], так и у детей с гипертрофической кардиомиопатией [1–3, 9, 11, 13, 18–20]. Неустойчивая желудочковая тахикардия имеет большее прогностическое значение в качестве фактора риска внезапной смерти у молодых пациентов по сравнению со взрослыми [20]. Субстратом возникновения желудочковой тахикардии служат нарушения архитектоники миофибрилл, участки некроза и фиброза [3, 20]. Относительный риск непостоянной желудочковой тахикардии в качестве предиктора внезапной смерти у детей составляет 2,89 (95% ДИ 2,21–3,58) [12]. До настоящего времени данные о влиянии частоты сердечных сокращений и продолжительности залпа тахикардии на риск развития внезапной сердечной смерти противоречивы. В одних исследованиях не выявлена связь между частотой сердечных сокращений, продолжительностью залпа тахикардии и риском летальных эпизодов аритмии [21]. По данным исследований, проведенных у взрослых, желудочковая тахикардия с большей частотой и продолжительностью имеет большее значение в качестве предиктора внезапной сердечной смерти [22]. Был предложен специальный индекс

тяжести тахикардии (частота сердечных сокращений  $\times$  продолжительность в комплексах QRS/100); индекс более 28 коррелировал с мотивированными срабатываниями кардиовертера-дефибриллятора, что позволило использовать его для прогнозирования обоснованных шоков [22]. Показано, что неустойчивая желудочковая тахикардия с частотой более 200 уд/мин, длительностью комплексов QRS более 7 и ее повторяющиеся эпизоды являются более точным прогностическим фактором развития устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков, мотивированного срабатывания кардиовертера-дефибриллятора [23]. Необходимы дальнейшие исследования в когорте педиатрических пациентов для более точной оценки особенностей неустойчивой желудочковой тахикардии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ для оценки риска внезапной сердечной смерти. Несомненно, что холтеровское мониторирование ЭКГ — обязательный метод диагностики для детей с гипертрофической кардиомиопатией.

#### *Наличие случаев внезапной смерти в семейном анамнезе как предиктор внезапной сердечной смерти*

Семейный анамнез, отягощенный по внезапной сердечной смерти, у взрослых пациентов рассматривается как основной фактор риска внезапной смерти в европейских и американских рекомендациях по ведению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [1–3]. В детской популяции данные противоречивы. В более ранних исследованиях получена связь между наличием в семье ребенка с гипертрофической кардиомиопатией случаев внезапной смерти у родственников первой степени родства и возникновением угрожающих жизни аритмий [4]. Вместе с тем, по данным работ, выполненных в 2017–2020 гг., не получено достоверных различий в отношении риска внезапной смерти между детьми с осложненным семейным анамнезом и без него, в связи с чем данный показатель перестали относить к большим предикторам внезапной сердечной смерти [11, 12]. Одним из объяснений этого может служить возможность развития заболевания у детей при вновь возникших (*de novo*) мутациях в генах [9]. Вместе с тем значение отягощенной наследственности и семейная трагедия крайне важны для проведения каскадного скрининга в целях диагностики кардиомиопатии и должны рассматриваться как показания к раннему началу применения терапии бета-адреноблокаторами; возможно последний факт способствует снижению летальных исходов.

#### *Неадекватный ответ (гипотензивная реакция) артериального давления на физическую нагрузку*

Такой ответ определяется как прирост артериального давления менее чем на 20 мм рт.ст. на пике нагрузки [1, 2]. Подобная реакция связана с резким

падением периферического сосудистого сопротивления и низким сердечным выбросом при обструктивных формах заболевания и классифицируется как фактор риска внезапной смерти у взрослых пациентов гипертрофической кардиомиопатией, особенно в возрасте моложе 40 лет [1]. Вместе с тем, по данным последних метаанализов, этот фактор не прогнозирует риска внезапной сердечной смерти у детей [7, 9, 11].

*Увеличение диаметра левого предсердия*, по данным последних исследований, рассматривается как фактор риска внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии. При этом значение имеет именно размер, а не площадь или объем левого предсердия [1–3]. В педиатрических когортах также отмечена статистически значимая связь между увеличением размера левого предсердия и риском внезапной смерти [9, 17, 24]. Увеличение диаметра левого предсердия часто сочетается с митральной недостаточностью и рестриктивным типом диастолической дисфункции [17, 24–26]. Размер левого предсердия тесно коррелирует с вероятностью развития фибрилляции предсердий [1, 3, 16]. Фибрилляция предсердий ассоциируется с прогрессирующей сердечной недостаточностью и тромбоэмболическими исходами, может запустить желудочковую тахикардию [3]. Фибрилляция предсердий наблюдается у 20–25% взрослых больных гипертрофической кардиомиопатией, значительно реже встречается у детей, в связи с чем ее значение как предиктора внезапной сердечной смерти менее изучено [1, 3, 9]. Значение диаметра левого предсердия вошло в предложенные калькуляторы для определения индивидуального риска возникновения внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией [11, 12].

#### *Значения градиента давления в выходном тракте левого желудочка в качестве предиктора внезапной сердечной смерти*

Обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии диагностируется при градиенте давления в выходном тракте левого желудочка более 30 мм рт.ст. в покое или при нагрузке. Возникновение градиента только на фоне физической нагрузке классифицируется как латентная форма обструкции. Обструкция выходного тракта левого желудочка при пиковом градиенте в покое  $>50$  мм рт.ст. рассматривается в качестве дополнительного фактора риска внезапной смерти [1, 5, 27]. Обструкция выносящего тракта левого желудочка выявляется у 1/3 детей с гипертрофической кардиомиопатией [27]. Дети с признаками обструкции в покое, по сравнению с детьми без обструкции, имеют более высокий риск развития характерных клинических симптомов (синкопе, стенокардии, неустойчивой и устойчивой желудочковой тахикардии), а также внезапной смерти, абортированной смерти, сердечной недостаточности,

трансплантации сердца [17, 28]. По данным метаанализа также установлено, что риск внезапной смерти у детей с обструкцией выводящего тракта левого желудочка в 2 раза выше, чем у пациентов без нее [29]. Вместе с тем, по данным другого многоцентрового исследования (446 молодых людей моложе 20 лет), продемонстрировано, что необструктивная форма заболевания (градиент обструкции ниже 30 мм рт.ст.) чаще ассоциируется с риском летальных эпизодов аритмии (отношение риска 2,0;  $p < 0,006$ ), а градиент выше 36 мм рт.ст. рассматривался в качестве защитного фактора в отношении внезапной сердечной смерти [18]. Данные крупного многоцентрового исследования ( $n=572$ ) показали, что при нарастании пикового градиента в выходном тракте левого желудочка более 100 мм рт.ст. риск внезапной сердечной смерти имел тенденцию к снижению [11]. Следует отметить, что обструкция оттока в моделях индивидуального расчета риска внезапной сердечной смерти у детей HCM Risk-Kids и аналогично в PRI-MaCY-SCD парадоксальным образом оказалась защитным фактором и, следовательно, снижает рассчитанный алгоритмом риск [11, 12]. Кажется маловероятным, что наличие градиента оттока в выходном тракте левого желудочка уменьшает риск внезапной сердечной смерти в детском возрасте, но становится фактором риска только после 16 лет. Возможно, это обусловлено более частым применением бета-адреноблокаторов для лечения обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии (более высокими дозами) по сравнению с лечением пациентов с необструктивной формой заболевания, что приводит к снижению риска внезапной сердечной смерти. Кроме того, показано, что степень обструкции путей оттока левого желудочка коррелирует со степенью фиброза по данным магнитно-резонансной томографии при гипертрофической кардиомиопатии у детей [30]. Нельзя исключить, что дополнительный риск обструкции выходного тракта левого желудочка в качестве возникновения внезапной сердечной смерти будет подтвержден в ходе более длительных (более 5 лет) наблюдений за детьми с гипертрофической кардиомиопатией.

#### *Фиброзные изменения в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии как предиктор внезапной смерти*

Данные о фиброзе миокарда (по результатам магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием) рассматриваются в качестве дополнительного фактора риска внезапной смерти у взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2014 г. [1]. В руководстве 2020 г. фиброзные изменения уже рассматриваются как основной фактор риска внезапной смерти [2]. Частота выявления фиброза миокарда у детей с гипертрофической

кардиомиопатией варьирует от 18 до 73%, у взрослых этот показатель равен 60% [31, 32]. Показатель LGE (позднее повышение уровня гадолиния)  $\geq 2\%$  отражает отличную дискриминационную способность отбора детей с высоким риском внезапной смерти [31–33]. При включении данных о фиброзе миокарда в имеющиеся модели стратификации риска внезапной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией продемонстрировано улучшение дискриминационной способности модели HCM Risk-Kids  $\geq 4\%$  с 0,771 до 0,862 [31, 33]. Максимально высокий риск имеют дети с сочетанием фиброзных изменений в миокарде и обмороков [31–33]. Соотношение риска внезапной смерти у детей с фиброзными изменениями без обмороков в анамнезе составляет 3,6, а у пациентов со степенью LGE  $\geq 2\%$  и обмороками возрастает до 37,6 [32].

#### *Значение генетического тестирования в оценке риска внезапной сердечной смерти*

В последние годы все большее значение для оценки риска возникновения внезапной смерти уделяется генетическим факторам. В большинстве случаев для генетической диагностики используются панели генов, включающие определение мутаций в 8 генах, кодирующих белки саркомерного комплекса (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3* и *ACTC1*) [1–3]. По данным крупного метаанализа, включившего 51 исследование (7675 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией), установлено, что наиболее частыми у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией являются мутации в генах *MYBPC3* (20%) и *MYH7* (14%), реже мутации выявляются в генах тропонина (*TNNT2* и *TNNI3* — по 2% в каждом). Средний возраст дебюта гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с мутацией в гене *MYH7* меньше (начало четвертого десятилетия), чем у пациентов без саркомерных мутаций [34]. Преобладание заболеваемости у мужчин, по сравнению с женщинами, отмечено при мутациях в генах *TNNT2* (69%) и *MYBPC3* (62%). Частота внезапной смерти и частота возникновения нарушений в проводящей системе сердца и желудочковых аритмий у пациентов с мутациями гена *MYH7* значительно выше, чем у пациентов с мутациями в гене *MYBPC3* ( $p < 0,05$ ) [34]. У взрослых пациентов частота желудочковой тахикардии наиболее высока при мутации в гене *MYH7* — 33%, что достоверно выше, чем у пациентов с мутациями в гене *MYBPC3* и отрицательным генотипом. У 31% пациентов с мутациями в гене *MYH7* также наблюдаются нарушения проводящей системы, такие как дисфункция синусного узла, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса, что достоверно чаще, чем у пациентов с вариантами в гене *MYBPC3* [34]. Суправентрикулярная тахикардия, включая фибрилляцию и трепетание предсердий, отмечена в 18% при мутациях гена *MYBPC3*, у 24% пациентов с мутацией в гене

*MYH7*, у 33% пациентов — в *TNNT2*, у 30% пациентов с мутацией гена *TNNI3* и у 17% с отрицательным генотипом.

До настоящего времени отсутствуют длительные наблюдения за детьми с гипертрофической кардиомиопатией и установленными мутациями генов белков кардиального саркомера. Кроме того, использование молекулярной диагностики в прогнозировании затруднено генетической гетерогенностью заболевания. Проведено очень мало педиатрических исследований, оценивающих корреляции генотипа и фенотипа. Установлено, что пациенты с мутациями в генах *MYH7/MYBPC3* имеют наибольший риск раннего дебюта заболевания и более тяжелый прогноз [34]. Данные из реестра SHaRe показали, что у детей с саркомерной гипертрофической кардиомиопатией риск неблагоприятного общего комбинированного кардиального исхода был повышен на 63% по сравнению с таковым при несаркомерной гипертрофической кардиомиопатии, при этом не выявлено существенного повышения риска, ассоциированного с желудочковыми аритмиями [10]. Мутации в генах тропонина I (*TNNI3*) и тропонина T (*TNNT2*) прогностически неблагоприятны в отношении риска летальных эпизодов аритмии [13]. Исследование PRIMaCY показало, что у лиц с положительным генотипом риск внезапной сердечной смерти был в 1,3 раза выше, чем у лиц с отрицательным генотипом, хотя добавление статуса генотипа не улучшило прогностическую ценность модели [11].

В руководстве по ведению кардиомиопатий Европейского кардиологического общества 2023 г., помимо наиболее частых саркомерных мутаций, выделены и более редкие неблагоприятные мутации, которые ассоциированы с высоким риском внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии. К ним относятся мутации в генах *FLNC5* (филамин-С), *PLN5* (фосфоламбан), *SCN5A* (альфа-субъединица-5 потенциалзависимого канала натрия), *TMEM4* (трансмембранный белок), *LMNA* (ламин А/С), *RMB20* (РНК-связывающий мотивирующий протеин 20), *DES* (десмин, десмосомальные мутации), *DSP* (десмоплакин), *LBD3* (LIM-связывающий домен-3), *BAG3* (BCL2 связанный атапоген), *NKX2-5* (NK2 гомеобокс-5), *KCNQ1*, *KCNH2* (калиевый потенциалзависимый канал), *TRPM4* (временный рецепторный потенциал меластатина-4). Однако их значение для прогнозирования риска внезапной смерти у детей требует уточнения [3].

Необходимы более крупные исследования, позволяющие учитывать специфические особенности генотипа в прогнозировании риска. Прогностическая ценность выявления носителей вариантов гена саркомера у детей без фенотипических проявлений остается неясной. Наибольшее значение имеет идентификация мутаций в гене тропонина T в связи с минимальными клиническими проявлениями

заболевания и высоким риском внезапной смерти. Необходимы дальнейшее накопление генетической информации у детей с гипертрофической кардиомиопатией и сопоставление ее с клиническими особенностями течения заболевания и риском внезапной сердечной смерти.

### Стратификации риска внезапной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией

Выявление лиц с высоким риском развития угрожающих жизни нарушений ритма среди детей с гипертрофической кардиомиопатией для проведения первичной профилактики внезапной смерти с помощью имплантации кардиовертера-дефибриллятора — крайне важная задача [1, 2, 4, 7, 29]. В настоящее время нет единого мнения относительно абсолютного риска внезапной смерти, который оправдывает имплантацию кардиовертера-дефибриллятора в детстве в качестве первичной профилактики, при этом потенциальные преимущества должны быть сбалансированы с риском развития осложнений, связанных с устройством у молодых пациентов [7, 30].

Существуют два подхода к стратификации риска внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии. Первый базируется на оценке концентрации факторов риска, второй — на мультифакторных математических моделях расчета индивидуального 5-летнего риска внезапной смерти.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 г. абсолютным показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у детей (в рамках вторичной профилактики) служит наличие предотвращенной (абортированной) сердечной смерти или диагностированная спонтанная постоянная желудочковая тахикардия (класс рекомендаций I). В случае наличия у ребенка 2 факторов риска и более стратифицируется средний риск возникновения внезапной смерти (класс рекомендаций для имплантации кардиовертера-дефибриллятора IIa). При наличии одного фактора риска показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора должны тщательно взвешиваться с учетом риска и пользы от вмешательства (класс рекомендаций IIb) [1].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологов и (AHA/ACC) по диагностике и лечению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией 2020 г. показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у детей и по сей день базируются на оценке концентрации факторов риска. Наличие необъяснимых обмороков, массивной гипертрофии левого желудочка, отягощенного семейного анамнеза по внезапной смерти (связанной с гипертрофической кардиомиопатией), неустойчивой желудочковой тахикардией рассматривается как IIa класс показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Фиброз миокарда и систолическая дисфункция (фракция выброса менее 50%) расцениваются как дополнительные факторы при оценке риска внезапной смерти [2].

Впервые использование многофакторной математической модели расчета предполагаемого 5-летнего риска внезапной смерти для определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (HCM Risk-SCD) предложено в рекомендациях 2014 г. Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов старше 16 лет с гипертрофической кардиомиопатией. В этой модели учитываются такие факторы риска, как abortированная смерть, экстремальная гипертрофия миокарда, синкопальное состояние, неустойчивая желудочковая тахикардия, аномальная реакция на физическую нагрузку, отягощенная наследственность по внезапной смерти у родственников молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, увеличение левого предсердия, обструкция выводного тракта левого желудочка, возраст дебюта заболевания. Были выделены 3 группы риска: низкий при показателе менее 4%, средний при значении от 4 до 6% и высокий — более 6%. Пациенты с высоким риском имеют Па класс показаний, пациенты с риском ниже 6% — Пв класс показаний [1].

В 2019 г. G. Norrish и соавт. [35] провели валидацию рекомендаций Европейского общества кардиологов 2014 г. по стратификации групп риска внезапной смерти в когорте из 411 детей с гипертрофической кардиомиопатией, основанную на оценке концентрации факторов риска. Было показано, что эпизоды аритмии возникали как у пациентов без факторов риска, так и с одним и двумя факторам риска, и их частота достоверно не различалась в группах (7,5, 16,8 и 18,8% соответственно). Дискриминационная способность двух факторов риска внезапной смерти для идентификации детей с угрожающими жизни аритмиями за 5 лет была низкой. Кривые выживаемости Каплана—Майера также достоверно не различались в группах низкого и высокого риска. Неудовлетворенность результатами выделения пациентов, угрожаемых по развитию внезапной смерти, на основе оценки концентрации факторов риска потребовала разработки другого подхода к стратификации риска.

Многофакторная математическая модель прогнозирования индивидуального 5-летнего риска внезапной смерти у детей (HCM Risk-Kids) была разработана G. Norrish и соавт. в 2019 г. на основании данных 1024 пациентов в возрасте до 16 лет с гипертрофической кардиомиопатией [12]. За время 5-летнего наблюдения у 89 детей развились угрожающие жизни события: внезапная сердечная смерть — у 39 (43,8%), abortированная сердечная смерть — у 16 (18,0%), мотивированное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора — у 24 (27,0%), гемодинамически зна-

чимая желудочковая тахикардия — у 10 (11,2%). Математическая модель (HCM Risk-Kids) включала оценку следующих легкодоступных неинвазивных клинических параметров: масса тела, возраст, пол, необъяснимые обмороки, максимальная толщина стенки левого желудочка, размер левого предсердия, градиент выносящего тракта левого желудочка и неустойчивая желудочковая тахикардия. К группе низкого риска были отнесены пациенты с прогнозируемым 5-летним риском менее 4%, среднего риска — от 4 до 6% и высокого риска — более 6%. Проверка модели HCM Risk-Kids была проведена в многоцентровом исследовании на независимой гетерогенной популяции из 527 пациентов. Первичной конечной точкой была внезапная смерть или эквивалентное событие (прерванная остановка сердца, мотивированное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора, устойчивая гемодинамически значимая желудочковая тахикардия), которые имелись у 34 детей в течение 5 лет. В группе низкого риска конечная точка была достигнута 3 (1,7%) пациентами, в группе с прогнозируемым риском от 4 до 6% — 5 (5%) пациентами и 26 (10,4%) пациентами из группы высокого риска. Обсуждается вопрос, какое пороговое значение использовать как показание к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Предполагаемый 5-летний риск внезапной смерти, равный 6% или выше, показал чувствительность 76,5%. Использование значения риска 4% и выше повышало чувствительность до 91,2%, однако увеличивало количество необоснованных имплантаций кардиовертера-дефибриллятора с 45,2 до 64,5% [12].

В 2022 г. была проведена повторная валидация модели HCM Risk-kids на основе ретроспективного анализа большой и географически разнообразной популяции детей с гипертрофической кардиомиопатией (421 пациента). За время наблюдения (от 1 мес до 20,1 года) произошло 39 угрожающих жизни эпизодов аритмии (внезапная сердечная смерть — 10, остановка сердца с успешной реанимацией — 11, мотивированное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора — 16, гемодинамически значимая устойчивая желудочковая тахикардия — 2). Годичная и 5-летняя кумулятивная частота внезапной сердечной смерти или эквивалентного события составили 1,49% (95% ДИ 0,67–3,29%) и 8,6% (95% ДИ 6,67–13,0%) соответственно. У 23 пациентов летальные эпизоды аритмии произошли в течение 5 лет. Внезапная сердечная смерть произошла у 6 (2,0%) пациентов с прогнозируемым риском <6% и у 17 (13,6%) с прогнозируемым риском ≥6. Прогнозируемый 5-летний риск ≥6% выявил более 70% событий, С-статистика 5-летнего предполагаемого риска более 6% составила 0,702 (95% ДИ 0,60–0,81), чувствительность 73,9%, специфичность 72,9%, прогностическая значимость положительного результата теста 13,6% и прогностическая значимость отрицательного результата теста 98% [36].

Полученные результаты позволяют констатировать, что модель HCM Risk-Kids представляет собой информативный и достоверный инструмент для принятия решений по имплантации кардиовертера-дефибриллятора у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Пациенты с низким риском по данным модели HCM Risk-Kids, у которых возникла внезапная смерть, имели клинический фенотип легкого течения заболевания, у них не было показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора согласно стратификации риска в соответствии с действующими европейскими или североамериканскими рекомендациями. Это демонстрирует проблему, общую для всех моделей риска, возможность возникновения внезапной сердечной смерти у лиц с стратифицированным низким риском, что требует разработки дополнительных предикторов внезапной смерти.

Модель HCM Risk-kids прошла внешнюю валидацию на национальной шведской когорте (110 детей старше 7 лет с первичной гипертрофической кардиомиопатией). Конечными точками были комбинация внезапной сердечной смерти и остановки сердца с успешной реанимацией в течение 5 лет наблюдения. При стратификации риска у детей старше 7 лет (HCMRisk-Kids7plus) C-статистика составила 0,76 [30].

Альтернативная модель стратификации риска развития внезапной смерти — PRecIision Medicine for Cardiomyopathy (PRIMaCY) — была разработана в 2020 г. на основании Северо-Американского многоцентрового (11 центров) ретроспективного наблюдательного когортного исследования с участием 572 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией младше 18 лет [11]. В течение 5 лет у 53 детей были достигнуты первичные конечные точки (у 14 — внезапная сердечная смерть, у 25 — реанимированная остановка сердца и у 14 — мотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора). В формулу модели вошли следующие факторы риска: возраст постановки диагноза, максимальная толщина межжелудочковой перегородки, максимальная толщина задней стенки левого желудочка (преобразованы с помощью бостонского калькулятора баллов по z-шкале), наличие в течение последних 6 мес залпа неустойчивой желудочковой тахикардии и синкопального состояния неясного генеза, размер левого предсердия (в миллиметрах), пиковый градиент давления выходного тракта левого желудочка. В отличие от предыдущей модели учитывались генетические данные: патогенный либо вероятный патогенный вариант саркомерного гена. В отличие от такового у взрослых градиент выходного тракта левого желудочка не имел связи с риском внезапной сердечной смерти, при этом выявлена обратная связь при градиенте  $\geq 100$  мм рт.ст.; отягощенный семейный анамнез по внезапной смерти не рассматривался в качестве предиктора риска. Были стра-

тифицированы 3 группы: низкого ( $<4,7\%$ ), среднего (4,7–8,3%) и высокого ( $>8,3\%$ ) рисков. Клиническая и клиничко-генетические модели с одинаковой точностью различали пациентов с летальными эпизодами аритмии и без них с C-статистикой 0,75 и 0,76. Была проведена внешняя валидация модели на 285 пациентах из регистра SHaRE. Конечные точки отмечены в 22 случаях (8 — внезапная смерть, 9 — внезапная смерть с успешной реанимацией, 5 мотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора). Модель обеспечивала индивидуальные оценки риска внезапной сердечной смерти у детей в течение 5 лет, с высокой точностью дискриминируя высокий риск внезапной смерти. При этом C-статистика (0,707 и 0,724) достоверно не отличалась для клинической и клиничко-генетической моделей [11].

Сравнение двух педиатрических математических моделей прогнозирования риска внезапной смерти (PRIMaCY и HCM Risk-Kids) на основе наблюдения за 301 пациентом в течение 5 лет показало, что расчетное число пациентов, которым требуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора для предотвращения одного летального эпизода аритмии, было больше при клинической модели PRIMaCY (11,4) по сравнению с клиничко-генетической моделью PRIMaCY (9,9) и HCM Risk-Kids (9,4) [37].

Большой интерес представляет новый подход к стратификации риска внезапной смерти на основе электрокардиографических критериев, предложенный I. Ostman-Smith и соавт. [19]. У взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией определены электрокардиографические параметры для расчета риска внезапной смерти и их ценность в баллах: инверсия зубца T в отведениях от конечностей (1 балл), инверсия зубца T в грудных отведениях (2 балла), депрессия сегмента ST  $>2$  мм (2 балла), доминантный зубец S в отведении V4 (2 балла), отклонение электрической оси сердца (1 балл), интервал QTc  $\geq 440$  ms (1 балл), сумма амплитуд QRS в отведениях от конечностей  $\geq 7,7$  mV ( $\geq 7,7$  mV — 1 балл,  $\geq 10,0$  mV — 2 балла,  $\geq 12,0$  mV — 3 балла), производное суммы амплитуд QRS в 12 отведениях  $\geq 2,2$  mV ( $\geq 2,2$  mV s — 1 балл,  $\geq 2,5$  mV s — 2 балла,  $\geq 3,0$  mV s — 3 балла). Максимальная оценка электрокардиографических критериев составляет 14 баллов, за пороговое значение принят показатель 6 баллов (отношение шансов 28,4;  $p < 0,0001$ ; чувствительность 84%, специфичность 85%, прогностическая значимость положительного результата теста 67%, прогностическая значимость отрицательного результата теста 93%) [30]. Позже авторы экстраполировали эту модель на детей. По данным наблюдения за пациентами с гипертрофической кардиомиопатией моложе 19 лет ( $n=155$ ), в течение 10,9 года у 32 детей произошли летальные эпизоды аритмии. Доказана эффективность стратификации риска внезапной смерти с помощью пороговой 6-балльной оценки ЭКГ

в педиатрической когорте (относительный риск — 46,5; 95% ДИ 6,6–331; чувствительность 97%; специфичность 80%;  $p < 0,0001$ ). Прогнозируемый 5-летний риск развития летальных эпизодов аритмии составил 30,6%, С-статистика 0,87 [30].

### **Имплантация кардиовертера-дефибриллятора — основная стратегия профилактики внезапной сердечной смерти**

Основой профилактики внезапной смерти как у детей, так и у взрослых с гипертрофической кардиомиопатией признана имплантация кардиовертера-дефибриллятора, который эффективно купирует злокачественные желудочковые аритмии. Профилактика внезапной сердечной смерти подразделяется на первичную в группах высокого риска и вторичную у пациентов, перенесших остановку сердца или спонтанную гемодинамически значимую желудочковую тахикардию. Частота мотивируемых срабатываний кардиовертера-дефибриллятора при гипертрофической кардиомиопатии у детей за 5-летний период колеблется при первичной профилактике от 9 до 28%, при вторичной профилактике она несомненно более высокая — 47–70%, что отражает ее высокую эффективность [4, 7, 12, 18, 25]. Гораздо больше проблем возникает при первичной профилактике внезапной смерти в случае, если нужно выбрать правильное решение между необходимостью имплантации устройства и возможными сопутствующими осложнениями и/или психологическими проблемами, возникающими у детей при необоснованных срабатываниях кардиовертера-дефибриллятора. Несмотря на доступность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для спасения жизни пациента, отсутствие точности в прогнозировании риска внезапной смерти затрудняет своевременное проведение этого вмешательства у лиц из группы низкого риска, что приводит к трагическим смертям, которые можно было предотвратить. В то же время риск часто переоценивается, что приводит к потенциально необоснованной имплантации кардиовертера-дефибриллятора и может иметь негативные медицинские, психологические и финансовые последствия. Решение о риске побочных реакций и пользе имплантации кардиовертера-дефибриллятора каждый раз представляет сложную задачу, требующую совместного обсуждения кардиологов и родителей, и самого пациента. Одна из сложностей имплантации кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики у детей состоит в последующей необходимости ретрансплантации в течение жизни.

Наибольший опыт по наблюдению за детьми после имплантации кардиовертера-дефибриллятора представлен в многоцентровом регистре, включившем 224 ребенка в возрасте от 1 мес до 19 лет, из них 188 вмешательство выполнялось с целью первичной профилактики, а 36 — с целью вторичной

профилактики [4]. Средняя длительность наблюдения составила  $4,3 \pm 3,3$  года. Мотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора при первичной профилактике составили 17,2% за 4,3 года (4,5% в год). Следует отметить, что зафиксировано одинаковое число мотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора у детей как с одним, так и с двумя и более факторами риска. Наиболее частым фактором риска внезапной смерти у пациентов с мотивированными срабатываниями оказалась экстремальная гипертрофия. Время первого мотивированного срабатывания колебалось от 1 дня до 8 лет (в среднем  $2,9 \pm 2,7$  года). В 52% случаев отмечено более 2 срабатываний, в 16% — более 5 срабатываний, в 2,4% — более 14 срабатываний; электрический шторм отмечался в 2,4% случаев. Важно, что частота мотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора была одинаковой в группах с высоким (более 6%) и с низким (менее 4%) риском, рассчитанным у пациентов старше 16 лет на основании многофакторной модели HCM risk-SCD по рекомендациям Европейского кардиологического общества 2014 г. Полученные данные обосновывают необходимость совершенствования дальнейшей разработки стратификации факторов риска. Немотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора, связанные с синусовой или суправентрикулярной тахикардией, оверсенсингом зубца Т, составили 28% за 4,3 года (6,5% в год).

Потенциальные риски, связанные с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора, представляют большую проблему для детей с гипертрофической кардиомиопатией. Немотивированные срабатывания встречаются в диапазоне от 18 до 28% случаев у детей, что выше, чем во взрослой когорте, хотя в последнее время наметилась тенденция к снижению этого показателя [7, 35]. Немотивированные срабатывания связаны с дисфункцией электродов, электромагнитными шумами, оверсенсингом Т волны, синусовой и суправентрикулярной тахикардией [35].

Еще одна крайне важная проблема — несрабатывание кардиовертера-дефибриллятора, что приводит к продолжению угрожающей жизни аритмии и аритмогенной смерти пациента, несмотря на имплантированный кардиовертер-дефибриллятор. «Пропущенная терапия» встречается у 1–8% пациентов в течение наблюдения от 2 до 8 лет [37, 38]. Причиной пропуска шокового разряда служат нарушение детекции желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (из-за очень малой амплитуды R-волн), низкая частота в залпе желудочковой тахикардии (ниже частоты, на которую запрограммировано устройство) и разрядка батареи. Гемодинамический шок часто может возникнуть на фоне низкой частоты желудочковой тахикардии, чему способствует выраженная диастолическая дисфункция. В то же время при снижении частоты детекции желудочковой тахикардии

при программировании кардиовертера-дефибриллятора возникает угроза развития немотивированных шоков из-за синусовой или предсердной тахикардии. В этих случаях для выбора программирования частоты детекции желудочковой тахикардии в целях нанесения шокового разряда полезны данные о максимальной частоте сердечных сокращений у пациента по данным холтеровского мониторирования ЭКГ или теста с физической нагрузкой [39].

Психологические проблемы также могут возникать у детей после имплантации кардиовертера-дефибриллятора, они могут усугубляться на фоне возникновения немотивируемых срабатываний. Психологические проблемы характеризуются повышенным уровнем тревоги, депрессии, нарушений сна [7]. Привлечение психологов к коррекции таких проблем, несомненно, будет целесообразным.

### Заключение

В структуре внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого возраста доминирует гипертрофическая кардиомиопатия. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора служит основой профилактики внезапной сердечной смерти, доказана ее высокая эффективность при вторичной профилактике у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Первичная профилактика внезапной смерти основана на стратификации риска внезапной смерти и выделении групп высокого риска.

В настоящее время для принятия решений о необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора в качестве первичной профилактики внезапной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией возможно использовать две многофакторные модели риска внезапной смерти,

PRIMaCY и HCM Risk-Kids. Целесообразна валидация этих моделей на российской педиатрической когорте. Необходимо создание многоцентрового Российского регистра педиатрических пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, что будет способствовать созданию национальных рекомендаций по профилактике внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией и разработке новой многофакторной модели прогнозирования риска. Мы ожидаем, что клиническое внедрение этой модели прогнозирования риска облегчит совместное принятие решений относительно имплантации кардиовертера-дефибриллятора и улучшит клинические результаты за счет надлежащего использования кардиовертера-дефибриллятора у педиатрических пациентов с высоким риском, в то же время избегая вмешательства у пациентов из группы низкого риска. Развитие летальных исходов у пациентов с расчетным низким риском на основании современных подходов к стратификации последнего требует разработки новых предикторов внезапной смерти у детей. Роль генотипа в прогнозировании риска у детей и взрослых с гипертрофической кардиомиопатией остается неясной. Необходимы более крупные исследования для анализа и учета генотипоспецифических различий в прогнозах риска.

До настоящего времени отсутствуют рекомендации по стратификации риска внезапной смерти у пациентов с метаболическими или синдромальными причинами гипертрофии левого желудочка. Необходимы исследования для изучения риска внезапной смерти и влияния конкурирующих причин смертности на стратификацию риска для этих групп пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(39): 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., Day S.M., Deswal A., Elliott P. et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: e159–e240. DOI: 10.1016/j.jacc.020.08.045
3. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., Arbustini E., Barriales-Villa R., Basso C. et al. ESC Scientific Document Group 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3503–3626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194
4. Maron B., Rowin E., Casey S., Lesser J., Garberich R., McGriff D.M. et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *Circulation* 2016; 133(1): 62–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017633
5. Norrish G., Field E., Mcleod K., Ilina M., Stuart G., Bhole V. et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J* 2019; 40: 986–993. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy798.
6. Marston N. A., Han L., Olivotto I., Day S. M., Ashley E. A., Michels M. et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021; 42: 1988–1996. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab14
7. Kaski J. P., Kammeraad J. A. E., Blom N. A., Happonen J. M., Janousek J., Klaassen S. et al. Indications and management of implantable cardioverter-defibrillator therapy in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A position statement from the AEPCC Working Group on Basic Science, Genetics and Myocardial Disease and the AEPCC Working Group on Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology. *Cardiol Young* 2023; 33(5): 681–698. DOI: 10.1017/S1047951123000872
8. Norrish G., Cleary A., Field E., Cervi E., Boleti O., Ziolkowska L. et al. Clinical features and natural history of pread-

- olescent non-syndromic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am CollCardiol* 2022; 79: 1986–1997. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.347
9. *Norrish G., Cantarutti N., Pissaridou E., Ridout D, Limongelli G., Elliott P. et al.* Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(11): 1220–1230. DOI: 10.1177/2047487317702519
  10. *Ostman-Smith I., Wettrell G., Keeton B., Holmgren D, Ergander U., Gould S. et al.* Age-and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008; 29(9): 1160–1167. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn122
  11. *Miron A., Lafreniere-Roula M., Steve Fan C. P., Armstrong K. R., Dragulescu A., Papaz T. et al.* A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 142: 217–229. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235
  12. *Norrish G., Ding T., Field E., Ziolkowska L., Olivotto I., Limongelli G. et al.* Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-kids). *JAMA Cardiol* 2019; 4: 918–927. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2861
  13. *Maurizi N., Passantino S., Spaziani G., Girolami F., Arretini A., Targetti M. et al.* Long-term outcomes of pediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy and age-specific risk factors for lethal arrhythmic events. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 520–525. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0789
  14. *Pettersen M.D., Du W., Skeens M.E., Humes, R.A.* Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(8): 922–934. DOI: 10.1016/j.echo.2008.02.006
  15. *Lopez L., Frommelt P.C., Colan S.D., Trachtenberg F.L., Gongwer R., Stylianou M. et al.* Pediatric Heart Network Echocardiographic Z Scores: Comparison with Other Published Models. *J Am Soc Echocardiogr* 2021; 34(2): 185–192. DOI: 10.1016/j.echo.2020.09.019
  16. *Norrish G., Ding T., Field E., Cervi E., Ziolkowska L., Olivotto I. et al.* Relationship Between Maximal Left Ventricular Wall Thickness and Sudden Cardiac Death in Childhood Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022; 15(5): e010075. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010075
  17. *Ziolkowska L., Turska-Kmiec A., Petryka J., Kawalec W.* Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 448–458. DOI: 10.1007/s00246–015–1298-y
  18. *Balaji S., DiLorenzo M.P., Fish F.A., Etheridge S.P., Aziz P.F., Russell M.W. et al.* Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1462–1467. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.04.040
  19. *Ostman-Smith I., Sjöberg G., Rydberg A., Larsson P., Fernlund E.* Predictors of risk for sudden death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the ECG risk score. *Open Heart* 2017; 4(2): e000658. Published 2017 Oct 21. DOI: 10.1136/openhrt-2017–000658
  20. *Monserrat L., Elliott P.M., Gimeno J.R., Sharma S., Penas-Lado M., McKenna W.J.* Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 873–879. DOI: 10.1016/s0735–1097(03)00827–1
  21. *Norrish G., Chubb H., Field E., McLeod K., Iliina M., Spentzou G. et al.* Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study. *Europace* 2021; 23(3): 400–408. DOI: 10.1093/europace/euaa307
  22. *Fancia P., Santini D., Musumeci B., Semprini L., Adduci C., Pagannone E. et al.* Clinical impact of nonsustained ventricular tachycardia recorded by the implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25(11): 1180–1187. DOI: 10.1111/jce.12492
  23. *Wang W., Lian Z., Rowin E.J., Maron B.J., Maron M.S., Link M.S.* Prognostic Implications of Nonsustained Ventricular Tachycardia in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10(3): e004604. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004604
  24. *Yang W.I., Shim C.Y., Kim Y.J., Kim S.A., Rhee S.J., Choi E.Y. et al.* Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(12): 1338–1343. DOI: 10.1016/j.echo.2009.09.016
  25. *Maskatia S.A., Decker J.A., Spinner J.A., Kim J.J., Price J.F., Jefferies J.L. et al.* Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 141–149. DOI: 10.1007/s00246–011–0106–6
  26. *Nguyen M.B., Venet M., Fan C.S., Dragulescu A., Rusin C.G., Mertens L.L. et al.* Modeling the Relationship Between Diastolic Phenotype and Outcomes in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2023; S0894–7317(23)00653–3. Online ahead of print DOI: 10.1016/j.echo.2023.11.025
  27. *Topriceanu C.C., Field E., Boleti O., Cervi E., Kaski J.P., Norrish G.* Disopyramide is a safe and effective treatment for children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2023; 371: 523–525. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.09.044
  28. *Assaad I., Gauvreau K., Rizwan R., Margossian R., Colan S., Chen M.H.* Value of Exercise Stress Echocardiography in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33(7): 888–894.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2020.01.020
  29. *Xia K., Sun D., Wang R., Zhang Y.* Factors associated with the risk of cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2022; 52: 26–36. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2021.11.006
  30. *Östman-Smith I., Sjöberg G., Alenius Dahlqvist J., Larsson P., Fernlund E.* Sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy is best predicted by a combination of electrocardiogram risk-score and HCMRisk-Kids score. *Acta Paediatr* 2021; 110(11): 3105–3115. DOI: 10.1111/apa.16045
  31. *Bonura E.D., Bos J.M., Abdelsalam M.A., Araoz P.A., Ommen S.R., Ackerman M.J. et al.* Cardiac Magnetic Resonance Imaging Features in Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed at <21 Years of Age. *Am J Cardiol* 2020; 125(8): 1249–1255. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.01.027
  32. *Ali L.A., Marrone C., Martins D.S., Khraiche D., Festa P., Martini N. et al.* Prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy in children: An MRI based study. *Int J Cardiol* 2022; 364: 141–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.06.043
  33. *Petryka-Mazurkiewicz J., Ziolkowska L., Kowalczyk-Domagala M., Mazurkiewicz L., Boruc A., Spiewak M. et al.* LGE for Risk Stratification in Primary Prevention in Children With HCM. *JACC Cardiovasc Imag.* 2020; 13(12): 2684–2686. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.06.009
  34. *Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Tugrul O.F., Lai A., Amr A., Haas J. et al.* Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol* 2018; 107(1): 30–41. DOI: 10.1007/s00392–017–1155–5
  35. *Norrish G., Ding T., Field E., McLeod K., Iliina M., Stuart G. et al.* A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2019; 21(10): 1559–1565. DOI: 10.1093/europace/euz118

36. *Norrish G., Qu C., Field E., Cervi E., Khraiche D., Klaassen S. et al.* External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(4): 678–686. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab181
37. *Norrish G., Protonotarios A., Stec M., Boleti O., Field E., Cervi E.* Performance of the PRIMaCY sudden death risk prediction model for childhood hypertrophic cardiomyopathy: implications for implantable cardioverter-defibrillator decision-making. *Europace* 2023; 25(11): euad330. DOI: 10.1093/europace/euad330
38. *Kamp A.N., Von Bergen N.H., Henrikson C.A., Makhoul M., Saarel E.V., Lapage M.J. et al.* Implanted defibrillators in young hypertrophic cardiomyopathy patients: a multicenter study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 1620–1627. DOI: 10.1007/s00246-013-0676-6
39. *Krause U., Müller M.J., Wilberg Y., Pietzka M., Backhoff D., Ruschewski W. et al.* Transvenous and non-transvenous implantable cardioverter-defibrillators in children, adolescents, and adults with congenital heart disease: who is at risk for appropriate and inappropriate shocks? *Europace* 2019; 21(1): 106–113. DOI: 10.1093/europace/euy219

Поступила: 22.03.24

Received on: 2024.03.22

*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.*

## Особенности развития и поражений центральной нервной системы у поздних недоношенных новорожденных

И.В. Журавлева<sup>1</sup>, И.Ю. Зяблова<sup>1</sup>, Е.А. Саркисян<sup>1</sup>, Л.Д. Ворона<sup>1,2</sup>, С.В. Думова<sup>1</sup>,  
Е.И. Шабельникова<sup>1</sup>, И.Н. Тульский<sup>1</sup>, П.В. Шумилов<sup>1</sup>

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

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

## Peculiarities of development and lesions of the central nervous system in late preterm newborns

I.V. Zhuravleva<sup>1</sup>, I.Yu. Zyblova<sup>1</sup>, E.A. Sarkisyan<sup>1</sup>, L.D. Vorona<sup>1,2</sup>, S.V. Dumova<sup>1</sup>,  
E.I. Shabelnikova<sup>1</sup>, I.N. Tulsy<sup>1</sup>, P.V. Shumilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Voyno-Yasenyetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Последние недели беременности — критический период внутриутробного развития центральной нервной системы. У поздних недоношенных детей, рожденных при сроке гестации 34<sup>0/7</sup>—36<sup>6/7</sup> нед, созревание центральной нервной системы продолжается постнатально, что определяет высокую ее уязвимость к различным патологическим воздействиям. Морфофункциональная незрелость и осложнения течения неонатального периода повышают вероятность ранних поражений головного мозга, приводящих к дальнейшим нервно-психическим нарушениям. Даже в отсутствие клинически значимых неврологических отклонений в периоде новорожденности в дальнейшие периоды жизни поздние недоношенные имеют риск социально-адаптивных, поведенческих, моторных и когнитивных нарушений. Прогнозирование исходов поражений центральной нервной системы у поздних недоношенных возможно с помощью методов нейровизуализации, а также при использовании специализированных инструментов для оценки различных сфер психомоторного развития. Современные подходы предупреждения неврологических осложнений у поздних недоношенных новорожденных включают профилактику и лечение гипоксии, гипогликемии, гипербилирубинемии, инфекций, адекватное нутритивное обеспечение и приверженность к вакцинации.

**Ключевые слова:** поздние недоношенные, центральная нервная система, исходы развития, нейровизуализация, шкалы нервно-психического развития.

**Для цитирования:** Журавлева И.В., Зяблова И.Ю., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Думова С.В., Шабельникова Е.И., Тульский И.Н., Шумилов П.В. Особенности развития и поражений центральной нервной системы у поздних недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 19–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-19-28

The last weeks of pregnancy are a critical period of intrauterine development of the central nervous system. In late preterm infants born at gestational age 34<sup>0/7</sup> — 36<sup>6/7</sup> weeks, the maturation of the central nervous system continues postnatally, which determines its high vulnerability to various pathologic effects. Morphofunctional immaturity and frequent complications of the neonatal period increase the likelihood of early brain lesions leading to further disorders of neuropsychiatric development. Even in the absence of clinically significant neurological abnormalities in the neonatal period, late preterm neonates have a risk of social-adaptive, behavioral, motor and cognitive impairments in later life. Predicting the outcome of central nervous system lesions in late preterm neonates is possible with the help of neuroimaging methods, as well as with the use of specialized tools to assess various areas of psychomotor development. Modern approaches to prevent neurological complications include prevention and treatment of hypoxia, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, infections, provision of adequate nutritional support and adherence to vaccination in late preterm neonates.

**Key words:** late preterm, central nervous system, central nervous system developmental outcomes, neuroimaging, neuropsychiatric development scales.

**For citation:** Zhuravleva I.V., Zyblova I.Yu., Sarkisyan E.A., Vorona L.D., Dumova S.V., Shabelnikova E.I., Tulsy I.N., Shumilov P.V. Peculiarities of development and lesions of the central nervous system in late preterm newborns. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 19–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-19-28

Количество преждевременных родов в последнее десятилетие остается высоким как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [1]. По данным Американского национального отдела статистики здоровья и рождаемости, в США за последние 8–10 лет доля преждевременных родов увеличилась почти на 1% (9,57% в 2014 г. и 10,49% в 2022 г.) [2]. Напротив, в России за последние годы количество преждевременных

родов заметно снизилось — от 76,9 тыс. в 2015 г. до 51,5 тыс. в 2022 г. [3].

Ежегодно в нашей стране и за рубежом от 70 до 80% преждевременных родов происходят при сроке беременности 34<sup>0/7</sup>—36<sup>6/7</sup> нед, т.е. заканчиваются рождением поздних недоношенных новорожденных [1–3]. Высокая распространенность поздних преждевременных родов объясняется прежде всего совершенствованием качества акушер-

ско-гинекологической помощи, включая широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий, а также современных методов пренатальной диагностики и лечения, позволяющих пролонгировать беременность до ближайшего к доношенности срока [1, 4–7].

Будучи более зрелыми по сравнению с детьми, рожденными до 34-й недели беременности, поздние недоношенные часто похожи на здоровых доношенных детей, но вместе с тем им свойственны более высокие показатели заболеваемости и смертности [5–7]. Рождение на 34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup> нед гестации исключает критический период внутриутробного созревания многих органов и систем, наиболее уязвимая из которых центральная нервная система (ЦНС) [6–8]. У поздних недоношенных сохраняется высокий риск нарушений неонатальной адаптации, развития гипогликемии, гипербилирубинемии, респираторных расстройств, трудностей со вскармливанием, что способно негативно влиять на постнатальное развитие головного мозга [4–6, 9].

Вопрос особенностей развития и поражения ЦНС у поздних недоношенных детей вызывает серьезную обеспокоенность. В последние годы появились данные о том, что дети, рожденные при сроке гестации 34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup> нед, даже в отсутствие явных неврологических отклонений в периоде новорожденности в дальнейшие периоды жизни, часто имеют соци-

ально-адаптивные, поведенческие, моторные и когнитивные нарушения [10–13]. Однако некоторые исследования показывают, что в отсутствие осложнений перинатального периода и при должных темпах «догоняющего роста» поздние недоношенные дети по показателям нервно-психического развития не отличаются от своих доношенных сверстников [14, 15].

Понятие «поздние недоношенные» вошло в обиход мирового медицинского сообщества около 19 лет назад. С тех пор значительный рост интереса к данной группе недоношенных новорожденных позволил накопить достаточно научной информации об их анатомо-физиологических особенностях и структуре заболеваемости [4–9]. В настоящее время приоритетной задачей для неонатологов и педиатров является обобщение современных данных об особенностях развития и патологии ЦНС поздних недоношенных новорожденных для определения стратегии профилактики, ранней диагностики, лечения и соответствующего катамнестического наблюдения.

**Цель обзора:** анализ современных данных об особенностях развития и возможных поражениях ЦНС у поздних недоношенных новорожденных.

### Особенности развития ЦНС на сроке гестации 34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup> нед

Третий триместр беременности — критический период созревания ЦНС плода, характеризующийся значительными изменениями на молекулярном, нейрохимическом и структурном уровнях [16]. Масса головного мозга новорожденного с гестационным возрастом 34 нед составляет около 65–80% от таковой у доношенного ребенка. Между 34-й и 40-й неделями гестации объем коры головного мозга увеличивается на 50%, а созревание структур мозжечка на — 25% [7, 10]. В этот период происходят активная пролиферация, дифференцировка и миграция нейронов, рост и миелинизация аксонов, ветвление дендритов, образование синапсов, формирование извилин и борозд головного мозга. Наиболее уязвимы в эти сроки кора и фронтальные доли головного мозга в связи с их стремительным развитием [7, 9, 10].

При родах на сроке 34<sup>0/7</sup> — 36<sup>6/7</sup> нед гестации прерывается процесс премиелинизации олигодендроцитов. Невизуализируемые стандартными методами нарушения миелинизации, также связанные с гипоксическим поражением, в дальнейшем могут приводить к развитию перивентрикулярной лейкомаляции. С этим связаны главным образом тяжелые моторные нарушения, определяемые в более старшем возрасте [9]. Согласно А.Р. Laptook [17] патологические изменения ЦНС у поздних недоношенных в основном происходят на клеточном уровне и чаще связаны с метаболическими нарушениями, что затрудняет их нейровизуализацию в раннем неонатальном периоде. Подобные поражения с первых дней жизни нару-

© Коллектив авторов, 2024

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

Журавлева Ирина Витальевна — клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–3091–6170

Зяблова Ирина Юрьевна — студентка VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0002–8235–6782

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

Думова Светлана Владимировна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–0762–2086

Шабельникова Екатерина Игоревна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Тульский Иван Николаевич — студент VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–5089–7325

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

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

шают нормальное развитие ЦНС и создают основу для формирования неврологических расстройств.

По сравнению с глубоко недоношенными новорожденными у поздних недоношенных отмечается более низкая частота внутрижелудочковых кровоизлияний [8, 17]. Однако у новорожденных с гестационным возрастом 35 нед частота внутрижелудочковых кровоизлияний I–II степени почти в 20 раз выше, чем у доношенных. При этом для поздних недоношенных характерны симметричные эпендимальные кровоизлияния в наружную стенку боковых желудочков и зародышевый слой хвостатого ядра (рис. 1) [6]. Это объясняется структурой и локализацией герминативного матрикса, постепенно исчезающего только к 36-й неделе гестации [18].

По мнению D. Scheinost и соавт. [19], в период поздней недоношенности внутриполушарные нейронные связи достаточно развиты. Однако на последних неделях гестации продолжается активное формирование межполушарных ассоциативных связей, а также центров Брока и Вернике. В связи с этим у детей, рожденных с гестационным возрастом 34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup> нед, по сравнению с доношенными отмечается более высокая частота нарушений речевого развития. Созревание вегетативной нервной системы, в частности парасимпатического ее отдела, у поздних недоношенных происходит медленнее, чем у доношенных. Как следствие, у этих детей повышается частота нарушений ритма сердца в виде брадикардии, а также апноэ недоношенных, с чем связан риск развития синдрома внезапной детской смерти [4, 7, 10].

### Ранние клинические проявления поражений ЦНС

Помимо морфофункциональной незрелости, предрасполагающими факторами для поражений вещества головного мозга у поздних недоношенных служат малая масса при рождении, низкая оценка

по шкале Апгар на 5-й минуте и проведение искусственной вентиляции легких [8, 20]. Клинические проявления патологии ЦНС у поздних недоношенных новорожденных зачастую неспецифичны, скрываются за маской основного заболевания или могут отсутствовать [7, 8, 10, 11].

У поздних недоношенных в периоде новорожденности чаще, чем у доношенных, встречаются нарушения неврологического статуса в виде синдрома угнетения, гипорефлексии и мышечной гипотонии [21]. По сравнению с детьми, рожденными в срок, поздние недоношенные более подвержены развитию неонатальных судорог (5 на 1000 и 2,3 на 1000 соответственно), частота которых повышается с уменьшением гестационного возраста [22]. Для поздних недоношенных характерны нарушения температурного гомеостаза в виде преобладания теплоотдачи над теплопродукцией вследствие незрелости процесса терморегуляции в гипоталамусе, а также снижения запасов бурой жировой ткани [23]. Вследствие поражения восходящих, нисходящих, комиссуральных и ассоциативных путей ЦНС у поздних недоношенных увеличивается частота развития спастического пареза конечностей, альтернирующих синдромов и нарушений зрения [24].

### Особенности нейровизуализации

Клинически значимую патологию ЦНС у поздних недоношенных, как правило, можно предположить на этапе клинического осмотра. Однако субклинические поражения ЦНС в начальной или резидуальной стадии возможно диагностировать только по данным нейровизуализации. Кроме того, методы нейровизуализации дают возможность с высокой долей вероятности определить исходы поражений ЦНС у поздних недоношенных новорожденных [9, 19].

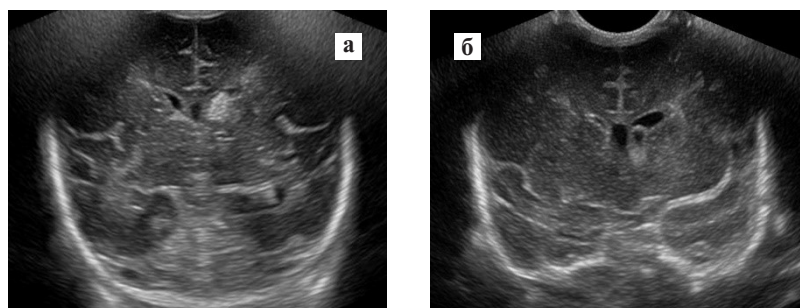


Рис. 1. Нейросонограмма новорожденного ребенка с гестационным возрастом 35 нед. а — внутрижелудочковое кровоизлияние I степени на фоне морфофункциональной незрелости головного мозга в возрасте 4 сут жизни; б — последующая кистозная трансформация внутрижелудочкового кровоизлияния в возрасте 23 сут жизни (из личного архива авторов).

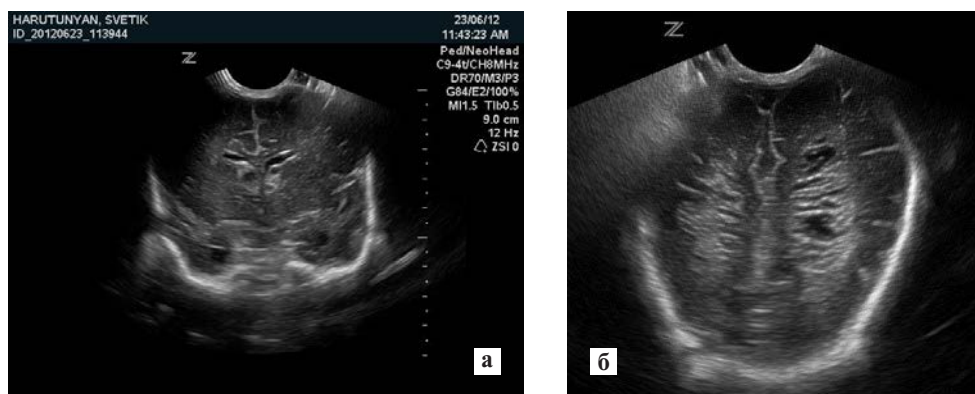
Fig. 1. Neurosonogram of a newborn child with a gestational age of 35 weeks.

a — intraventricular hemorrhage of the first degree against the background of morphofunctional immaturity of the brain at the age of 4 days of life; б — subsequent cystic transformation of intraventricular hemorrhage at the age of 23 days of life (from the personal archive of the authors).

**Нейросонография** согласно действующим отчетственным клиническим рекомендациям проводится всем новорожденным независимо от гестационного возраста [25]. Проведение серийной нейросонографии у поздних недоношенных целесообразно не только в случае выявления патологии при первичном исследовании, но и для динамического контроля и ранней диагностики поражений ЦНС у «условно здоровых» детей этого гестационного возраста [26]. Наиболее часто у поздних недоношенных по данным нейросонографии определяются признаки морфофункциональной незрелости головного мозга: нарушение развития мозговых извилин и церебральных связей, гиперэхогенность перивентрикулярных зон, дилатация боковых и III желудочков, расширение полости прозрачной перегородки [9, 27]. Вместе с тем результаты недавних исследований показывают, что у поздних недоношенных высок риск гипоксических и геморрагических поражений ЦНС, вероятность которых обратно пропорциональна гестационному возрасту (см. рис. 1) [19, 28]. Так, по данным исследования A.R. Lupton [17], у детей, рожденных на 36-й неделе гестации, частота тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний была ниже, чем у детей с гестационным возрастом 34 нед (0,06 и 0,5% соответственно), но выше, чем у детей, рожденных на 39-й неделе гестации (0,01%). Обобщая результаты нейросонографии у 724 умеренно и поздних недоношенных детей, E. Ballardini и соавт. [28] показали, что у новорожденных с гестационным возрастом 33–34 нед признаки гипоксического поражения головного мозга выявляются в 7 раз чаще, чем у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации (27,1 и 3,7% соответственно). J.J. Volpe [9], описывая anomalies головного мозга, приводящие к нарушениям нервно-психического развития у поздних недоношенных, акцентирует внимание на поражениях ЦНС, не визуализирующихся при нейросонографии в раннем неона-

тальном периоде, но в дальнейшем приводящих к развитию перивентрикулярной лейкомаляции. При этом у одного и того же ребенка могут определяться различные стадии развития перивентрикулярной лейкомаляции (некроз, резорбция, рубец или киста), чему предшествует симметричное повышение эхогенности перивентрикулярных зон, сохраняющееся на протяжении 1-го месяца жизни (рис. 2) [24].

**Магнитно-резонансная томография** головного мозга — наиболее точный метод нейровизуализации, показанный новорожденным с родовой травмой, а также с клинически выраженными неврологическими отклонениями в отсутствие изменений на нейросонограммах [29]. По результатам магнитно-резонансной томографии у поздних недоношенных, как правило, определяются признаки морфофункциональной незрелости головного мозга (рис. 3), на фоне которых часто визуализируются поражения различного генеза. Кроме того, данные магнитно-резонансной томографии у поздних недоношенных новорожденных могут служить маркерами дальнейших нервно-психических нарушений. Исследование J.M. Walsh и соавт. (2014) [30] демонстрирует, что, по сравнению с доношенными детьми ( $n=50$ ), у умеренно и поздних недоношенных ( $n=199$ ) даже в скорректированном возрасте 38–44 нед при магнитно-резонансной томографии определяются уменьшение размера головного мозга, менее развитая миелинизация задней ножки внутренней капсулы и незрелая складчатость извилин, что может быть предиктором нарушений психомоторного развития. В работе J.L. Cheong и соавт. (2016) [31] у 197 умеренно и поздних недоношенных детей показана связь между объемами головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии в скорректированном доношенном возрасте и уровнем нервно-психического развития в возрасте 2 лет. Так, нали-



**Рис. 2.** Нейросонограмма новорожденного ребенка с гестационным возрастом 34<sup>4/7</sup> нед. а — повышение эхогенности каудоталамической области в течение первых 14 сут жизни; б — последующая перивентрикулярная кистозная трансформация в возрасте 18 сут жизни (из личного архива авторов).

**Fig. 2.** Neurosonography of a newborn child with a gestational age of 34<sup>4/7</sup> weeks. а — increased echogenicity in the caudothalamic region during the first 14 days of life; б — followed by periventricular cystic transformation at the age of 18 days of life (from the personal archive of the authors).

чие сравнительно больших объемов мозговой ткани, белого вещества и мозжечка в доношенном скорректированном возрасте было ассоциировано с улучшением показателей развития нервной системы [31].

Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография почти в 90% случаев позволяет предположить исход поражений головного мозга у новорожденных с асфиксией, неонатальными судорогами, комой, гипоксическими поражениями головного мозга [32]. В исследовании С.М. Jiang и соавт. (2015) [33] с целью определения характера биоэлектрических изменений головного мозга и прогнозирования дальнейшего психомоторного развития у 170 поздних недоношенных детей (в том числе перенесших асфиксию) проводилась амплитудно-интегрированная электроэнцефалография через 6–8 ч после рождения и оценка нервно-психического развития по шкале Бейли II в скорректированном возрасте 18 мес. Было установлено, что ранние патологические паттерны амплитудно-интегрированной электроэнцефалограммы имеют прогностическую ценность для исходов развития ЦНС у поздних недоношенных, перенесших асфиксию, частота неблагоприятных неврологических исходов у которых была значительно выше, чем в контрольной группе [33]. По данным исследования L. Shen и соавт. (2021) [34] с участием 104 умеренно и поздних недоношенных детей выявлено, что в скорректированном возрасте 6 мес нейropsychические расстройства чаще встречаются у детей, имевших хотя бы однократные аномалии на амплитудно-интегрированной электроэнцефалограмме в течение 72 ч после рождения.

### Отдаленные исходы развития ЦНС

У поздних недоношенных нарушения поведенческой, социально-адаптивной и эмоциональной сфер психомоторного развития встречаются реже,

чем у глубоко недоношенных, но чаще, чем у доношенных детей [35]. Т. Ramdin и соавт. [11] в своем исследовании, проведенном в 2018 г., показали отсутствие статистически значимых различий между поздними недоношенными и доношенными детьми на начальном этапе психомоторного развития. Однако в скорректированном возрасте 2 лет у 7,1% поздних недоношенных установлена группа инвалидности в результате неврологических расстройств, в том числе клинически значимых моторных нарушений [11]. Согласно данным исследования Р. Shah и соавт. (2016) [13], по сравнению с доношенными детьми поздние недоношенные имели более низкие показатели психомоторного развития в скорректированном возрасте 9 мес, а в возрасте 2 лет эти различия нивелировались. Однако в дошкольном и школьном возрасте по результатам оценки нервно-психического развития поздние недоношенные вновь отставали от своих доношенных сверстников, главным образом в математике и чтении. Напротив, по данным некоторых исследований, в дошкольном возрасте у поздних недоношенных неврологические отклонения диагностируются значительно реже, что объясняется «догоняющим ростом» когнитивных показателей, моторики и навыков речи [14, 15, 35].

Кроме того, по мнению ряда авторов, у поздних недоношенных детей значительно выше риск развития детского церебрального паралича, эпилепсии, расстройств аутистического спектра, а также синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [11, 35–39]. Согласно данным исследования J. You и соавт. (2019) [38], в скорректированном возрасте 2 лет среди 102 поздних недоношенных детей 8,8% имели положительные результаты скрининга на расстройства аутистического спектра, а 45,1% — низкие оценки нервно-психического развития, в то время

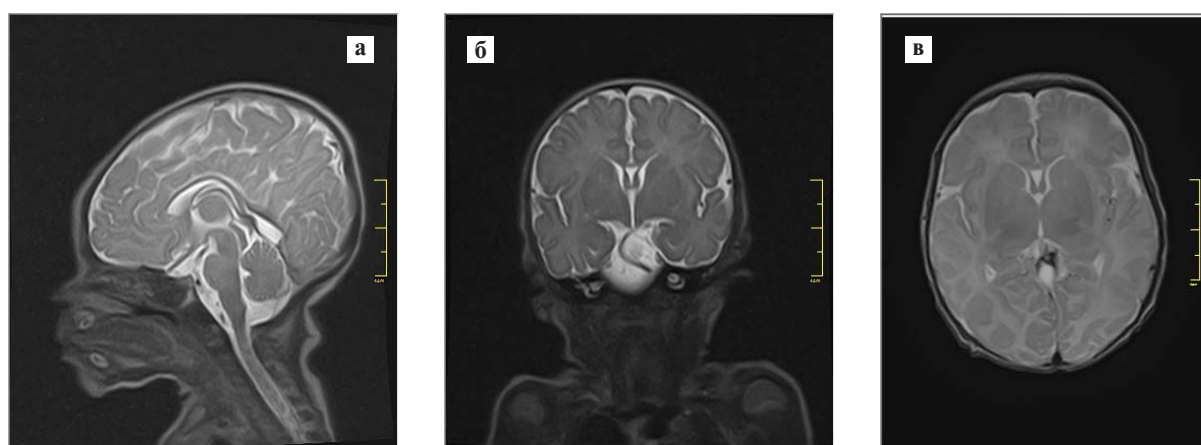


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга новорожденного ребенка с гестационным возрастом 35<sup>5/7</sup> нед без клинически выраженных неврологических отклонений.

Признаки морфофункциональной незрелости головного мозга в сагиттальной (а), фронтальной (б), аксиальной (в) проекциях (из личного архива авторов).

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain of a newborn child with a gestational age of 35<sup>5/7</sup> weeks without clinically significant neurological abnormalities. Signs of morphofunctional immaturity of the brain in sagittal (a), frontal (b), axial (c) projections (from the personal archive of the authors).

как у 153 доношенных детей указанные отклонения отсутствовали. В исследовании M. Hirvonen и соавт. (2014) [39] показано, что более чем из 1 млн детей, рожденных на разных сроках гестации, около 0,2% имели детский церебральный паралич к возрасту 7 лет. Частота детского церебрального паралича увеличивалась с уменьшением гестационного возраста и у поздних недоношенных была в 6 раз выше, чем у доношенных детей (0,6 и 0,1% соответственно). Факторами риска служили низкая оценка по шкале Апгар, реанимация в родильном зале, ранняя антибактериальная терапия и наличие внутрочерепных кровоизлияний. Сам факт преждевременных родов ассоциирован с более частым развитием эпилепсии и умственной отсталости в детском возрасте. У поздних недоношенных риск развития эпилепсии еще больше повышается при наличии неонатальных судорог в анамнезе [40, 41]. У поздних недоношенных также увеличивается вероятность нервно-психических расстройств, сравнительно высокая частота повторных госпитализаций в течение первых 5 лет жизни, связанных в основном с инфекционными заболеваниями [8, 35, 39].

**Методы оценки психомоторного развития**

Наличие высокого риска поражений ЦНС у поздних недоношенных детей диктует необходимость ранней диагностики психомоторных нарушений для прогнозирования клинически значимых неврологических отклонений, приводящих к социальной

дезадаптации в более старшем возрасте. Существует множество экспериментальных и аналитических методов оценки нервно-психического развития, в том числе применяемых в младенческом возрасте. Диагностика нарушений в различных сферах психомоторного развития возможна как при использовании специализированных шкал с участием сертифицированного специалиста, так и при анализе результатов родительского анкетирования. В таблице приведена сравнительная характеристика шкал и инструментов оценки психомоторного развития детей.

Шкала развития Бейли (BSID, Bayley Scales of Infant Development), впервые предложенная американским психологом Ненси Бейли в 1969 г., – наиболее распространенный метод оценки 5 основных сфер психомоторного развития: когнитивного, двигательного, речевого, а также социально-эмоционального и адаптивного поведения. С целью выявления нервно-психических отклонений ее можно использовать начиная с младенческого периода. С момента первой публикации шкала Бейли неоднократно модифицировалась и в настоящее время имеет 4 переиздания, наиболее востребованные из которых – шкалы Бейли III (2006 г.) и Бейли IV (2019 г.) [42, 43]. Для диагностики нервно-психического развития у детей также используется шкала развития Гезелла (GDO-R, Gesell Developmental Observation-Revised), предложенная в 1947 г. Однако, в отличие от шкалы Бейли,

*Таблица. Сравнительная характеристика шкал и инструментов оценки психомоторного развития детей [42–47]*  
*Table. Comparative characteristics of scales and tools for assessing neurological development of children [42–47]*

Инструмент/характеристика	Шкала Бейли III, BAYLEY III [42, 43]	Шкала Бейли IV, BAYLEY IV [42, 43]	Шкала Гезелла GDO-R* [44]	PARCA-R* [45]	Опросник МакАртура–Бейтса MB-CDI* [46]	Тест Векслера WPPSI-IV* [47]
Минимальный возраст оценки	16 дней	16 дней	28 дней	24 мес	8 мес	30 мес
Максимальный возраст оценки	42 мес (3,5 года)	42 мес (3,5 года)	6 лет	27 мес	37 мес	7 лет 7 мес
Необходимость участия специалиста при проведении оценки	+	+	+	–	–	+
Необходимость специального комплекта принадлежностей	+	+	+	–	–	+
Словарный запас	+	+	+	+	+	+
Грамотность речи	+	+	+	+	+	+
Крупная моторика	+	+	+	–	–	–
Мелкая моторика	+	+	+	–	–	–
Когнитивная сфера	+	+	+	+	–	+

*Примечание.* GDO-R — Gesell Developmental Observation-Revised, пересмотренное наблюдение за развитием Гезелла (шкала развития Гезелла); PARCA-R — Parent Report of Children’s Abilities-Revised, пересмотренный отчет родителей о способностях детей; MB-CDI — MacArthur-Bates Communicative Development Inventory, опросник коммуникативного развития МакАртура–Бейтса; WPPSI-IV — Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, тест Векслера для дошкольников.

шкала Гезелла предусматривает оценку только четырех областей развития (моторику, речь, адаптивное и личностно-социальное поведение), не включая анализ эмоциональной сферы [44].

Для оценки когнитивного и речевого развития в раннем возрасте широко используется анкетирование родителей с помощью опросников — PARCA (Parent Report of Children's Abilities, отчет родителей о способностях детей) и опросник коммуникативного развития МакАртура–Бейтса [42, 43, 45, 46]. Возможны как совместное использование шкалы Бейли и родительского анкетирования, так взаимозаменяемость этих методов, в том числе для снижения экономических затрат на проведение динамических исследований. В исследовании О. Рега и соавт. [48] проводился сравнительный анализ результатов анкетирования родителей (PARCA, опросник МакАртура–Бейтса) и оценки психомоторного развития по шкале Бейли III у 185 поздних недоношенных 3-летнего возраста. При этом результаты обоих материнских опросников достоверно коррелировали с когнитивными показателями шкалы Бейли III.

Практика зарубежных коллег показывает, что в дошкольном и школьном возрастах для оценки нервно-психического развития рекомендовано применение теста Векслера, позволяющего оценить коэффициент интеллекта, вербальное понимание, зрительно-пространственные способности, гибкость мышления, скорость обработки информации и рабочую память. В работе L. Vogičević и соавт. [49] показано, что низкие результаты оценки когнитивного и поведенческого развития у 88 умеренно и поздних недоношенных в скорректированном возрасте 24 мес с помощью шкалы Бейли III совпадали с результатами теста Векслера в возрасте 6 лет. Это доказывает преимущество использования шкалы Бейли с целью раннего выявления и профилактики возможных нервно-психических проблем у поздних недоношенных новорожденных.

### **Современные подходы к профилактике поражений ЦНС**

Развитие ЦНС у поздних недоношенных прямо пропорционально зависит от адекватной оксигенации, достаточного нутритивного обеспечения и своевременной коррекции патологических состояний [5, 7, 50, 51]. При наличии респираторных расстройств с целью поддержания кислородного гомеостаза у поздних недоношенных рекомендованы неинвазивные методы респираторной поддержки и при необходимости раннее малоинвазивное введение экзогенного сурфактанта [51]. Удовлетворительные темпы роста и развития поздних недоношенных новорожденных обеспечиваются энтеральным введением 2,5–3,6 г/кг/сут белка и 110–135 ккал/кг/сут энергии в виде 11,6–13,2 г/кг/сут углеводов и 4,8–6,6 г/кг/сут жиров [5, 50]. При достаточном кисло-

родном и нутритивном обеспечении постнатально продолжающийся процесс миелинизации у поздних недоношенных новорожденных аналогичен внутриутробному [8, 9, 17].

Эпизод неонатальной гипогликемии, даже однократный и/или бессимптомный, может приводить к поражению головного мозга вследствие нарушения питания олигодендроцитов [52]. Улучшение неврологических исходов у поздних недоношенных возможно при лечении и профилактике неонатальной гипогликемии с использованием перорального геля с декстрозой (40%, 40 г/100 мл) в дозе 200 мг/кг [53].

Неонатальная полицитемия приводит к нарушению реологических свойств крови, предрасполагает к геморрагическим поражениям, а также снижению перфузии и оксигенации головного мозга. С целью профилактики полицитемии следует соблюдать рекомендации по отсроченному пережатию пуповины (не более 120 с после рождения), а также избегать плацентарной трансфузии крови [54].

Высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера, пик гипербилирубинемии на 7-е сутки жизни и незрелость нейрональных защитных механизмов у поздних недоношенных обуславливают необходимость динамического контроля уровня билирубина. Риск развития билирубиновой энцефалопатии у поздних недоношенных сохраняется даже после выписки, поэтому в практику внедряются новые методы амбулаторного мониторинга, в том числе фотометрическое определение уровня билирубина в капиллярной крови и оптическая оценка динамики гипербилирубинемии с помощью камеры смартфона [55, 56].

Вследствие иммунологической незрелости, нарушения переноса материнских антител в результате преждевременных родов у поздних недоношенных отмечается высокая восприимчивость к инфекционным заболеваниям, в том числе вакциноуправляемым. При этом сами инфекции и антибактериальная терапия могут оказывать неблагоприятное воздействие на развитие ЦНС [8, 40]. Многие исследования подтверждают безопасность вакцинации поздних недоношенных новорожденных в декретированные сроки [57]. Ранняя диагностика внутриутробных инфекций, включающая скрининговое обследование беременных женщин и новорожденных детей с помощью метода полимеразной цепной реакции, и своевременное лечение — важное направление профилактики нарушений развития ЦНС, в том числе таких осложнений, как тугоухость и нарушения зрения [58].

### **Заключение**

Улучшение качества акушерско-гинекологической помощи, увеличение детородного возраста и широкое применение вспомогательных репродуктивных технологий способствуют прогрессивному росту частоты поздних преждевременных родов.

Поздние недоношенные новорожденные имеют высокий риск повреждения незрелых структур центральной нервной системы, что приводит к ближайшим и отдаленным неврологическим отклонениям, варьирующим от легкого до инвалидизирующего течения. Ранняя диагностика поражений центральной нервной системы и прогнозирование исходов у поздних недоношенных основаны на результатах нейровизуализации. Комплексная оценка динамики психомоторного развития поздних недоношенных с помощью специализированных шкал и инструментов начиная с младенческого возраста позволяет своевременно выявлять возможные нервно-психиче-

ские нарушения и корректировать их. Профилактика поражений центральной нервной системы у поздних недоношенных должна включать борьбу с потенциальными повреждающими факторами, такими как гипоксия, гипогликемия, гипербилирубинемия, инфекции, нутритивный дефицит.

Поражения центральной нервной системы в многочисленной группе поздних недоношенных новорожденных представляют серьезную медико-социальную проблему. Для неонатологов, педиатров и неврологов актуальным остается изучение дальнейших исходов нервно-психического развития детей, рожденных при сроке гестации 34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup> нед.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ohuma E.O., Moller A.B., Bradley E., Chakwera S., Hus-sain-Alkhateeb L., Lewin A. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023; 402(10409): 1261–1271. DOI: 10.1016/S0140–6736(23)00878–4
2. Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J.K. Births: Provisional data for 2022. *Vital Statistics Rapid Release*; no 28. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. June 2023. DOI: 10.15620/cdc:127052
3. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Росстат. М., 3–46 2023; 179 с. [Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection. Rosstat. M., Z–46 2023; 179 p. (in Russ.)]
4. Huff K., Rose R.S., Engle W.A. Late Preterm Infants: Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66(2): 387–402. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.008
5. Sharma D., Padmavathi I.V., Tabatabaai S.A., Farahbakhsh N. Late preterm: a new high-risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(16): 2717–2730. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670796
6. Каравеева А.Л., Тимофеева Л.А., Цечоева Т.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Зубков В.В. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. Особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023; 11(1): 65–75. [Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Tsechoeva T.K., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Zubkov V.V. Late prematurity in the zone of the increased attention. Literature review. Part 2. Features of the morbidity of late premature newborns. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023; 11(1): 65–75. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2023–11–1–65–75
7. Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянксер А.Н., Шеварева Е.А., Ялфимова Е.А. Поздние недоношенные — группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(1): 131–140. [Sofronova L.N., Fedorova L.A., Kyankser A.N., Shevareva E.A., Yalfimova E.A. Late preterm — a group of high risk of early and distant complications. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(1): 131–140. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2018–97–1–131–140
8. Саркисян Е.А., Думова С.В., Чугунова О.Л., Устенко Е.С., Шумилов П.В. Анатомо-физиологические особенности поздних недоношенных детей, ведущие к формированию у них различных патологических процессов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023; 102(1): 71–81. [Sarkisyan E.A., Dumova S.V., Chugunova O.L., Ustenko E.S., Shumilov P.V. Anatomical and physiological features of late premature infants leading to the formation of various pathological processes. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2023; 102(1): 71–81. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2023–102–1–71–81
9. Volpe J.J. Commentary — The late preterm infant: Vulnerable cerebral cortex and large burden of disability. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022; 15(1): 1–5. DOI: 10.3233/NPM-210803
10. Favrais G., Saliba E. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review. *Arch Pediatr*. 2019; 26(8): 492–496. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.10.005
11. Ramdin T., Ballot D., Rakotsoane D., Madzudzo L., Brown N., Chirwa T. et al. Neurodevelopmental outcome of late preterm infants in Johannesburg, South Africa. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1): 326. DOI: 10.1186/s12887–018–1296–3
12. Townley Flores C., Gerstein A., Phibbs C.S., Sanders L.M. Short-Term and Long-Term Educational Outcomes of Infants Born Moderately and Late Preterm. *J Pediatr*. 2021; 232: 31–37. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.12.070
13. Shah P., Kaciroti N., Richards B., Oh W., Lumeng J.C. Developmental Outcomes of Late Preterm Infants From Infancy to Kindergarten. *Pediatrics*. 2016; 138(2): e20153496. DOI: 10.1542/peds.2015–3496
14. Ballantyne M., Benzies K.M., McDonald S., Magill-Evans J., Tough S. Risk of developmental delay: Comparison of late preterm and full-term Canadian infants at age 12 months. *Early Hum Dev*. 2016; 101: 27–32. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.04.004
15. Sejer E.P.F., Bruun F.J., Slavensky J.A., Mortensen E.L., Schioler Kesmodel U. Impact of gestational age on child intelligence, attention and executive function at age 5: a cohort study. *BMJ Open*. 2019; 9(9): e028982. DOI: 10.1136/bmjopen-2019–028982
16. Яхьева-Онихимовская Д.А., Колесникова С.М., Филиппова В.В. Сравнительная характеристика новорожденных с «поздней недоношенностью» и доношенных новорожденных детей с синдромом задержки развития плода. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2020; 1(83): 59–64. [Yakhiyeva-Onikhimovskaya D.A., Kolesnikova S.M., Filippova V.V. Comparative characteristics of newborns with “late preterm” and term newborns with fetal growth retardation syndrome. *Zdravookhranenie Dal’nego Vostoka*. 2020; 1(83): 59–64. (in Russ.)] DOI: 10.33454/1728–1261–2020–1–59–64
17. Luptook A.R. Neurologic and metabolic issues in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013; 40(4): 723–738. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.005
18. Özek E., Kersin S.G. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatr Ars*. 2020; 55(3): 215–221. DOI: 10.14744/TurkPediatrArs.2020.66742

19. Scheinost D., Chang J., Lacadie C., Brennan-Wydra E., Constable R.T., Chawarska K. et al. Functional connectivity for the language network in the developing brain: 30 weeks of gestation to 30 months of age. *Cereb Cortex*. 2022; 32(15): 3289–3301. DOI:10.1093/cercor/bhab415
20. Fumagalli M., Ramenghi L.A., De Carli A., Bassi L., Farè P., Dessimone F. et al. Cranial ultrasound findings in late preterm infants and correlation with perinatal risk factors. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 65. DOI: 10.1186/s13052–015–0172–0
21. Волянюк Е.В., Закирова А.М. Пограничные состояния в периоде адаптации поздних недоношенных детей. *Практическая медицина*. 2020; 18(6): 97–100. [Volyanyuk E.V., Zakirova A.M. Borderline states during the adaptation period of late premature infants. *Prakticheskaya meditsina*. 2020; 18(6): 97–100. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2020–6–97–100
22. Pisani F., Facini C., Bianchi E., Giussani G., Piccolo B., Beghi E. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia*. 2018; 59(9): 1764–1773. DOI: 10.1111/epi.14537
23. Elbaum C., Beam K.S., Dammann O., Dammann C.E.L. Antecedents and outcomes of hypothermia at admission to the neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(1): 66–71. DOI: 10.1080/14767058.2019.1597043
24. Быкова Ю.К., Филиппова Е.А., Ватолин К.В., Ушакова Л.В., Амирханова Д.Ю. Структурные изменения головного мозга, гипоксически-ишемическое состояние на ранних стадиях центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2016; 3: 28–38. [Bykova Yu.K., Filipova E.A., Vatolin K.V., Ushakova L.V., Amirkhanova D.Yu. Structural changes in the prxic-ischemic brain based on the central nervous system in children of different gestational ages. Comparison of the echographic picture with the data of morphological studies. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2016; 3: 28–38. (in Russ.)]
25. Проект клинических рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины совместно с Российским обществом неонатологов: здоровый новорожденный, рожденный в условиях стационара. 2023. [Draft clinical recommendations of the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists together with the Russian Society of Neonatologists: a healthy newborn born in a hospital. 2023. (in Russ.)] [https://www.raspm.ru/files/zdorovyi\\_stacionar.pdf](https://www.raspm.ru/files/zdorovyi_stacionar.pdf) / Ссылка активна на 4.04.2024.
26. Mazmanyan P.A., Nikoghosyan K.V., Kerobyan V.V., Mellor K.J., Diez-Sebastian J., Martinez-Biarge M. Preterm cranial ultrasound scanning is both feasible and effective in a middle-income country. *Acta Paediatr*. 2016; 105(7): e291–9. DOI: 10.1111/apa.13411
27. Diwakar R.K., Khurana O. Cranial Sonography in Preterm Infants with Short Review of Literature. *J Pediatr Neurosci*. 2018; 13(2): 141–149. DOI: 10.4103/jpn.JPN\_60\_17
28. Ballardini E., Tarocco A., Baldan A., Antoniazzi E., Garani G., Borgna-Pignatti C. Universal cranial ultrasound screening in preterm infants with gestational age 33–36 weeks. A retrospective analysis of 724 newborns. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(6): 790–794. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.012
29. Асташева И.Б., Гусева М.Р., Атамуратов Р., Маренков В.В., Кюн Ю.А. Современные возможности диагностики поражения зрительного анализатора при перинатальном поражении центральной нервной системы у доношенных и недоношенных детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(12): 7–15. [Astasheva I.B., Guseva M.R., Atamuradov R., Marenkov V.V., Kyun Yu.A. Modern possibilities of diagnosing lesions of the visual analyzer in perinatal lesions of the central nervous system in full-term and premature infants. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022; 122(12): 7–15. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20221221217
30. Walsh J.M., Doyle L.W., Anderson P.J., Lee K.J., Cheong J.L. Moderate and late preterm birth: effect on brain size and maturation at term-equivalent age. *Radiology*. 2014; 273(1): 232–240. DOI: 10.1148/radiol.14132410.
31. Cheong J.L., Thompson D.K., Spittle A.J., Potter C.R., Walsh J.M., Burnett A.C. et al. Brain Volumes at Term-Equivalent Age Are Associated with 2-Year Neurodevelopment in Moderate and Late Preterm Children. *J Pediatr*. 2016; 174: 91–97.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.002.
32. Клинические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины: амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. 2015. [Clinical recommendations of the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists: amplitude-integrated electroencephalography in assessing the functional state of the central nervous system in newborns of different gestational ages. 2015.] <https://www.raspm.ru/files/elektro-entcfalo-grafia.pdf> / Ссылка активна на 4.04.2024
33. Jiang C.M., Yang Y.H., Chen L.Q., Shuai X.H., Lu H., Xiang J.H. et al. Early amplitude-integrated EEG monitoring 6 h after birth predicts long-term neurodevelopment of asphyxiated late preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(8): 1043–1052. DOI: 10.1007/s00431–015–2490-z
34. Shen L., Tao M.Y., Shi Y.X., Yin J., Yin Q.G. Value of amplitude-integrated electroencephalogram combined with quantitative indices of cranial magnetic resonance imaging in predicting short-term neurodevelopment in moderately and late preterm infants: a prospective study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021; 23(10): 987–993. English, Chinese. DOI: 10.7499/j.issn.1008–8830.2106077
35. Srinivas J.R. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: A pragmatic review. *Aust J Gen Pract*. 2018; 47(11): 776–781.
36. Karnati S., Kollikonda S., Abu-Shaweesh J. Late preterm infants – Changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020; 7(1): 36–44. DOI: 10.1016/j.ijpam.2020.02.006
37. Smyrni N., Koutsaki M., Petra M., Nikaina E., Gontika M., Strataki H. et al. Moderately and Late Preterm Infants: Short- and Long-Term Outcomes From a Registry-Based Cohort. *Front Neurol*. 2021; 12: 628066. DOI: 10.3389/fneur.2021.628066.
38. You J., Shamsi B.H., Hao M.C., Cao C.H., Yang W.Y. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurol*. 2019; 19(1): 108. DOI: 10.1186/s12883–019–1336–0
39. Hirvonen M., Ojala R., Korhonen P., Haataja P., Eriksson K., Gissler M. et al. Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics*. 2014; 134(6): e1584–e1593. DOI: 10.1542/peds.2014–0945
40. Pisani F., Prezioso G., Spagnoli C. Neonatal seizures in preterm infants: A systematic review of mortality risk and neurological outcomes from studies in the 2000's. *Seizure*. 2020; 75: 7–17. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.12.005
41. McLaren R.Jr., Clark M., Narayanamoorthy S., Rastogi S. Antenatal factors for neonatal seizures among late preterm births. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022; 35(25): 9544–9548. DOI: 10.1080/14767058.2022.2047924
42. Balasundaram P., Avulakunta I.D. Bayley Scales Of Infant and Toddler Development. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 21, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620792/> / Ссылка активна на 4.04.2024.

43. Del Rosario C., Slevin M., Molloy E.J., Quigley J., Nixon E. How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021; 106(2): 108–112. DOI: 10.1136/archdischild-2020–319063
44. Guddemi M., Sambrook A., Wells S., Randel B., Fite K., Selva G., Gagnon K. Arnold Gesell's Developmental Assessment Revalidation Substantiates Child-Oriented Curriculum. *Sage Open*, 2014; 4(2). SAGE Open. 4. DOI: 10.1177/2158244014528918
45. Johnson S., Bountziouka V., Brocklehurst P., Linsell L., Marlow N., Wolke D., Manktelow B.N. Standardisation of the Parent Report of Children's Abilities-Revised (PARCA-R): a norm-referenced assessment of cognitive and language development at age 2 years. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019; 3(10): 705–712. DOI: 10.1016/S2352–4642(19)30189–0
46. Frontiers Production Office. Erratum: The MacArthur-Bates Communicative Development Inventories: updates from the CDI Advisory Board. *Front Psychol.* 2023; 14: 1258830. Published 2023 Aug 10. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1258830
47. Chin W.C., Wu W.C., Hsu J.F., Tang I., Yao T.C., Huang Y.S. Correlation Analysis of Attention and Intelligence of Preterm Infants at Preschool Age: A Premature Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(4): 3357. DOI: 10.3390/ijerph20043357
48. Perra O., McGowan J.E., Grunau R.E., Doran J.B., Craig S., Johnston L. et al. Parent ratings of child cognition and language compared with Bayley-III in preterm 3-year-olds. *Early Hum Dev.* 2015; 91(3): 211–216. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.01.009
49. Bogičević L., Verhoeven M., van Baar A.L. Toddler skills predict moderate-to-late preterm born children's cognition and behaviour at 6 years of age. *PLoS One.* 2019; 14(11): e0223690. DOI: 10.1371/journal.pone.0223690
50. Hay W.W. Optimizing nutrition of the preterm infant. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017; 19(1): 1–21. DOI: 10.7499/j.issn.1008–8830.2017.01.001
51. Саркисян Е.А., Думова С.В., Волкова А.И., Чугунова О.Л., Журавлева И.В., Левченко Л.А. и др. Современные подходы к респираторной патологии у поздних недоношенных новорожденных. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 2023; 68(4): 14–XX. [Sarkisyan E.A., Dumova S.V., Volkova A.I., Chugunova O.L., Zhuravleva I.V., Levchenko L.A. et al. Current approaches to respiratory pathology in late preterm infants. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2023; 68(4): 14–XX. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–14-XX
52. Wight N.E. Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Term and Late Preterm Neonates, Revised 2021. *Breastfeed Med.* 2021; 16(5): 353–365. DOI: 10.1089/bfm.2021.29178.new
53. Battin M., Harris D.L., Hegarty J.E., Weston P.J. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 3(3): CD011027. DOI: 10.1002/14651858.CD011027.pub3
54. Yalçinkaya R., Zenciroğlu A. Evaluation of Neonatal Polycythemia in Terms of Gestational Age, Hematocrit, and Platelet Levels. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2022; 16(6): 495–500. DOI: 10.4274/tmsj.galenos.2023.2022–8–1
55. Hulzebos C.V., Vitek L., Coda Zabetta C.D., Dvořák A., Schenk P., van der Hagen E.A.E. et al. Screening methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res.* 2021; 90(2): 272–276. DOI: 10.1038/s41390–021–01543–1
56. Wallenstein M.B., Bhutani V.K. Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant. *Clin Perinatol.* 2013; 40(4): 679–688. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.007
57. Lastrucci V., Puglia M., Pacifici M., Buscemi P., Sica M., Alderotti G. et al. Delayed Start of Routine Vaccination in Preterm and Small-for-Gestational-Age Infants: An Area-Based Cohort Study from the Tuscany Region, Italy. *Vaccines (Basel).* 2022; 10(9): 1414. DOI: 10.3390/vaccines10091414
58. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E. Committee on fetus and newborn; committee on infectious diseases. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018; 142(6): e20182894. DOI: 10.1542/peds.2018–2894

Поступила: 05.03.24

Received on: 2024.03.05

**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.

# Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев вследствие мутации генов *ENPP1*, *ABCC6*: особенности фенотипа, терапия бисфосфонатами

Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили, В.Н. Барсукова, О.В. Любимова

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

## Generalized arterial calcification of infancy due to mutations of the *ENPP1* and *ABCC6* genes: phenotype features, bisphosphonate therapy

N.D. Savenkova, Zh.G. Leviashvili, V.N. Barsukova, O.V. Lyubimova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

В обзоре литературы отражены современные представления о патогенезе, особенностях фенотипа, течения и прогноза редкой (орфанной) болезни — генерализованной артериальной кальцификации у младенцев 1-го типа вследствие мутации гена *ENPP1* и 2-го типа вследствие мутации гена *ABCC6*. Опубликованные результаты клинических наблюдений подтвердили эффективность терапии бисфосфонатами у педиатрических пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией 2-го типа. Заместительная ферментная терапия рекомбинантным *ENPP1*, которая может предотвратить артериальную кальцификацию и пролиферацию интимы, снизить артериальную гипертензию и смертность в эксперименте на мышинных моделях дефицита *ENPP1*, является перспективной.

**Ключевые слова:** дети, генерализованная артериальная кальцификация, гены *ENPP1*, *ABCC6*, артериальная гипертензия, терапия бисфосфонатами.

**Для цитирования:** Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Барсукова В.Н., Любимова О.В. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев вследствие мутации генов *ENPP1*, *ABCC6*: особенности фенотипа, терапия бисфосфонатами. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 29–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-29-36

The literature review presents current concepts of the pathogenesis, features of phenotype, course, and prognosis of orphan disease — generalized arterial calcification of infancy, type 1 due to mutation of the *ENPP1* gene and type 2 due to mutation in the *ABCC6* gene. The published results of clinical observations confirmed the effectiveness of bisphosphonate therapy in pediatric patients with generalized arterial calcification of infancy type 2. The enzyme replacement therapy with recombinant *ENPP1*, which can prevent arterial calcification and intima proliferation, reduce hypertension and mortality in an experiment on mouse models of *ENPP1* deficiency, is promising.

**Key words:** children, generalized arterial calcification, arterial hypertension, *ENPP1*, *ABCC6* genes, bisphosphonate therapy.

**For citations:** Savenkova N.D., Leviashvili J.G., Barsukova V.N., Lyubimova O.V. Generalized arterial calcification of infants due to mutations of the *ENPP1* and *ABCC6* genes: phenotype features, bisphosphonate therapy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(3): 29–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-29-36

Актуальность проблемы генерализованной артериальной кальцификации у младенцев вследствие мутаций в генах *ENPP1* и *ABCC6* обусловлена особенностями развития кальцификации и стеноза крупных и средних артерий, тяжелой артериальной гипертензии с высоким риском летального исхода от инфаркта миокарда, церебрального инсульта, сердечной, дыхательной недостаточности.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9415-4785  
e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Левиашвили Жанна Гавриловна — д.м.н., проф., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-588

Барсукова Вера Николаевна — врач-педиатр-нефролог нефрологического отделения клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5412-1594

Любимова Ольга Викторовна — зав. нефрологическим отделением клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0518-04  
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

**Цель обзора литературы:** обобщение имеющихся в литературе сведений о патогенезе, генотипе и фенотипе, эффективности терапии бисфосфонатами генерализованной артериальной кальцификации у детей.

### Определение, этиология и патогенез генерализованной артериальной кальцификации у младенцев

Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев (Generalized arterial calcification of infants, GACI) — редкая (орфанная) болезнь (ОРФА:51608), обусловленная мутациями генов *ENPP1* и *ABCC6*, с аутосомно-рецессивным типом наследования [1, 2]. В каталоге OMIM систематизированы гены, ответственные за развитие GACI [1].

С учетом фенотипа и генотипа выделяют генерализованную артериальную кальцификацию у младенцев 1-го типа (OMIM 208000) вследствие мутации гена *ENPP1* (OMIM 173335) и генерализованную артериальную кальцификацию у младенцев 2-го типа (OMIM 614473) вследствие мутации гена *ABCC6* (OMIM 603234) [1]. На портале редких болезней

представлена генерализованная артериальная кальцификация у младенцев (ORPHA:51608) [2]. В современной литературе часто используется следующая терминология: генерализованная артериальная кальцификация у младенцев 1-го типа/generalized arterial calcification of infancy 1 type (GACI 1 type); генерализованная артериальная кальцификация у младенцев 2-го типа/generalized arterial calcification of infancy 2 type (GACI 2 type) [3–6].

Мутации гена *ENPP1* выявляют в 70–75% и гена *ABCC6* в 9–10% всех случаев генерализованной артериальной кальцификации у младенцев [1–6]. Ген *ENPP1*, локализованный на хромосоме 6q23.2, кодирует эктонуклеотид-пирофосфатазу-фосфодиэстеразу-1 (ectonucleotid pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, ENPP1), которая в норме гидролизует внеклеточный аденозинтрифосфат (АТФ) до неорганического пирофосфата (inorganic pyrophosphate, PPI) и аденозинмонофосфата (adenosinemonophosphate, АМФ) — ингибиторов отложения кристаллов гидроксиапатита кальция в стенке артерий и эктопической кальцификации мягких тканей. Неорганический пирофосфат — белок, ингибирующий формирование кристаллов гидроксиапатита в гладкомышечном слое сосудов [1–7].

К. Zimmerman и соавт. (2022) [5] подчеркивают, что ENPP1 — единственный фермент, который генерирует неорганический пирофосфат, ингибирующий как костную, так и гетеротропную минерализацию. Кальцификация артерий при дефиците ENPP1 обусловлена снижением содержания неорганического пирофосфата в плазме [6, 7]. Патогенные мутации гена *ENPP1* ответственны за кальцификацию и стеноз артерий в результате снижения концентрации PPI и АМФ [1, 3–6]. С.Р. Ferreira и соавт. (2021) [4] считают, что патогенетическая роль *ABCC6* в генерализованной артериальной кальцификации у младенцев до конца не изучена, но снижение уровня неорганического пирофосфата в сыворотке крови и эктопические кальцификации наблюдаются как на мышиных моделях, так и у пациентов с мутациями гена *ABCC6* [4]. Это служит веским аргументом в пользу общего патогенетического пути снижения содержания неорганического пирофосфата в плазме у пациентов с мутациями в генах *ENPP1* и *ABCC6*.

Ген *ABCC6*, локализованный на хромосоме 16, в регионе 16p13.11, принадлежит к подсемейству С аденозинтрифосфатазозависимых трансмембранных транспортеров, кодирует АТФ-связывающие кассетные транспортные белки, экспрессирован преимущественно в печени и почках [1–7]. В.К. Shimada и соавт. (2022) [6] объясняют патогенез генерализованной артериальной кальцификации у младенцев вследствие мутации гена *ABCC6* следующим образом: АТФ-связывающая кассетные транспортные белки облегчают клеточный отток АТФ, который быстро

превращается в неорганический пирофосфат и аденозинмонофосфат под действием эктонуклеотидаз *ENPP1* и *CD73*. Неорганический пирофосфат служит мощным эндогенным ингибитором кальцификации, тогда как аденозинмонофосфат косвенно способствует ингибированию кальцификации путем подавления синтеза тканевой неспецифической щелочной фосфатазы.

А.М. Воусе и соавт. (2020) [7] указывают на родственное аутосомно-рецессивное заболевание — кальцификацию суставов и артерий (OMIM 211800) вследствие мутаций гена *NT5E*, локализованного на хромосоме 6 в регионе 6q14.3 и кодирующего *CD73* [1, 7]. Известно, что *CD73* представляет собой эндонуклеотидазу, превращающую аденозинмонофосфат в аденозин. Дефицит *CD73* приводит к прогрессирующей кальцификации сосудов только во взрослом возрасте, а также к ишемии нижних конечностей и кальцификации суставов [7].

При генерализованной артериальной кальцификации у младенцев 1-го или 2-го типа с инактивирующей мутацией генов *ABCC6* или *ENPP1* происходит отложение кальция вдоль внутренней эластичной пластинки артерий. Это приводит к их обширной кальцификации, сопровождающейся фиброзным утолщением интимы и стенозом артерий крупного и среднего калибра: аорты, коронарных, легочных, сонных, селезеночных, печеночных, брыжеечных, почечных, позвоночных, поджелудочной и надпочечниковых желез артерий [4–11]. Кальцификация мозговых артерий у детей при этом заболевании встречается редко, клинические проявления характеризуются судорогами, транзиторным нарушением мозгового кровообращения, кистозной энцефалопатией [1–7].

#### Клинический фенотип и генотип генерализованной артериальной кальцификации у младенцев, терапия бисфосфонатами

Клинический фенотип тяжелой генерализованной артериальной кальцификации, обусловленный патогенными мутациями в генах *ABCC6* или *ENPP1*, характеризуется кальцификацией и стенозом крупных и средних артерий, стабильно тяжелой артериальной гипертензией с высокой смертностью новорожденных и детей раннего возраста [1–11]. Описаны случаи внутриутробной смерти или летальных исходов у новорожденных и грудных детей вследствие криза артериальной гипертензии, церебрального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности, острого повреждения почек [4–11]. Артериальную кальцификацию обнаруживают во внутриутробном и неонатальном периоде, у детей грудного возраста.

Диагноз генерализованной артериальной кальцификации у младенцев устанавливают по клиниче-

скому фенотипу, тяжелой артериальной гипертензии, рефрактерной к антигипертензивной терапии несколькими препаратами, обнаружению при эхокардиографии, ультразвуковом исследовании с доплерографией, компьютерной томографии и ангиографии кальцификации и стеноза крупных и средних артерий у новорожденных и детей раннего возраста, на основании результатов молекулярно-генетического исследования, а также по данным патологоанатомического исследования плодов и мертворожденных [4 — 14].

В случае генерализованной артериальной кальцификации у младенцев кальцификацию артерий диагностируют при ультразвуковом исследовании в перинатальном периоде (чаще в III триместре беременности). L. Pu и соавт. (2022) сообщили о 3 случаях пренатальной диагностики GACI: при ультразвуковом исследовании плодов во II триместре визуализировался гиперэхогенный сигнал от колец и створок сердечных клапанов, а в III триместре отмечалось прогрессирование процесса в виде кальцификации аорты и артерий легких с сопутствующей водянкой [8]. Всем трем пациентам было проведено экзомное секвенирование, и у двух пациентов были идентифицированы компаунд-гетерозиготные варианты неясной значимости гена *ENPP1*, при этом три из них описаны впервые: в одном случае —  $c.26dupG + c.1454A > G$  и во втором случае —  $c.263C > G$ . Идентифицированные в двух случаях новые варианты мутации гена *ENPP1* обуславливают манифестацию кальцификации артерий легких и аорты в III триместре беременности с быстрым прогрессированием.

S.S. Nailu и соавт. (2023) [9] описали случай генерализованной артериальной кальцификации у новорожденной девочки 7 дней, манифестировавшей с острого повреждения почек. Ультразвуковое исследование показало обширную кальцификацию стенок брюшной аорты, общих и наружных подвздошных артерий; кальцификации выявлены также в чревном стволе, печеночной, верхней и нижней брыжеечных, обеих почечных артериях. Кроме того, кальцификация обнаружена в наружных сонных, дистальных экстракраниальных отделах внутренних сонных и в позвоночных артериях. Все артерии имели сужение просвета. Дуга аорты и три ее основные ветви были сохранены. При ультразвуковом исследовании почек выявлена значительная кальцификация коркового и мозгового слоев почек. Острое повреждение почек диагностировано на основании повышения уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, снижения почасового объема мочи, электролитных нарушений (гипонатриемия, гиперкалиемия и гипокальциемия), что потребовало применения заместительной терапии диализом. В возрасте 6 нед девочка умерла вследствие полиорганной недостаточности [9].

В многоцентровом ретроспективном, в том числе генетическом исследовании с участием 55 детей с генерализованной артериальной кальцификацией продемонстрированы особенности клинического фенотипа мутаций гена *ENPP1* и эффективность терапии бисфосфонатами [10]. По данным генетического исследования, у 41 (75%) из 55 пациентов идентифицировано 40 различных гомозиготных или сложных гетерозиготных мутаций гена *ENPP1*, включая 30 миссенс-мутаций, 7 нонсенс-мутаций и 3 мутации сайта сплайсинга ( $c.430+2T>C$ ,  $c.565-2A>G$ ,  $c.1164+2T>A$ ); 16 из выявленных мутаций были описаны впервые. В 14 (25%) случаях мутации в кодирующей области *ENPP1* не обнаружены. Из 55 детей пережили критический период младенчества 19 (34%). У 8 из 19 выживших детей развилась гипофосфатемия из-за снижения канальцевой реабсорбции фосфатов в почках. В младенчестве умерли 29 (71%) пациентов из 41 генетически позитивного (медиана выживаемости 30 дней). У 7 (50%) из 14 генетически негативных детей констатирован летальный исход в младенчестве (медиана выживаемости 9 дней). Биаллельная мутация в 8-м экзоне гена *ENPP1*  $c.913C>A$ ,  $p.P305T$  выявлена у 5 младенцев с летальным исходом. Четкой корреляции между генотипом и фенотипом у детей с генерализованной артериальной кальцификацией 1-го типа не отмечено. Исследование авторов показало высокую летальность младенцев с генерализованной артериальной кальцификацией [10]. Из 17 пациентов, получавших бисфосфонаты, выжили 11 (65%). Из 26 пациентов, которые не получали лечение бисфосфонатами, только 8 (31%) пережили младенческий период.

B. Lorenz-Depiereux и соавт. (2010) [11] подтвердили, что мутации в гене *ENPP1* у детей приводят к развитию генерализованной артериальной кальцификации и аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита с фосфатурией, прогрессирующими костными деформациями в раннем детском возрасте. Авторы сообщили о мутациях в гене *ENPP1* у членов четырех семей, страдающих гипофосфатемическим рахитом. Авторы сделали вывод, что ген *ENPP1* является четвертым геном помимо *PHEX*, *FGF23* и *DMP1*, мутации которого вызывают гипофосфатемический рахит с фосфатурией и генерализованную артериальную кальцификацию у младенцев [11]. Мутации только гена *ENPP1* ответственны за развитие генерализованной артериальной кальцификации и гипофосфатемического рахита с фосфатурией в изолированном и в сочетанном варианте.

P. Lu и соавт. (2023) [12] сообщили о случае генерализованной артериальной кальцификации, вызванной гомозиготной мутацией гена *ENPP1*, у младенца с артериальной гипертензией. У пробанда-мальчика с выявленной внутриутробно кальцификацией трикуспидального клапана при рождении обнаружена

артериальная гипертензия. Обширная артериальная кальцификация по данным компьютерной томографии выявлена у младенца в возрасте 8 мес. Генетическое тестирование обнаружило гомозиготную мутацию гена *ENPP1* (с.783C>G, р. Y261X), у ребенка диагностирована генерализованная артериальная кальцификация. Авторы обращают внимание на то, что эта мутация была зарегистрирована у 3 китайских пациентов с клиническими проявлениями гипофосфатемического рахита, а не генерализованной артериальной кальцификации. Приведенный авторами случай дополняет сведения о клиническом фенотипе и спектре мутаций гена *ENPP1*, указывает на важность генетического тестирования у младенцев с артериальной гипертензией [12].

С. Grosyeux и соавт. (2023) [13] сообщили о первом случае генерализованной артериальной кальцификации у новорожденного мальчика с гомозиготной стоп-лосс-мутацией гена *ENPP1*. В результате секвенирования экзона была идентифицирована делеция одного нуклеотида (с.2746del, р. Thr916Hisfs\*23), приведшая к сдвигу рамки и стоп-лоссу. Клиническая картина у пробанда характеризовалась неонатальной артериальной гипертензией, гипертрофической кардиомиопатией, тремя кардиогенными шоками и неонатальным глубоким правосторонним сильвиевым инсультом. Заболевание у новорожденного привело к летальному исходу.

S.A. Mercurio и соавт. (2022) [14] провели анализ клинических и генетических данных о дефиците *ENPP1*, зарегистрированном у пациентов с фенотипом генерализованной артериальной кальцификации или аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита, в сравнении с базой данных известных вариантов гена *ENPP1* и клинических фенотипов. Всего у 154 пациентов выявлено 108 генотипов по гену *ENPP1*. Из 109 рассмотренных вариантов гена *ENPP1* в 72,5% установлена связь с заболеванием, что в 3 раза превышает количество патогенных/вероятно патогенных вариантов по сравнению с другими базами данных по гену *ENPP1*. Выявлены различия тяжести клинического фенотипа среди пациентов с одним и тем же вариантом мутации гена *ENPP1*. Авторы считают, что создание постоянно обновляемой базы данных мутаций гена *ENPP1*, доступной для клиницистов, необходимо для диагностики генерализованной артериальной кальцификации у младенцев или аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита 2-го типа [14].

L.M. Chunn и соавт. (2022) [15] подчеркивают, что дефицит *ENPP1*, вызванный биаллельными вариантами мутаций гена *ENPP1*, приводит к распространенной в раннем возрасте генерализованной артериальной кальцификации или в более позднем возрасте к аутосомно-рецессивному гипофосфатемическому рахиту 2-го типа. Предыдущее исследование с использованием Консорциума базы данных экзотов,

полученных от 60 тыс. человек, оценило распространенность генетических вариантов, ассоциированных с дефицитом *ENPP1*, примерно в 1 на 200 тыс. беременных. По оценке L.M. Chunn и соавт. [15], распространенность дефицита *ENPP1* на основании генетических тестов составляет примерно 1 на 64 тыс. беременных. Полученные результаты указывают на то, что у значительного числа пациентов дефицит *ENPP1* остается невыявленным, что диктует необходимость генетического тестирования при манифестации клинического фенотипа генерализованной артериальной кальцификации или аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита 2-го типа [14].

В литературе представлено мало публикаций о вариантах мутаций в гене *ABCC6* и особенностях фенотипа генерализованной артериальной кальцификации у младенцев 2-го типа в связи низкой распространенностью этой формы заболевания, составляющей 9–10% от всех случаев генерализованной артериальной кальцификации [15–20].

Y. Nitschke и соавт. (2012) [16] описали мальчика 5 лет с генерализованной артериальной кальцификации 2-го типа с гомозиготной мутацией гена *ABCC6* (р. R1314W), выраженной кальцификацией аорты, легочных, коронарных и почечных артерий. Обнаружены кальцификаты проксимальных эпифизов плечевых и бедренных костей, тазовых хрящей, гортани и нижней челюсти. У ребенка были диагностированы выраженная кардиомегалия и тяжелая митральная недостаточность, артериальная гипертензия и дыхательная недостаточность. У пробанда — мальчика 3 лет с манифестацией тяжелой артериальной гипертензии, кальцификации артерий селезенки, почек, поджелудочной железы авторы идентифицировали 2 компаунд-гетерозиготные мутации R1141X и R518X в 12-м экзоне гена *ABCC6* и установили диагноз генерализованная артериальная кальцификация 2-го типа [1, 16].

A. Fâgărășan и соавт. (2023) [17] представлен клинический случай генерализованной артериальной кальцификации 2-го типа у новорожденного мальчика, рожденного от близкородственного брака, на 38-й неделе гестации путем кесарева сечения с оценкой по шкале Апгар 10 баллов. У пробанда на 3-й день жизни диагностированы сердечная недостаточность и тяжелая артериальная гипертензия. При эхокардиографии и компьютерной томографии у новорожденного выявили тяжелую форму коарктации аорты. Из-за нестабильности гемодинамики было принято решение о хирургическом устранении коарктации аорты, кальцификаций дуги аорты, левой подключичной и сонной артерии. Кальцифицированная масса извлечена интраоперационно из левой подключичной артерии, дуги аорты и левой общей сонной артерии. Сочетание тяжелой кальцификации аорты с критической обструкцией дуги аорты, имитирующей коарктацию аорты, и артериальной гипер-

тензии у младенца указывало на генерализованную артериальную кальцификацию в качестве основного диагноза. Полное секвенирование экзома идентифицировало гомозиготную мутацию с.1896C>A, p.His632Gln в 15-м экзоне гена *ABCC6*. Кроме того, молекулярный скрининг на тромбофилию выявил варианты в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) — гетерозиготный генотип с.1298A>C и ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) — гетерозиготный полиморфизм 4G/5G. У ребенка успешно проведена терапия бисфосфонатом (внутривенно капельно золедроновая кислота) [17]. Проведенное авторами хирургическое устранение тяжелой кальцификации аорты, левой подключичной, сонной артерий в сочетании с терапией бисфосфонатом спасли жизнь, казалось бы, обреченного младенца с генерализованной артериальной кальцификацией 2-го типа с системной артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

A. Springman et al. и соавт. (2023) [18] описали генерализованную артериальную кальцификацию 2-го типа у близнеца-реципиента при фето-фетальном трансфузионном синдроме. У реципиента после успешной внутриутробной лазерной терапии выявлена прогрессирующая кальцификация легочных артерий и аорты. В постнатальном периоде у обоих близнецов идентифицирована гетерозиготная мутация гена *ABCC6*. Близнец-реципиент имел прогрессирующий надклапанный легочный и аортальный стеноз, получал терапию бисфосфонатами и успешно перенес кардиохирургическую операцию в возрасте 4 мес. Близнец-донор в возрасте 15 мес с той же мутацией гена *ABCC6* оставался здоровым без признаков артериальной кальцификации. Этот случай демонстрирует фенотипические различия у монозиготных близнецов с гетерозиготной мутацией гена *ABCC6*.

В крупном исследовании C.R. Ferreira и соавт. (2021) [4] проанализировано 247 индивидуальных историй болезней пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией (от рождения до 58,3 года) из 19 стран. Смертность при этом заболевании составила 54,7% (13,4% внутриутробно или мертворождение), при этом 50,4% летальных исходов имелись у младенцев в возрасте до 6 мес (критический период). В сравнительном исследовании фенотипа генерализованной артериальной кальцификации при мутациях генов *ENPP1* и *ABCC6* у пациентов установлена следующая патология: артериальная кальцификация (77,2 и 89,5% соответственно), кальцификация органов (65,8 и 84,2% соответственно), сердечно-сосудистые осложнения (58,4 и 78,9% соответственно). Летальность у пациентов с мутацией гена *ENPP1* оказалась выше, чем у имеющих мутацию гена *ABCC6* (40,5 и 10,5% соответственно;  $p=0,0157$ ). Более высокая частота развития рахита зарегистрирована у выживших пациентов: в 70,8% случаев с мутацией гена *ENPP1* и в 11,8% —

с мутацией гена *ABCC6* ( $p=0,0001$ ). У всех 11 пациентов с фенотипом рахита и диагнозом, трактуемым как аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 2-го типа, идентифицированы мутации гена *ENPP1*. В 70% у этих пациентов наблюдались признаки эктопической кальцификации или осложнений, аналогичных тем, которые наблюдаются у пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией. Полученные у 11 пациентов результаты подтверждают, что аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит — не отдельное от генерализованной артериальной кальцификации состояние, а служит клиническим проявлением мутаций гена *ENPP1*.

Сравнительное исследование C.R. Ferreira и соавт. (2021) [4] демонстрирует новые данные о гетерогенности клинического фенотипа генерализованной артериальной кальцификации у детей с мутациями генов *ENPP1* и *ABCC6*. Был выявлен высокий риск смерти у детей с генерализованной артериальной кальцификацией, несмотря на попытки лечения бисфосфонатами, распространенность рахита, связанного с инактивирующей мутацией гена *ENPP1*, гетерогенный спектр артериальной кальцификации и полиорганных осложнений при различных мутациях генов *ENPP1* и *ABCC6* [4].

Терапию бисфосфонатами применяют для лечения детей с генерализованной артериальной кальцификацией с 1978 г. По результатам исследований, лечение бисфосфонатами приводит к уменьшению либо к полному или частичному разрешению артериальной кальцификации и увеличению эластичности сосудистой стенки у детей с генерализованной артериальной кальцификацией [4–7, 10, 17, 19–22].

Бисфосфонаты, используемые при генерализованной артериальной кальцификации, являются структурными аналогами пирофосфата с высоким сродством к гидроксиапатиту. Они преимущественно включаются в участки активного ремоделирования кости, где потенциально могут ингибировать как кальцификацию, так и распад гидроксиапатита. Обоснование использования бисфосфонатов при генерализованной артериальной кальцификации первоначально возникло после того, как электронографические исследования показали, что отложения кальция состоят из гидроксиапатита. Дефицит пирофосфата играет роль в патогенезе генерализованной артериальной кальцификации, что обосновывает использование бисфосфонатов [7].

К.А. Ramjan и соавт. (2009) [19] опубликовали опыт лечения бисфосфонатами новорожденной с генерализованной артериальной кальцификацией 1-го типа. Пробанд — девочка, гестационный возраст при рождении 38 нед, роды срочные посредством кесарева сечения. Ультразвуковое исследование при беременности в сроках гестации 18 и 32 нед не выявило артериальную кальцификацию.

При рождении у девочки пульс не пальпировался, однако артериальное давление оставалось нормальным и отклонений не обнаружено. Ультрасонография выявила обширную кальцификацию артерий. На основании данных генетического исследования, при котором выявлены три варианта в гене *ENPP1* в гетерозиготном состоянии (р. L661V и р. E668K на отцовской хромосоме и р. N792S на материнской хромосоме), диагностирована генерализованная артериальная кальцификация 1-го типа. Новорожденной на 7-й день после рождения назначены внутривенные инфузии памидроната (низкие дозы 0,1 мг/кг в неделю в течение 4 нед), в дальнейшем препарат заменен на ризедронат натрия (1 мг/кг в неделю в виде однократной дозы). Полное разрешение артериальной кальцификации наблюдалось у ребенка в возрасте 3 мес, но терапия бисфосфонатами продолжалась. Через 12 мес терапии бисфосфонатами пациентке добавлен эргокальциферол в дозе 5000 ед/сут в течение 6 нед, а затем по 200 ед/сут. в связи с дефицитом витамина D и повышенным уровнем паратиреоидного гормона. Терапию бисфосфонатами планировалось прекратить в возрасте 3 лет. В этом клиническом случае продемонстрировано полное разрешение кальцификации артерий в результате терапии бисфосфонатами у ребенка 3 мес с генерализованной артериальной кальцификацией 1-го типа.

В публикации С. R. Ferreira и соавт. (2016) [20] сделано заключение, что у детей с генерализованной артериальной кальцификацией лечение фосфатами гипофосфатемического рахита не приводит к прогрессированию кальцификации артерий. У младенцев с генерализованной артериальной кальцификацией отмечается высокий риск летального исхода в течение первых 6 мес, несмотря на оптимальную медицинскую помощь. У отдельных выживших детей в итоге развивается гипофосфатемический рахит. Поскольку гипофосфатемия и гиперфосфатурию ранее связывали с увеличением выживаемости пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией, врачи часто избегали восполнения фосфатов с целью лечения рахита. Как следствие, у пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией развивались тяжелые рахитические осложнения, такие как низкий рост и деформации скелета. Авторы представили наблюдения за ребенком с генерализованной артериальной кальцификацией и гипофосфатемическим рахитом длительностью более 7 лет, у которого терапия фосфатами не привела к прогрессированию кальцификации артерий [20].

A. S. Akhtar и соавт. (2018) [21] в клиническом наблюдении подтвердили эффективность терапии бисфосфонатами у пробанда-девочки 3 лет с генерализованной артериальной кальцификацией 2-го типа, близнеца-реципиента при фето-фетальном синдроме. Пациентка получала памидронат

внутривенно (0,1–0,3 мг/кг/нед) на 8-й день жизни, затем ее перевели на пероральный этидронат (15–20 мг/кг/сут), энтеральную терапию бисфосфонатами без побочных эффектов [21].

Нами опубликовано клиническое наблюдение пробанда-девочки, у которой в возрасте 2 лет 3 мес диагностированы стабильно тяжелая артериальная гипертензия, рефрактерная к терапии антигипертензивными препаратами, артериальные кальцификации и гемодинамически значимый (>85% диаметра) стеноз сегментарных артерий обеих почек, артериальные кальцификации селезенки, печени, внесосудистые кальцификаты поджелудочной железы. При генетическом исследовании обнаружена делеция сегмента хромосомы 16, затрагивающая 23–29-й экзоны гена *ABCC6*, что обосновало диагноз генерализованная артериальная кальцификация 2-го типа [22]. Начатая терапия бисфосфонатами (внутривенно капельно 0,25 мг/кг) памидроната в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия ежедневно в течение 3 дней была продолжена с периодичностью каждые 6–12 мес. У пациентки в возрасте 10 лет 11 мес в результате терапии бисфосфонатами констатированы снижение артериального давления (130/80 мм рт.ст.), уменьшение кальцификации и стеноза сегментарных артерий почек с 85 до 70–50%, регрессия артериальной кальцификации селезенки.

A. M. Woose и соавт. (2020) [7] полагают, что клинические данные ограничены небольшими ретроспективными выборками, поэтому неизвестно, являются ли широко используемые лекарственные препараты, такие как бисфосфонаты, и лечение гипофосфатемии терапевтически эффективными или потенциально вредными.

### Новая стратегия терапии генерализованной артериальной кальцификации: заместительная ферментная терапия *ENPP1*

T. Khan и соавт. (2018) [23] считают, что в настоящее время не существует эффективного лечения генерализованной артериальной кальцификации у детей. Бисфосфонаты — негидролизуемые аналоги неорганического пирофосфата (PPi) используют для уменьшения кальцификации артерий у пациентов с данной патологией, хотя не сообщается о влиянии терапии на артериальную гипертензию и особенности дисфункции сердца. В этой работе авторы применили рекомбинантный белок человека *ENPP1* (rhENPP1) в эксперименте на мышах *ENPP1* Asj-2J (Asj-2J или Asj-2J hom) [23]. Ранее описанная модель показала обширную минерализацию в артериальной сосудистой сети, аналогичную той, что развивается при генерализованной артериальной кальцификации. В исследовании по профилактике заболеваний у мышей Asj-2J, получавших rhENPP1 в течение 3 нед, отмечалось снижение кальцификации аорты

более чем на 95%. По данным контрольной эхокардиографии у мышей Asj-2J продемонстрировано, что 6-недельное лечение rhENPP1 нормализовало повышенное артериальное давление и давление в левом желудочке, что привело к значительным улучшениям функции миокарда. Это исследование предполагает, что заместительная ферментная терапия рекомбинантным ENPP1 может оказаться более эффективным, чем бисфосфонаты, терапевтическим средством не только при генерализованной артериальной кальцификации, но и при артериальной гипертензии, которая в итоге приводит к сердечной недостаточности у пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией младенцев [23].

Z. Cheng и соавт. (2021) [24] сообщили, что INZ-701 — белок ENPP1-Fc человека, находится в стадии клинической разработки в качестве заместительной ферментной терапии для лечения дефицита ENPP1. Фармакокинетический и фармакодинамический профиль, а также терапевтический эффект INZ-701 исследовали на мышах *Enpp1<sup>asj/asj</sup>* — мышинной модели дефицита ENPP1. Мыши *Enpp1<sup>asj/asj</sup>* имеют неопределяемый уровень PPI в плазме, более низкие уровни фосфата в плазме и более высокие уровни FGF23 по сравнению с мышами дикого типа. У мышей *Enpp1<sup>asj/asj</sup>*, получающих ускоренную диету с высоким содержанием фосфатов и низким содержанием магния, быстро развиваются клинические признаки, включая обезвоживание, грубую шерсть, прижатые уши, окоченевшие задние конечности и сгорбленную спину. Мыши *Enpp1<sup>asj/asj</sup>*, получавшие терапию, имели перечисленные клинические признаки в сочетании с тяжелой эктопической кальцификацией во множественных тканях и костных дефектах — характеристики клинического фенотипа, наблюдаемые у пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией и аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита 2-го типа. Авторы показали стойкий ответ PPI в течение более 3 дней после однократного приема INZ-701. Лечение мышей с дефицитом ENPP1 через день INZ-701 в течение 8 нед восстанавливало циркулирующие уровни PPI, предотвращало патологическую кальцификацию во всех тестируемых органах, восстанавливало рост и костные дефекты и снижало смертность.

K. Kawai и соавт. (2022) [25] делают вывод, что у одних детей с генерализованной артериальной кальцификацией в редких случаях наблюдается спонтанная регрессия с возрастом, в то время как у других, которые доживают до зрелого возраста, часто наблюдаются скелетно-мышечные (остеоартрит и оссификация межкостной мембраны) и другие осложнения. Авторы считают, что идеальной терапии для разрешения артериальной кальцификации при генерализованной артериальной кальцификации до сих пор не существует. Бисфосфонаты используются для лечения пациентов с генерализованной

артериальной кальцификацией; при этом наблюдаются положительные результаты. Заместительная ферментная терапия рекомбинантным ENPP1, предотвращающая кальцификацию артерий, пролиферацию интимы, снижающая артериальную гипертензию и смертность в эксперименте на мышинных моделях дефицита ENPP1, признается перспективной, дает надежду на улучшение прогноза у больных с генерализованной артериальной кальцификацией.

### Исходы генерализованной артериальной кальцификации

У младенцев и детей с генерализованной артериальной кальцификацией 1-го и 2-го типов с патогенными вариантами в генах *ENPP1* или *ABCC6* полное или неполное разрешение генерализованной артериальной кальцификации может быть как спонтанным, так и результатом лечения бисфосфонатами [1, 4, 9, 10, 14, 20–22]. При генерализованной артериальной кальцификации описывают внутриутробную смерть плода и мертворожденность, летальные исходы у новорожденных, грудных и детей раннего возраста с тяжелым течением вследствие криза артериальной гипертензии, церебрального инсульта, кардиогенного шока, сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности, острого повреждения почек. Летальные исходы констатируют у детей с генерализованной артериальной кальцификацией вследствие мутаций гена *ENPP1* в 40% случаев и вследствие мутаций гена *ABCC6* в 10% случаев [1, 4, 10, 15, 16, 20, 25].

### Заключение

Генерализованная артериальная кальцификация — редкая болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования. В результате достижений генетики установлен патогенез заболевания: 1-й тип генерализованной артериальной кальцификации развивается вследствие мутаций гена *ENPP1*, 2-й тип — вследствие мутаций гена *ABCC6*.

Клинический фенотип тяжелой генерализованной артериальной кальцификации характеризуется кальцификацией артерий и стенозом крупных и средних артерий (аорты, коронарных, легочных, церебральных, сонных, селезеночных, печеночных, брыжеечных, почечных, позвоночных, поджелудочной и надпочечниковых желез), а также внесосудистыми кальцификатами, угрожающей жизни стабильно тяжелой артериальной гипертензией с высокой смертностью младенцев вследствие криза артериальной гипертензии, церебрального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности, острого повреждения почек. Данные литературы свидетельствуют, что терапия бисфосфонатами приводит к уменьшению или полному разрешению артериальной кальцификации и увеличению эластичности сосудистой стенки, снижению артериальной гипертензии у детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- OMIM. <https://www.omim.org/entry/208000?search=Arterial%20calcification%20generalized%20of%20infancy&highlight=%28generalised%7Cgeneralized%29%20arterial%20calcification%20infancy%20of>. / Активна на 11.11.2023
- <https://www.omim.org/entry/614473?search=Arterial%20calcification%20generalized%20of%20infancy&highlight=%28generalised%7Cgeneralized%29%20arterial%20calcification%20infancy%20of>. / Активна на 11.12.2023
- ORPHA. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Classif\\_Simple.php?lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif_Simple.php?lng=EN) / Активна на 11.11.2023
- Ferreira C.R., Kintzinger K., Hackbarth M.E., Botschen U., Nitschke Y., Mughal M.Z. et al. Ectopic Calcification and Hypophosphatemic Rickets: Natural History of ENPP1 and ABCC6 Deficiencies. *J Bone Miner Res* 2021; 36(11): 2193–2202. DOI: 10.1002/jbmr.4418
- Zimmerman K., Liu X., von Kroge S., Stabach P., Lester E.R., Chu E.Y. et al. Catalysis-Independent ENPP1 Protein Signaling Regulates Mammalian Bone Mass. *J Bone Miner Res* 2022;37(9):1733–1749. DOI: 10.1002/jbmr.4640
- Shimada B.K., Pomozi V., Zoll J., Kuo S., Martin L., Le Saux O. ABCC6, Pyrophosphate and Ectopic Calcification: Therapeutic Solutions. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9): 4555. DOI: 10.3390/ijms22094555
- Boyce A.M., Gafni R.I., Ferreira C.R. Generalized Arterial Calcification of Infancy: New Insights, Controversies, and Approach to Management. *Curr Osteoporos Rep* 2020; 18(3): 232–241. DOI: 10.1007/s11914–020–00577–4
- Pu L., Dai X., Liu H., Li L., Zhao F., Chen J. Prenatal diagnosis of generalized arterial calcification of infancy in the second trimester. *Prenat Diagn* 2022; 42(12): 1538–1544. DOI: 10.1002/pd.6245
- Hailu S.S., Derbew H.M., Hailemeriam T. Generalized arterial calcification of infancy in a neonate with acute kidney injury: A rare case report. *Radiol Case Rep* 2023; 18(10): 3376–3379. DOI: 10.1016/j.radr.2023.07.019
- Rutsch F., Böyer P., Nitschke Y., Ruf N., Lorenz-Depierreux B., Wittkamp T. et al. GACI Study Group. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circulation: Cardiovasc Genet* 2008; 1(2): 133–140. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.797704
- Lorenz-Depierreux B., Schnabel D., Tiosano D., Häusler G., Strom T.M. Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 2010; 12;86(2):267–272. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.006
- Lu P., Chen J., Chen M., Wang L., Xiang D., Yin J. et al. Case report: A rare homozygous variation in the ENPP1 gene, presenting with generalized arterial calcification of infancy in a Chinese infant. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1105381. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1105381
- Grosyieux C., Jourdan L., Jellimann J.M., Grandmougin A., Bronner M., Lambert L. et al. ENPP1 homozygous stop-loss variant causing generalized arterial calcifications of infancy: About a severe neonatal clinical case. *Eur J Med Genet* 2023; 66(8): 104803. DOI: 10.1016/j.ejmg.2023.104803
- Mercurio S.A., Chunn L.M., Khursigara G., Nester C., Wray K., Botschen U. et al. ENPP1 deficiency: A clinical update on the relevance of individual variants using a locus-specific patient database. *Hum Mutat* 2022; 43(12): 1673–1705. DOI: 10.1002/humu.24477
- Chunn L.M., Bissonnette J., Heinrich S.V., Mercurio S.A., Kiel M.J., Rutsch F. et al. Estimation of ENPP1 deficiency genetic prevalence using a comprehensive literature review and population databases. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 421. DOI: 10.1186/s13023–022–02577–2
- Nitschke Y., Baujat G., Botschen U., Wittkamp T., du Moulin M., Stella J. et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet* 2012; 90(1): 25–39. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.020
- Făgărășan A., Liliana Gozar L., Ghiragosian S.-E., Murariu M., Pop M., Crauciuc A. et al. Severe early-onset manifestations of generalized arterial calcification of infancy (mimicking severe coarctation of the aorta) with ABCC6 gene variant — Case report and literature review. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1032519. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1032519
- Springman A., Forde B., Tolusso L., DeFranco E., Swarr D.T. Twin-twin transfusion syndrome recipient with arterial calcification and heterozygous variant in ABCC6: Evidence of a gene-environment interaction? *Prenat Diagn* 2023; 43(8): 1092–1095. DOI: 10.1002/pd.6396
- Ramjan K.A., Roscioli T., Rutsch F., Silence D., Munns C.F. Generalized arterial calcification of infancy: treatment with bisphosphonates. *Nature clinical practice. Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(3): 167–172. DOI: 10.1038/ncpendmet1067
- Ferreira C.R., Ziegler S.G., Gupta A., Groden C., Hsu K.S., Gahl W.A. Treatment of hypophosphatemic rickets in generalized arterial calcification of infancy (GACI) without worsening of vascular calcification. *Am J Med Genet A* 2016; 170A(5): 1308–1311. DOI: 10.1002/ajmg.a.37574
- Akhtar Ali S., Ng C., Votava-Smith J.K., Randolph L.M., Pitukchevanont P. Bisphosphonate therapy in an infant with generalized arterial calcification with an ABCC6 mutation. *Osteoporos Int* 2018; 29(11): 2575–2579. DOI: 10.1007/s00198–018–4639-x
- Саевкова Н.Д., Аничкова И.В., Левиашвили Ж.Г., Осипова О.С., Карпова Т.В., Имаева Л.Р. и др. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев: клиническое наблюдение. *Нефрология* 2016; 20(3): 96–107. [Savenkova N.D., Anichkova I.V., Leviashvili Zh.G., Osipova O.S., Karpova T.V., Imaeva L.R. et al. Generalized arterial calcification in infants: clinical observation. *Nefrologiya (Saint-Petersburg)* 2018; 97(3): 133–141. (in Russ.)]
- Khan T., Sinkevicius K.W., Vong S., Avakian A., Leavitt M.C., Malanson H. et al. ENPP1 enzyme replacement therapy improves blood pressure and cardiovascular function in a mouse model of generalized arterial calcification of infancy. *Dis Model Mech* 2018; 8: 11(10): dmm035691. DOI: 10.1242/dmm.035691
- Cheng Z., O'Brien K., Howe J., Sullivan C., Schrier D., Lynch A. et al. INZ-701 Prevents Ectopic Tissue Calcification and Restores Bone Architecture and Growth in ENPP1-Deficient Mice. *J Bone Miner Res* 2021; 36(8): 1594–1604. DOI: 10.1002/jbmr.4315
- Kawai K., Sato Y., Kawakami R., Sakamoto A., Cornelissen A., Mori M. et al. Generalized Arterial Calcification of Infancy (GACI): Optimizing Care with a Multidisciplinary Approach. *J Multidiscip Healthc* 2022; 1(15): 1261–1276. DOI: 10.2147/JMDH.S251861

Поступила: 27.03.24

Received on: 2024.03.27

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

# Патогенетические аспекты развития расстройств аутистического спектра

В.П. Ступак<sup>1</sup>, Е.С. Кешишян<sup>2</sup>, С.В. Гарина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>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;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

## Pathogenetic aspects of the development of autism spectrum disorders

V.P. Stupak<sup>1</sup>, E.S. Keshishyan<sup>2</sup>, S.V. Garina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

В настоящее время отмечается рост числа пациентов с диагнозом «расстройства аутистического спектра» в силу широкой трактовки критериев для постановки этого диагноза и реальным увеличением количества детей с нарушением коммуникативной и поведенческой функций. Встречаются разные по своей причине, но клинически схожие состояния, которые относят в данную группу. Однако различие в патогенетических причинах может потребовать разных подходов в лечении — подборе фармакологических и педагогических методов терапии и реабилитации этих клинических состояний.

В настоящей статье обсуждены возможные причины развития комплекса расстройств аутистического спектра идиопатического (аутохтонного, первичного) характера, т.е. в отсутствие указаний на то, что у ребенка имеются состояния или заболевания, которые могут приводить к этому симптомокомплексу (синдромальные расстройства аутистического спектра): перинатальные нарушения, микроаномалии структур мозга, вялотекущие инфекции (например, цитомегаловирусная инфекция с вялотекущим энцефалитом), аутоиммунное поражение мозга, хромосомные и генетические заболевания. При обсуждении расстройств аутистического спектра или аутизма без указанных состояний предполагают также генетическую модель, но с включением большого числа генов-кандидатов, без указания четкого вклада каждого гена в патогенность.

Многочисленные исследования показывают, что механизм этих нарушений при аутохтонном заболевании связан с нарушением синаптической передачи, изменением онтогенеза нервной системы в условиях комбинаций генетических нарушений, а также возникающими вследствие этого механизмами аутовоспалительных изменений в структурах центральной нервной системы. Изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, воспаление и нарушение работы глимфатической системы также рассматриваются как вероятные механизмы патофизиологии расстройств аутистического спектра. Возникающие в результате нарушения синаптогенеза, дифференцировки и нейрогенеза, эксайтотоксичность нейротрансмиттеров и их метаболитов достоверно вносят вклад в формирование и поддержание данного процесса.

**Ключевые слова:** дети, расстройства аутистического спектра, нарушение синаптической передачи, глимфатическая система.

**Для цитирования:** Ступак В.П., Кешишян Е.С., Гарина С.В. Патогенетические аспекты развития расстройств аутистического спектра. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-37-44

There is currently an increase in the number of patients diagnosed with autism spectrum disorders due to the broad interpretation of the criteria for this diagnosis and an actual increase in the number of children with impaired communication and behavioral functions. There are different in their cause, but clinically similar conditions that are attributed to this group. However, the difference in pathogenetic causes may require different approaches to treatment — selection of pharmacological and pedagogical methods of therapy and rehabilitation of these clinical conditions.

In this article, we plan to discuss possible causes of idiopathic (primary) autism spectrum disorders complex, i.e., when there is no indication that the child has conditions or diseases that may lead to the autism spectrum disorders symptom complex (syndromal autism): perinatal disorders, microanomalies of brain structures, sluggish infections (e.g., CMV infection with smoldering encephalitis), and autoimmune brain damage, chromosomal and genetic diseases with an identified gene with pathogenic significance. When discussing autism spectrum disorders or autism without the above conditions, a genetic model is also assumed, but with the inclusion of a large number of candidate genes, without specifying a clear contribution of each gene to pathogenicity.

Numerous studies show that the mechanism of these disorders in autochthonous disease is related to the disruption of synaptic transmission, changes in the ontogenesis of the nervous system in the context of combinations of genetic disorders, as well as the resulting mechanisms of autoinflammatory changes in the structures of the central nervous system. Changes in the permeability of the hematoencephalic barrier, inflammation and disturbance of the glymphatic system are also considered as probable mechanisms of autism spectrum disorders pathophysiology. As a result of impaired synaptogenesis, differentiation and neurogenesis, the resulting excitotoxicity of neurotransmitters and their metabolites, reliably contribute to the formation of the maintenance of this process.

**Key words:** children, autism spectrum disorders, synaptic transmission disorder, glymphatic system.

**For citation:** Stupak V.P., Keshishyan E.S., Garina S.V. Pathogenetic aspects of the development of autism spectrum disorders. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 37–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-37-44

**Р**асстройство аутистического спектра — спектр неврологических и психологических характеристик, описывающих ряд широко трактуемых нарушений: аномального поведения, затруднений в социальном взаимодействии и коммуникации, а также жестко ограниченных интересов и часто повторяющихся поведенческих актов. Это расстройство развития нервной системы с изменением и нарушением коммуникативных функций, наличием повторяющихся и стереотипных форм поведения, разным по уровню дефицитом интеллектуальных и речевых функций, которое развивается у детей преимущественно до 3 лет.

Отмечается значительная гетерогенность по клинической выраженности симптомов расстройств аутистического спектра и сопутствующей коморбидной соматической и психиатрической патологии. Так, авторы сообщают, что сопутствующий диагноз синдрома дефицита внимания и гиперактивности выявляется в 41–78% случаев, эпилептиформное расстройство и эпилептические изменения на электроэнцефалограмме регистрируются в 5–46% случаев, симптомы обсессивно-компульсивного расстройства испытывают 17–37% молодых людей с расстройствами аутистического спектра [1–3]. При обследовании детей с аутизмом в возрасте от 10 до 14 лет обнаружено, что примерно 41,9% отвечали критериям для постановки как минимум одного тревожного расстройства. Распространенность тиковых симптомов у лиц с расстройствами аутистического спектра (18,4%) была выше, чем в общей популяции (0,77–2,99%) [4]. Почти у 50% (взвешенный показатель 46,5%) детей с расстройствами аутистического спектра был по крайней мере один из симптомов функционального или регуляторного нарушения желудочно-кишечного тракта (запоры, синдром раздраженного кишечника и т.д.) по сравнению с 21,8% у детей с типичным развитием и 29,2% детей с особыми образовательными потребностями [5].

Отмечается высокая частота проблем со сном при расстройствах аутистического спектра. Поведенческие бессонницы детского возраста служат наиболее распространенными внешними причинами

бессонницы у детей, в том числе с синдромом комплексом аутизма [6]. Среди детей с расстройствами аутистического спектра наибольшей распространенностью проблем со сном были сопротивление отходу ко сну (25,6%), беспокойство во сне (22,7%), задержка начала сна (17,9%) и дневная сонливость (14,7%) [7]. Кроме того, у детей с расстройствами аутистического спектра обнаружены более высокие показатели парасомний по сравнению с типичными контрольными группами, включая аномальную частоту мышечных подергиваний, мышечную активность во время быстрого сна, наблюдаемые во время полисомнографии [8]. Однако имеющиеся данные свидетельствуют, что наличие и выраженность симптомов нарушения сна не коррелируют с тяжестью нарушений поведения, уровнем когнитивного развития и коморбидными расстройствами (синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожное расстройство, депрессии и т.д.) [9].

### Эпидемиология расстройств аутистического спектра

В последнее время значительно увеличивается частота нарушений коммуникации и поведения у детей, что, возможно, связано с широкой трактовкой критериев расстройств аутистического спектра. Вероятнее, правомочно выделять синдромокомплекс расстройств спектра аутизма в 3–7 лет, который объединяет схожие клинические черты при различных нозологических единицах: аутохтонный аутизм, синдромальные формы аутизма, нарушения коммуникации и поведения при темповых задержках психоречевого развития и экзогенных причинах. Обсуждая вопрос о значительном росте, мы не можем подтвердить его статистически, что также связано с широтой трактовки критериев диагноза. В настоящее время статистическая оценка связана с рубриками F84, что не отражает наличие иных форм синдромокомплекса.

Распространенность расстройств аутистического спектра в Европе варьирует от около 1 случая на 1000 человек [10, 11]. Данные по расстройствам аутистического спектра в России до настоящего времени систематизированы недостаточно, и известные показатели отличаются от истинной картины. Так, по данным педагогических структур, 7500 детей проходят специфическое обучение с установленным диагнозом расстройства аутистического спектра на 2015 г., это примерно 2,4 случая на 1000 человек (0,024%), что, скорее всего, не соответствует истинной картине. Понятно, что педагогические структуры переносят диагноз от структур здравоохранения. Однако достоверных данных по министерству здравоохранения не приводится либо они разрознены и не могут отражать эпидемиологию в РФ. Отмечается выраженная гендерная диспропорция по аутохтонному аутизму: на 1 девочку с расстройством аути-

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Ступак Валентин Павлович — врач невролог общеклинического отделения, врач функциональной диагностики общеклинического отделения Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, врач-психиатр, ORCID: 0009–0006–3852–0804 e-mail: stupakvp.neuro@yandex.ru

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтишева; главный педиатр АО «Ильинская больница», ORCID: 0000–0001–6268–7782 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Гарина Светлана Васильевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ORCID: 0000–0003–0673–7778 430031 Республика Мордовия, Саранск, ул. Сушинского, д. 20–13

стического спектра приходится 4 мальчика [10, 11]. Имеющиеся данные свидетельствуют именно о детях с аутизмом, но не о детях с синдромокомплексом расстройств аутистического спектра.

С учетом широких критериев постановки диагноза, неоднородностью причин, приводящих к синдромокомплексу расстройств аутистического спектра, а также гетерогенностью клинической картины интерес к данной теме повышен. Рост числа таких детей увеличивает показатель инвалидности с детства, экономические затраты на социализацию детей и ставят новые проблемы перед здравоохранением, которые выражаются в увеличении числа специалистов, включенных в этапы лечения, абилитации и дальнейшей педагогической подготовкой данных детей.

### Этиологические факторы расстройств аутистического спектра

Синдромокомплекс расстройств аутистического спектра имеет множественные причины, в числе которых генетические, перинатальные, интранатальные, экзогенные. При анализе этиологии важно определить, что сам феномен расстройств аутистического спектра неспецифичен и отражает диссоциацию в развитии ребенка. По мнению авторов, правомочно выделять первичный аутизм (аутохтонный) в результате описанных ниже механизмов, синдромальные формы аутизма, входящие в структуру генетического нарушения (синдром ломкой хромосомы X, синдром Ангельмана, синдром Ретта и т.д.), а также общие проявления синдромокомплекса расстройств аутистического спектра при экзогенных причинах (вялотекущий энцефалит, перинатальные поражения ЦНС и т.д.). Так или иначе, во всех случаях ядро описываемого синдромокомплекса составляют поведенческие, когнитивные и коммуникативные нарушения, однако конечный диагноз, подходы к терапии и реабилитации и прогноз будут разные.

В настоящее время выделены гены, нарушение в которых однозначно связывают с развитием **синдромальных** форм аутизма: *FMR1* (синдром ломкой хромосомы X), *MECP2* (синдром Ретта), *UBE3A* (синдром Ангельмана), *TSC1* и *TSC2* (туберозный склероз), *P TEN* (синдром Каудена) [12, 13]. Среди всех детей с расстройствами аутистического спектра синдромальные формы отмечаются у 3–5%. По мнению авторов, неправомерно выделять из генетического синдрома отдельный симптомокомплекс, так как нарушение онтогенеза в данном случае имеет четко детерминированные причины и в большинстве ситуаций определяет дальнейший прогноз.

Существует большая группа генов, ассоциированных с нарушением онтогенеза при развитии первичного аутизма: группа *FOXP*, *SHANK2*, *GABRB1*, *GRIN2b*, *MET* и т.д. Кроме того, выделяют большую группу редких генов и функциональных генов, отчеты по которым показывают их участие

в патогенезе, но сила и вклад недостаточно определены. Чаще всего затрагиваются гены, регулирующие процессы транскрипции при развитии нервной системы (*FOXP1*, *DPP6*), белки, участвующие в процессах синаптической передачи (*SHANK2*, *DLGAP2*, *PARK2*, *UBE3A*, *RFWD2*, *FBXO40*), а также дифференцировке нейронов (*CNTN4*, *NRXN1*, *CDH13*, *CTNND1*) [12, 13].

В своих работах Н. Wei и соавт. [14] делают вывод о нарушении развития и организации функций центральной нервной системы, что носит разрушительный характер, особенно на ранних стадиях онтогенеза нервной системы, приводит к нарушению синаптической организации, работы каскада регулирующих белков и изменению функции возбуждения и торможения в ЦНС. Возникающие изменения нередко сопровождаются и сопутствующими иммунологическими нарушениями в форме повышения уровня глутамата и эксайтотоксичности, изменения уровня IL-6 в ЦНС, а также нарушениями работы астроцитарного комплекса — глимфатической системы, способствующей нормальному клиренсу питательных и токсичных веществ в ЦНС. В структуре механизмов, запускающих такие процессы — ответ на макромолекулы клеточного повреждения (DAMPs), например митохондриальные ДНК, выделяющиеся во внеклеточное пространство в очаге иммунного воспаления и оказывающие нейротоксическое действие, которые могут приводить к поведенческим изменениям [14]. Таким образом, вырабатывается тесная связь между группой коморбидных расстройств: эпилепсией, расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

### Нарушение синаптической передачи, пластичности и формирование дисбаланса возбуждения/торможения в структурах ЦНС

Современные генетические исследования при аутизме выявили гены, участвующие в формировании синапсов, синаптической передачи и пластичности. Наиболее изучен путь гиперэкспрессии глутамата и изменения механизмов пластичности и синаптической передачи. К генам, регулирующим этот процесс, относят *SCN4A*, *HANK2*, *DLGAP2*, *CACNA2D4*, *CTNND1*, кадгерин (*CNTN5*, *CNTN6*); к белкам — *PARK2*, *UBE3A*, *RFWD2*, *DSH*, *DACT1*, p120ctn (p120-catenin); молекулы клеточной адгезии — p120ctn *CNTN5*, *CNTN6* [13, 15, 16]. Мутации перечисленных генов часто ассоциированы с рядом генетических синдромов, обуславливающих системное нарушение процессов развития и регуляции функций ЦНС в детском возрасте (синдромы Ретта, Ангельмана и др.).

Избыточный глутамат, накапливаясь в синаптической щели, активирует ионотропные — AMPA ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты), метаботропные — NMDA (N-метил-D-аспартат) и каинантные

глутаматные рецепторы на постсинаптической мембране. Формирующееся длительное потенцирование (long-term potentiation) вызывает последующую депрессию (long-term depression) и ослабление синаптической передачи [16, 17]. Активацию глутаматных NMDA-рецепторов, синаптическую передачу и миелинизацию волокон также стимулирует мозговой нейротрофический фактор BDNF (brain-derived neurotrophic factor) посредством комплекса тирозинкиназного рецептора В (TrkB). Мозговой нейротрофический фактор отвечает за процессы поддержания новых нейронов и дифференцировки синапсов, а также участвует в процессах долговременной памяти [16–18].

Развитие ГАМКергических нейронов регулирует фактор роста нервов (NGF) через связь с комплексом тирозинкиназного рецептора А (TrkA), который, как и комплекс тирозинкиназного рецептора В и мозговой нейротрофический фактор, связан с рецептором фактора роста нервов (p75 или NGFR) — низкоаффинным рецептором нейротрофинов [16–18]. При сохраняющемся длительном дисбалансе возбуждения/торможения отмечается изменение уровня нейротрофинов и формируются морфофункциональные изменения на постсинаптических пластинках (постсинаптическое уплотнение — PSD), в данном случае связанных с известными белками SHANK2 и SynGAP [12, 13, 16].

С учетом схожих процессов можно представить сходство клинической картины аутохтонного и синдромального аутизма. Например, при синдроме хрупкой хромосомы X делеция q11.1–11.2 в хромосоме X, содержащая ген *ARHGEF9*, приводит к нарушению кодировки белка колибистина. Этот протеин участвует в группировке глицина и ГАМК-рецепторов вместе с белком геферином на постсинаптических мембранах тормозных синапсов, что ингибирует передачу их медиатора [12]. В итоге это приводит к формированию ядерных симптомов расстройства аутистического спектра [13, 15].

#### Возможное влияние глимфатического матрикса

Глимфатическая система представляет собой уникальный путь, который использует концевые каналы аквапорина-4 (AQP4) в периваскулярных астроцитах. Предполагается, что глиальная ткань регулирует приток спинномозговой жидкости в периваскулярное пространство, обеспечивая питательными веществами и удаляя продукты метаболизма из паренхимы мозга. Так как работа глимфатических механизмов происходит в основном во время сна, указанные изменения актуальны при настойчивых жалобах на изменение качества сна у детей с расстройствами аутистического спектра. Имеются данные, что проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается на фоне дегенеративно-дистрофических и нейровоспалительных процессов, что в некоторой

степени связывает их и патофизиологию расстройств аутистического спектра [19].

Ряд авторов подтверждают влияние сна на функцию глимфатической системы [19–21]. Во время периодов сна расширение периваскулярных пространств и усиленный приток ликвора помогают удалять нейротоксичные продукты метаболизма, образующиеся во время бодрствования, а также играют роль в выведении этих продуктов и доставке важнейших питательных веществ в мозг, что актуально у детей с расстройствами аутистического спектра в связи с высокой частотой жалоб на нарушение сна [21–26].

L. Xie и соавт. в 2013 г. [22] первые представили прямые доказательства того, что выведение продуктов, содержащихся в интерстициальной ткани, увеличивается в состоянии покоя, в основном во время медленного сна. Изменения эффективности обмена в периваскулярном пространстве в бодрствующем и спящем мозге вызваны расширением и сокращением внеклеточного пространства, которое увеличивается примерно на 60% во время сна, способствуя лучшей очистке от продуктов метаболизма в интерстициальных тканях.

Глимфатическая дисфункция, характеризующаяся нарушением выведения продуктов обмена, — характерное явление естественного старения мозга, а также широкого сегмента нейродегенеративных и воспалительных заболеваний ЦНС: болезней накопления (Альцгеймера, Паркинсона), рассеянного склероза, черепно-мозговых травм, ишемического и геморрагического инсультов [24, 27, 28]. Нейровоспаление снижает эффективность работы глимфатической системы. Неадекватная экспрессия дефензинов (дефенсины — пептиды, часть иммунного ответа) приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и накоплению тау-белков и амилоида [26, 27]. Именно нарушение целостности гематоэнцефалического барьера ранее рассматривалось как причина повышения уровня большинства биомаркеров в крови. Однако после уточнения функции и строения глимфатической системы стало ясно, что часть веществ, в том числе протеин S100 $\beta$ , нейронспецифическая енолаза (NSE) и др., поступают в кровь через глимфатический дренаж [27–29].

#### Эксайтотоксичность, связанных с избытком глутамата

Избыток вненейронного глутамата может нарушать паттерны миграции нейронов, дифференцировки и синаптического развития, приводя к различной степени аномалиям архитектуры мозга и, следовательно, к различной степени выраженности аутистических особенностей [14, 16, 17].

Аутоотоксическое, неспецифическое иммунное разрушение нейронов, нейритов и синаптических связей описано P.L. McGeer и соавт. [30]. В этом процессе либо системные (цитокины), либо местные

(бета-амилоид) иммунные факторы могут активировать иммунную систему мозга посредством активации астроцитов и микроглии. В обоих случаях в мозге повышаются уровни цитокинов, активных форм кислорода и азота, клеточных иммунных компонентов, эксайтотоксинов и арахидоновой кислоты, что приводит к дисфункции мозга [31].

Дисфункция ГАМКергической сигнализации на ранних стадиях развития приводит к выраженному дисбалансу возбуждения и торможения в нейронных цепях, состоянию, которое может объяснять некоторые поведенческие нарушения, наблюдаемые у пациентов с аутизмом. Зарегистрированное снижение уровня IL-6 и TNF- $\alpha$  в плазме пациентов с аутизмом, по сравнению с контрольной группой здоровых участников, могло быть следствием раннего повышения уровня этих цитокинов в плазме с последующим поступлением обоих в мозг через гематоэнцефалический барьер [14].

Глутамат реализует свое действие посредством метаботропных (mGlu) и ионотропных (iGlu) глутаматных рецепторов. Они локализованы в клеточных мембранах нейронов и глии. В соответствии с их дифференциальным сродством к различным агонистам выделяют N-метил-D-аспартат (NMDA), каинат (КА) и аминокислоту 3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA) [15, 17]. Метаботропные рецепторы связаны с G-белком и могут быть разделены на группы: группу I (mGluR1 и mGluR5), группу II (mGluR2 и mGluR3) и группу III (mGluR4 и mGluR6–8) в соответствии с их первичной последовательностью и фармакологическими агонистами [32]. Повышенная вероятность развития эпилепсии у пациентов с аутизмом предполагает усиленную глутаматергическую сигнализацию с положительной корреляцией между уровнями глутамата в плазме и тяжестью аутизма и повышенной экспрессией мРНК, кодирующих рецептор AMPA-1 в мозжечке пациентов с аутизмом [17, 33].

Хотя повышение уровня IL-6 часто встречается при аутизме, точный механизм, с помощью которого повышение уровня IL-6 может способствовать патогенезу этого расстройства, остается неопределенным. Связь между IL-6 и низким соотношением глутамат/ГАМК, наблюдаемая в отчетах, может помочь прояснить этот механизм. Во-первых, ключевая роль ингибирующего/возбуждающего дисбаланса при аутизме подтверждается тем, что от 10 до 30% пациентов с аутизмом страдают эпилепсией [2, 16, 33]. Эта гипотеза синаптической аномалии была дополнительно подтверждена идентификацией мутаций, влияющих на молекулы адгезии синаптических клеток, а также на синаптические белки у аутичных субъектов [12–14, 33–36]. Во-вторых, обнаружено, что повышение уровня IL-6 стимулирует образование возбуждающих синапсов и ухудшает развитие тормозных синапсов [36]. В-третьих, у мышей с повышенным содер-

жением IL-6 в мозге проявляются многие аутистические особенности, включая нарушения когнитивных способностей, дефицит в обучении, аномальные черты тревожности и привыкания, а также снижение социальных взаимодействий [18, 36].

### **Роль нейрометаболических и белковых маркеров при расстройствах аутистического спектра**

*Кальцийсвязывающий белок (S100B)* — классический маркер активированных астроцитов. Уровни S100B в периферической крови были предложены в качестве биомаркера нервно-психических и неврологических расстройств. Хотя знания об окончательных биофизиологических функциях S100B неполные, продемонстрировано, что S100B может способствовать внутри- и внеклеточному гомеостазу кальция, выживанию и пролиферации клеток и другим ферментативным биопроцессам. С одной стороны, повышенные уровни циркулирующего S100B были связаны с риском развития шизофрении, биполярных расстройств, большого депрессивного расстройства, расстройств аутистического спектра и болезни Альцгеймера [37, 38]. Однако другие авторы также сообщили о результатах в противоположном направлении или о нулевых ассоциациях. Поскольку было показано, что уровни S100B повышаются с возрастом и изменяются при приеме определенных лекарственных препаратов, различия у исследуемых субъектов могут частично лежать в основе противоречивых результатов [39, 40]. В настоящее время неизвестно, являются ли изменения уровня S100B в крови причинами или следствиями этих нарушений.

Кальцийсвязывающий белок (S100B) обычно отмечается как маркер повреждения нейронов и дисфункции гематоэнцефалического барьера. Белок в основном содержится в шванновских клетках и глиальных клетках ЦНС, а также играет важную роль в выживании нейронов, дифференцировке, апоптозе, пролиферации астроцитов и регуляции нейровоспаления [40]. В ходе метаанализа исследований с участием детей с расстройством аутистического спектра, а также матерей детей с аутизмом большинство исследований показали повышенный уровень S100B в сыворотке крови и на этом основании был сделан вывод, что расстройства аутистического спектра коррелируют с повышенным уровнем S100B [40, 41].

Механизмы повышения уровня S100B при расстройствах аутистического спектра не совсем ясны, но было предложено несколько вариантов. Во-первых, аутоиммунитет может быть вовлечен в развитие расстройств аутистического спектра. У лиц с расстройствами аутистического спектра были обнаружены аутоантитела, специфичные для мозга. Аутоантитела могут связываться с антигенами ткани головного мозга, проходя через гематоэнцефалический барьер, образуя иммунные комплексы и при-

вода к повреждению нейронов. Повышенные уровни S100B могут указывать на повреждение нейронов при расстройствах аутистического спектра [38, 39, 41]. Во-вторых, нейровоспаление было обнаружено в головном мозге людей с расстройствами аутистического спектра [16, 17, 33, 42]. Сообщалось, что S100B может модулировать секрецию цитокинов, а также может модулироваться провоспалительными цитокинами [42, 43].

*Нейронспецифическая енолаза (NSE)* представляет собой димерный цитоплазматический изофермент. Это одна из нескольких енолаз; обнаруживается в основном в нейрональных и нейроэндокринных тканях, но также в эритроцитах. Высокие концентрации NSE обнаружены в образцах сыворотки крови при гемолизе из-за его содержания в эритроцитах. NSE — внутриклеточный изофермент и высвобождается после апоптоза, первичным патологическим событием является апоптоз нейронов, а вторичным — выработка антител против высвобожденного NSE, что также может объяснить, почему у большинства детей повышен уровень NSE [44, 45].

Разрушение нейронов при расстройствах аутистического спектра носит очаговый, а не глобальный характер, как показано результатами многочисленных анатомо-патологических и генетических исследований, и весьма вероятно, что это определенные участки ЦНС ребенка с расстройствами аутистического спектра (например, префронтальная кора, перивентрикулярные области), вовлеченные в нейрогенез [36, 39, 43, 46].

В то же время данные посмертных исследований свидетельствуют, что примерно в 60% случаев расстройств аутистического спектра наблюдается увеличение синапсов (из-за чрезмерного формирования и/или отсутствия «обрезки» синапсов) и количества нейронов, что в большинстве случаев приводит к нарушению функции сетей; в исключительных случаях этим зональным избытком нейронов могут быть объяснены редкие и очень специализированные способности детей, у которых ранее был диагностирован синдром Аспергера [36].

*Цитокины IL-6 и IFN- $\gamma$*  служат важнейшими диагностическими маркерами для оценки наличия или тяжести множественных патологических состояний, и у пациентов с расстройствами аутистического спектра наблюдался высокий уровень указанных маркеров в плазме крови [34, 36, 40]. В совокупности активация иммунных клеток и последующая коммуникация между цитокинами, такими как IL-6 и IFN- $\gamma$ , играют важную роль в модуляции системной и центральной иммунной активности [47, 48].

Ранние сообщения предполагали сильную связь с высокими уровнями IL-6 и IFN- $\gamma$  у пациенток с диагнозом расстройства аутистического спектра [45]. Важно отметить, что в контексте аутизма было отдельно показано, что IL-6 и IFN- $\gamma$  регулируют ряд

процессов развития нервной системы, включая дифференцировку нервных стволовых клеток, рост, пролиферацию, передачу сигналов и активность и оба служат важными медиаторами нейровоспаления посредством регуляции активации резидентной микроглии, астроцитов, макрофагов и Т-клеток [43, 48].

Хотя основная роль IL-6 заключается в провоспалительной передаче сигналов, он также отвечает за развитие нервной системы и может вызывать активацию других компонентов иммунной регуляции [14, 36, 48]. IL-6 играет важную роль в естественной клеточной пролиферации, миграции и синаптических связях. Уровни IL-6, как правило, снижаются после выведения инфекции из организма, а его экспрессия/уровни в плазме крови указывают на продолжающееся воспаление в тканях [47, 48]. Примечательно, что наивные Т-клетки и Т-клетки памяти, которые дифференцируются в фенотип Th17, в значительной степени благодаря передаче сигналов IL-6 в сочетании с трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и интерлейкином-23 (IL-23), секретируют высокие уровни IL-17 в дополнение к другим цитокинам [49].

Активированные Т-клетки также продуцируют большое количество IFN- $\gamma$ , который обладает различной иммунной активностью в зависимости от типа клеток-мишеней. Необходимо подчеркнуть, что IFN- $\gamma$ , секретируемый Т-лимфоцитами Th1, способствует провоспалительной активации макрофагов, которые, в свою очередь, секретируют провоспалительные цитокины (например, IL-12), запускающие пролиферацию Т-клеток Th1 и способствующие поддержанию дальнейшей продукции IFN- $\gamma$  и IL-6 в иммунных клетках. IFN- $\gamma$  также ответствен за подавление пролиферации Т-клеток Th2, регулирующих ингибирование обратной связи через IL-4 и IL-10, тем самым усиливая и закрепляя провоспалительную сигнализацию [44, 46, 49].

## Заключение

Таким образом, при аутохтонном аутизме имеется многофакторный механизм нарушений, который включает изначальный старт неправильного каскада работы синаптогенеза, последующие изменения механизмов пластичности и контроля возбуждения/торможения в структурах ЦНС и развития нейровоспалительных изменений с нарушением работы астроцитарного комплекса. С учетом многих переменных и неоднородности представленных нарушений возникает очевидная разнородность в когорте аутистических расстройств по причинам (аутохтонные, синдромальные и экзогенные формы), клиническим проявлениям и вероятным исходам. С учетом ограниченных данных требуются дальнейшие исследования тонких механизмов, затронутых в патогенезе расстройств аутистического спектра, с целью обнаружения фармакологических точек воздействия на раннем этапе дезинтеграции работы ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Belardinelli C., Raza M., Taneli T.* Comorbid Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Autism Spectrum Disorders. *J Child Dev Disord* 2016; 2: 11. DOI: 10.4172/2472-1786.100019
2. *Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н.* Эпилепсия и расстройства аутистического спектра у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(5-2): 80-85. [*Belousova E.D., Zavadenko N.N.* Epilepsy and autism spectrum disorders in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 118(5-2): 80-85. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20181185280
3. *Guastello A.D., Lieneman C., Bailey B., Munson M., Barthe-Herrera M., Higham M. et al.* Case report: Co-occurring autism spectrum disorder (Level One) and obsessive-compulsive disorder in a gender-diverse adolescent. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1072645. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1072645
4. *Kim Y.R., Song D.Y., Bong G., Han J.H., Kim J.H., Yoo H.J.* Clinical characteristics of comorbid tic disorders in autism spectrum disorder: exploratory analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2023; 17(1): 71. DOI: 10.1186/s13034-023-00625-8
5. *Chandler S., Carcani-Rathwell I., Charman T., Pickles A., Loucas T., Meldrum D. et al.* Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2013; 43(12): 2737-2747. DOI: 10.1007/s10803-013-1768-0
6. *Goetting M.G., Reijonen J.* Pediatric insomnia: a behavioral approach. *Prim Care* 2007; 34(2): 427-435. DOI: 10.1016/j.pop.2007.04.005
7. *Chen H., Yang T., Chen J., Chen L., Dai Y., Zhang J. et al.* Sleep problems in children with autism spectrum disorder: a multicenter survey. *BMC Psychiatry* 2021; 21(1): 406. DOI: 10.1186/s12888-021-03405-w
8. *Boutros N.N., Lajiness-O'Neill R., Zillgitt A., Richard A.E., Bowyer S.M.* EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatr Electrophysiol* 2015; 1: 3. DOI: 10.1186/s40810-014-0001-5
9. *Cohen S., Conduit R., Lockley S.W., Rajaratnam S.M., Cornish K.M.* The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodevelop Disord* 2014; 6: 44. DOI: 10.1186/1866-1955-6-44
10. *Idring S., Rai D., Dal H., Dalman C., Sturm H., Zander E. et al.* Autism Spectrum Disorders in the Stockholm Youth Cohort: Design, Prevalence and Validity. *PLoS One* 2012; 7(7): e41280. DOI: 10.1371/journal.pone.0041280
11. The SPARK Consortium. SPARK: A US Cohort of 50,000 Families to Accelerate Autism Research. *Neuroview* 2018; 97: 488-493. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.01.015
12. *Cohen S., Conduit R., Lockley S.W., Rajaratnam S.M., Cornish K.M. et al.* The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodevelop Disord* 2014; 6: 44. DOI: 10.1186/1866-1955-6-44
13. *Бобылова М.Ю., Печатникова Н.Л.* Генетика аутизма (Обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии 2013; 8(3): 31-45. [*Bobylova M.Yu., Pechatnikova N.L.* Genetics of Autistic Disorder (Foreign Literature Review). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* 2013; 8(3): 31-45. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-3-31-45
14. *Wei H., Zou H., Sheikh A.M., Malik M., Dobkin C., Brown W.T., Li X.* IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 52. DOI: 10.1186/1742-2094-8-52
15. *Mercati O., Huguet G., Danckaert A., André-Leroux G.* CNTN6 mutations are risk factors for abnormal auditory sensory perception in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry* 2017; 22(4): 625-633. DOI: 10.1038/mp.2016.61
16. *Чернов А.Н.* Патогенетические механизмы развития аутизма у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(3): 97-108. [*Chernov A.N.* Pathophysiological mechanisms of autism in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120(3): 97-108. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202012003197
17. *El-Ansary A., Al-Ayadhi L.* GABAergic/glutamatergic imbalance relative to excessive neuroinflammation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 189. DOI: 10.1186/s12974-014-0189-0
18. *Li Q., Chen C.F., Wang D.Y., Lü Y.T., Huan Y., Fang S.X. et al.* Changes in growth factor levels in the cerebrospinal fluid of autism patients after transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Genet Mol Res* 2016; 15(2). DOI: 10.4238/gmr.15027526
19. *Nedergaard M., Goldman S.A.* Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science* 2020; 370(6512): 50-56. DOI: 10.1126/science.abb8739
20. *Chen H., Yang T., Chen J., Chen L., Dai Y., Zhang J. et al.* Sleep problems in children with autism spectrum disorder: a multicenter survey. *BMC Psychiatry* 2021; 21(1): 406. DOI: 10.1186/s12888-021-03405-w
21. *Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M.* The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res* 2015; 40(12): 2583-2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6
22. *Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M.J., Liao Y., Thiagarajan M. et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013; 342(6156): 373-377. DOI: 10.1126/science.1241224
23. *Reddy O.C., Van der Werf Y.D.* The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci* 2020; 10(11): 868. DOI: 10.3390/brainsci10110868
24. *Hablitz L.M., Nedergaard M.* The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. *J Neurosci* 2021; 41(37): 7698-7711. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021
25. *Kress B.T., Iliff J.J., Xia M., Wang M., Wei H.S., Zeppenfeld D. et al.* Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 845-861. DOI: 10.1002/ana.24271
26. *Wang M., Ding F., Deng S., Guo X., Wang W., Iliff J.J. et al.* Focal Solute Trapping and Global Glymphatic Pathway Impairment in a Murine Model of Multiple Microinfarcts. *J Neurosci* 2017; 37(11): 2870-2877. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2112-16.2017
27. *Erickson M.A., Hartvigson P.E., Morofuji Y., Owen J.B., Butterfield D.A., Banks W.A.* Lipopolysaccharide impairs amyloid  $\beta$  efflux from brain: altered vascular sequestration, cerebrospinal fluid reabsorption, peripheral clearance and transporter function at the blood-brain barrier. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 150. DOI: 10.1186/1742-2094-9-150
28. *Verheggen I.C.M., Van Boxtel M.P.J., Verhey F.R.J., Jansen J.F.A., Backes W.H.* Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 90: 26-33. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.028
29. *Plog B.A., Dashnaw M.L., Hitomi E., Peng W., Liao Y., Lou N. et al.* Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci* 2015; 35(2): 518-26. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015
30. *McGeer P.L., McGeer E.G.* Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J Neurovirol* 2002; 8(6): 529-538. DOI: 10.1080/13550280290100969
31. *Патлай Н.И., Сотников Е.Б., Тучина О.П.* Роль микроглиальных цитокинов в модуляции нейрогенеза

- во взрослом мозге. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2020; 5(15): 23. [Pailai N.L., Sotnikov E.B., Tuchina O.P. Role of microglial cytokines in modulating neurogenesis in the adult brain. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2020; 15: 23. (in Russ.)] DOI: 10.17513/mjpf.13062
32. Солнцева Е.И., Rogozin П.Д., Скребитский В.Г. Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 54–64. [Solntseva E.I., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G. Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii* 2019; 13(4): 54–64. (in Russ.)] DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8
  33. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16(1): 61–66. DOI: 10.1007/s00787-006-0563-2
  34. Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005; 57(1): 67–81. DOI: 10.1002/ana.20315
  35. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008; 9(5): 341–55. DOI: 10.1038/nrg2346
  36. Wei H., Zou H., Sheikh A.M., Malik M., Dobkin C., Brown W.T. et al. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 52. DOI: 10.1186/1742-2094-8-52
  37. Mrak R.E., Griffin W.S. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22(6): 915–922. DOI: 10.1016/s0197-4580(01)00293-7
  38. Abboud T., Rohde V., Mielke D. Mini review: Current status and perspective of S100B protein as a biomarker in daily clinical practice for diagnosis and prognosticating of clinical outcome in patients with neurological diseases with focus on acute brain injury. *BMC Neurosci* 2023; 24: 38. DOI: 10.1186/s12868-023-00807-2
  39. Chang Q., Yang H., Wang M., Wei H., Hu F. Role of Microtubule-Associated Protein in Autism Spectrum Disorder. *Neurosci Bull* 2018; 34(6): 1119–1126. DOI: 10.1007/s12264-018-0246-2
  40. Zheng Z., Zheng P., Zou X. Peripheral Blood S100B Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord* 2021; 51(8): 2569–2577.
  41. Голубова Т.Ф., Цукурова Л.А., Корсунская Л.Л., Осипян Р.Р., Власенко С.В., Савчук Е.А. Белок S100B в крови детей с расстройствами аутистического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019; 119(12): 76–83. [Golubova T.F., Tsukurova L.A., Korsunskaya L.L., Osipyann R.R., Vlasenko S.V., Savchuk E.A. S100B protein in the blood of children with autism spectrum disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 2019; 119(12): 76–83. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911912176
  42. Di Sante G., Amadio S., Sampaiolese B., Clementi M.E., Valentini M., Volonté C. et al. The S100B Inhibitor Pentamidine Ameliorates Clinical Score and Neuropathology of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Mouse Model. *Cells* 2020; 9(3): 748. DOI: 10.3390/cells9030748
  43. Ottum P.A., Arellano G., Reyes L.I., Iruretagoyena M., Naves R. Opposing Roles of Interferon-Gamma on Cells of the Central Nervous System in Autoimmune Neuroinflammation. *Front Immunol* 2015; 6: 539. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00539
  44. Никитина Е.А., Новиков В.А. Роль нейронспецифической енолазы в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. *Практическая медицина* 2022; 20: 29–33. [Nikitina E.A., Novikov V.A. Role of neuron-specific enolase in the pathogenesis of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Prakticheskaya meditsina* 2022; (20): 29–33. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-29-33
  45. Heuer L.S., Croen L.A., Jones K.L., Yoshida C.K., Hansen R.L., Yolken R. et al. An Exploratory Examination of Neonatal Cytokines and Chemokines as Predictors of Autism Risk: The Early Markers for Autism Study. *Biol Psychiatry* 2019; 86(4): 255–264. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.037
  46. Tang G., Gudsnuk K., Kuo S.H., Cotrina M.L., Rosoklija G., Sosunov A. et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron* 2014; 83(5): 1131–1143. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.040
  47. Monastero R.N., Pentyala S. Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels. *Int J Inflam* 2017; 2017: 4309485. DOI: 10.1155/2017/4309485
  48. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 6(10): a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
  49. Bae H., Barlow A.T., Young H., Valencia J.C. Interferon  $\gamma$ : An Overview of Its Functions in Health and Disease. In *Encyclopedia of Immunobiology*. Editor Ratcliffe M.J.H. Academic Press: Oxford, 2016; pp. 494–500. DOI: 10.1016/B978-0-12-374279-7.10006-2

Поступила: 22.03.24

Received on: 2024.03.22

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

## Распространенность и факторы риска дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта

М.Е. Аксенова, К.М. Тутельман, Л.Л. Аникальчук

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

## Prevalence and risk factors for dilatation of sinus of Valsalva in boys with X-linked Alport syndrome

M.E. Aksenova, K.M. Tutelman, L.L. Anikalchuk

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

X-сцепленный синдром Альпорта — моногенное мультисистемное заболевание, обусловленное нарушением синтеза  $\alpha 5$ -цепи коллагена IV типа. Считается, что дилатация аорты может быть одним из проявлений синдрома.

Цель исследования. Определить распространенность и факторы риска дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта.

Методы исследования. В одноцентровое ретроспективное исследование вошли 67 мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта (возраст  $10,2 \pm 4,6$  года), группу сравнения составили 20 мальчиков с аномалиями развития органов мочевой системы (возраст  $12,2 \pm 4,8$  года). Всем пациентам проводили общее клинико-лабораторное и эхокардиографическое обследование. Аорту измеряли парастернально на уровне синуса Вальсальвы, ее диаметр более 2 z-критериев по поверхности тела ребенка расценивали как дилатацию синуса Вальсальвы.

Результаты. Дилатацию синуса Вальсальвы имели 10% детей с X-сцепленным синдромом Альпорта и 15% детей группы сравнения ( $p=0,47$ ). Показана ассоциация дилатации синуса Вальсальвы с индексом массы тела ( $p=0,019$ ), дилатацией ( $p=0,01$ ) и гипертрофией левого желудочка ( $p=0,01$ ) у детей с аномалиями развития органов мочевой системы, с низким индексом массы тела ( $p=0,02$ ) и дилатацией левого желудочка ( $p=0,03$ ) в группе детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. Не выявлено связи между диаметром синуса Вальсальвы и уровнем артериального давления, скоростью клубочковой фильтрации, степенью протеинурии и характером мутации в гене COL4A5.

Заключение. Распространенность дилатации синуса Вальсальвы у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта выше, чем в популяции в целом, но не отличается от таковой среди пациентов с хроническими болезнями почек другой этиологии. Факторами риска дилатации синуса Вальсальвы служат низкий индекс массы тела и дилатация левого желудочка. Ограничения исследования: малый объем выборки, превалирование пациентов младшего возраста с хронической болезнью почек I–II стадии и миссенс-мутациями в гене COL4A5.

**Ключевые слова:** мальчики, X-сцепленный синдром Альпорта, COL4A5, сердечно-сосудистые болезни, дилатация корня аорты, синус Вальсальвы.

**Для цитирования:** Аксенова М.Е., Тутельман К.М., Аникальчук Л.Л. Распространенность и факторы риска дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 45–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-45-50

X-linked Alport syndrome is multisystem disease caused by mutation in COL4A5. Aortic dilatation described in X-linked Alport syndrome is considered a specific manifestation of the disease.

**Purpose.** To define prevalence and risk factors for aortic dilatation in boys with X-linked Alport syndrome.

**Methods.** Retrospective cross-section single center study included boys with X-linked Alport syndrome ( $n=67$ , age  $10.2 \pm 4.6$ ), comparison group consisted of boys with congenital urinary tract abnormalities ( $n=20$ , age  $12.2 \pm 4.8$ ). All patients underwent on clinical-laboratory examination and echocardiography. Aorta was measured in the parasternal long-axis view at level of the sinus of Valsalva, aortic dilatation was determined by z-score  $>2$  for BSA.

**Results.** The prevalence of sinus of Valsalva dilatation did not differ between two groups (0.1 vs 0.15;  $p=0.47$ ). The sinus of Valsalva dilatation was associated with body mass index ( $p=0.019$ ), left ventricular diastolic diameter ( $p=0.01$ ) and left ventricular mass ( $p=0.01$ ) in children with congenital urinary tract abnormalities, with body mass index ( $p=0.02$ ) and left ventricular diastolic diameter ( $p=0.03$ ) in boys with Alport syndrome. No statistically significant effect of blood pressure level, proteinuria, eGFR and type of COL4A5 mutation on aortic dilatation has been demonstrated.

**Conclusion.** The prevalence of aortic dilatation in boys with X-linked Alport syndrome is higher than in general population, but comparable to children with congenital urinary tract abnormalities. The body mass index and left ventricular diastolic diameter were associated with aortic dilatation in Alport syndrome males. We did not show the relationship between blood pressure load, proteinuria, eGFR and aortic dilatation. Study limitations: small sample size, prevalence of young patients with chronic kidney diseases stage 1–2 and missense mutations in the COL4A5 gene.

**Key words:** boys, X-linked Alport syndrome, COL4A5, cardiovascular diseases, root of aorta, aortic root dilatation, sinus of Valsalva.

**For citation:** Aksenova M.E., Tutelman K.M., Anikalchuk L.L. Prevalence and risk factors for dilatation of sinus of Valsalva in boys with X-linked Alport syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(3): 45–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-45-50

**Х**-сцепленный синдром Альпорта — моногенное заболевание, связанное с мутациями в гене COL4A5, кодирующем цепь  $\alpha 5$  коллагена IV типа. Основными проявлениями синдрома служат прогрессирующая нефропатия, двусторонняя сенсоневральная тугоухость и заболевания глаз. Учитывая клинические описания развития угрожающих жизни диссекции аорты, разрывов аневризм аорты, артерий головного мозга и коронарных сосудов, расширения аорты у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, а также участие цепи  $\alpha 5$  коллагена IV типа в формировании мембраны гладкомышечных клеток аорты и артерий, многие исследователи рассматривают сосудистые заболевания как одно из проявлений синдрома [1–13].

**Цель исследования:** определить распространенность и факторы риска формирования дилатации корня аорты у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта.

#### Характеристика детей и методы исследования

В одноцентровое пилотное ретроспективное исследование были включены 67 мальчиков с генетически-подтвержденным X-сцепленным синдромом Альпорта в возрасте 5–18 лет (средний возраст  $10,2 \pm 4,6$  года), хронической болезнью почек I–III стадии, не имеющие сопутствующих заболеваний сердца и легких. Группу сравнения составили 20 мальчиков (средний возраст  $12,2 \pm 4,8$  года) с врожденными пороками развития органов мочевой системы, хронической болезнью почек I–III стадии.

Всем детям проводили клиничко-лабораторное обследование: определение уровня физического развития с расчетом индекса массы тела, разовое измерение артериального давления (АД), суточное мониторирование АД с определением средних уровней (выражены в z-критериях) суточного систолического (zСАД), диастолического (zДАД), среднего АД (zСрАД), пульсового АД (zПАД), определение степени протеинурии (протеинурию  $\geq 1000$  мг/м<sup>2</sup>/сут расценивали как нефротического уровня), скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца 2009 г. (рСКФ; норма 90–140 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Критерием

артериальной гипертензии считали уровень АД  $>95\%$  в соответствии с полом, возрастом и ростом пациента. Мутации в гене COL4A5 классифицировали как миссенс и немиссенс. Эхокардиографию проводили по стандартной методике на аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия). Диаметр аорты измеряли на уровне синуса Вальсальвы в В-режиме, у всех пациентов определяли конечный диастолический объем левого желудочка (zКДОЛЖ), фракцию выброса по Симпсону (ФВ, %), массу миокарда левого желудочка (zММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (zИММЛЖ), выраженные в z-критериях, нормированных по площади поверхности тела ребенка (значения  $>2$  z расценивали как увеличение), относительную толщину стенки левого желудочка (ОТЛЖ).

Исследование проводилось в соответствии с нормами Хельсинской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (№13 от 11.02.2023 г). Статистический анализ данных осуществляли в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные выражали в медианных (*Me* [Q1; Q3]) и средних (*M* $\pm$ *m*) значениях; качественные признаки — в абсолютных значениях и долях (*q*). Сравнение независимых групп количественных данных проводили с использованием парного параметрического критерия Стьюдента при нормальном распределении и непараметрического критерия *U* Манна–Уитни–Вилкоксона при распределении признака, отличном от нормального. Для сравнения групп количественных данных использовали параметрический дисперсионный анализ и дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса, качественных данных — с использованием критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Влияния на исход отдельных факторов исследовали с применением одно и многофакторного регрессионного анализа. Критерием статистической значимости различий был принят уровень  $p=0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по клиничко-лабораторным характеристикам, за исключением скорости клубочковой фильтрации, уровень которой был ниже у пациентов группы сравнения (см. таблицу). Дилатация синуса Вальсальвы выявлена у 7 мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта и 3 детей группы сравнения ( $q_1=0,1$  и  $q_2=0,15$  соответственно;  $p=0,47$ ). В отличие от детей с нормальными размерами синуса Вальсальвы пациенты с расширением корня аорты имели более низкий индекс массы тела ( $16,1 \pm 2,1$  и  $19,2 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,019$ ), более высокие zКДОЛЖ ( $0,2$  [–0,1; 1,8] и  $-1,2$  [–2,1; 0,6] соответственно;  $p=0,008$ ), zММЛЖ ( $1,8$  [1,6; 3,2] и  $1,02$  [0,6; 1,6] соответственно;  $p=0,01$ ) и тенденцию к более низ-

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Аксенова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–3699–1884 e-mail: maksyonova@pedklin.ru

Тутельман Константин Моисеевич — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, детский кардиолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0003–4418–0269

Аникальчук Лилия Леонидовна — врач функциональной диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица. Сравнительная характеристика групп пациентов  
Table. Characteristics of patient groups

Параметр	Синдром Альпорта (n=67)	Группа сравнения (n=20)	p
Возраст, годы ( $M\pm m$ )	10,2±4,6	12,2±4,8	0,18
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $M\pm m$ )	18,2±4,3	20,2±5,5	0,16
САД, z (Me [Q1; Q3])	-0,15 [-0,98; 0,49]	-0,12 [-0,49; 0,12]	0,90
ДАД, z (Me [Q1; Q3])	-0,31 [-0,86; 0,44]	0,56 [-0,34; 1,11]	0,19
СрАД, z (Me [Q1; Q3])	-0,09 [-0,81; 0,58]	0,17 [-0,34; 0,61]	0,55
Протеинурия, мг/м <sup>2</sup> (Me [Q1; Q3])	209 [75; 1062]	9 [0; 265]	0,14
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ( $M\pm m$ )	99,27±20,92	73,27±18,81	<0,001
Диаметр СВ, z ( $M\pm m$ )	0,51±0,13	0,46±0,07	0,43
КДЛЖ, z (Me [Q1; Q3])	-0,85 [-2,63; 0,71]	-1,61 [-3,18; 0,4]	0,50
ММЛЖ, z (Me [Q1; Q3])	1,02 [0,69; 3,2]	1,14 [-0,67; 3,18]	0,52
ОТЛЖ ( $M\pm m$ )	0,29±0,04	0,31±0,06	0,12

кой рСКФ (92±25 и 106±20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,06$ ). Возраст (11,3±3,5 и 11,5±3,2 года соответственно;  $p=0,92$ ), уровень zСрАД (-0,43 [-1,3; 0,6] и -0,02 [-1,1; 0,8] соответственно;  $p=0,29$ ), zПАД (-0,23 [-1,2; 0,8] и -0,22 [-0,8; 0,6] соответственно;  $p=0,32$ ), протеинурия (1290 [200; 2730] и 848 [180; 1020] мг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,22$ ), частота артериальной гипертензии (0,05 и 0 соответственно;  $p=0,08$ ), снижения рСКФ (0,28 и 0,29 соответственно;  $p=0,95$ ), протеинурии нефротического уровня (0,23 и 0,43 соответственно;  $p=0,38$ ) были сопоставимы в группе детей с нормальным и увеличенным диаметром синусом Вальсальвы.

Подгруппы пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, имеющих и не имеющих дилатацию синуса Вальсальвы, не различались по возрасту (9,7±4,3 и 10,3±4,6 года соответственно;  $p=0,74$ ), индексу массы тела (17,1±2,1 и 18,3±4,5 кг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,49$ ), zСрАД (-0,01 [-0,05; 0,02] и -0,05 [-0,11; 0,01] соответственно;  $p=0,99$ ), zПАД (-0,33 [-1,1; 0,4] и -0,28 [-0,7; 0,4] соответственно;  $p=0,26$ ), рСКФ (98,1±20,3 и 99,4±21,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,87$ ). У мальчиков с расширением синуса Вальсальвы отмечена более высокая степень протеинурии (1899 [830; 2500] и 579,7 [170; 790] мг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,01$ ), zММЛЖ (4,23 [2,8; 4,6] и 0,91 [-1,2; 1,8] соответственно;  $p=0,008$ ), zКДЛЖ (1,8 [1,5; 2,4] и -1,3 [-1,8; 0,3] соответственно;  $p=0,02$ ) и ИММЛЖ (41,5±8,3 и 32,6±8,6 соответственно;  $p=0,011$ ) по сравнению с пациентами без дилатации синуса Вальсальвы. Не выявлено зависимости диаметра синуса Вальсальвы от характера мутации в гене COL4A5: расширение корня аорты имели 3 из 19 детей с немиссенс-мутациями и 4 из 48 мальчиков с миссенс-мутациями ( $q=0,16$  и  $q=0,08$  соответственно;  $p=0,38$ ). Регрессионный анализ показал, что диаметр синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Аль-

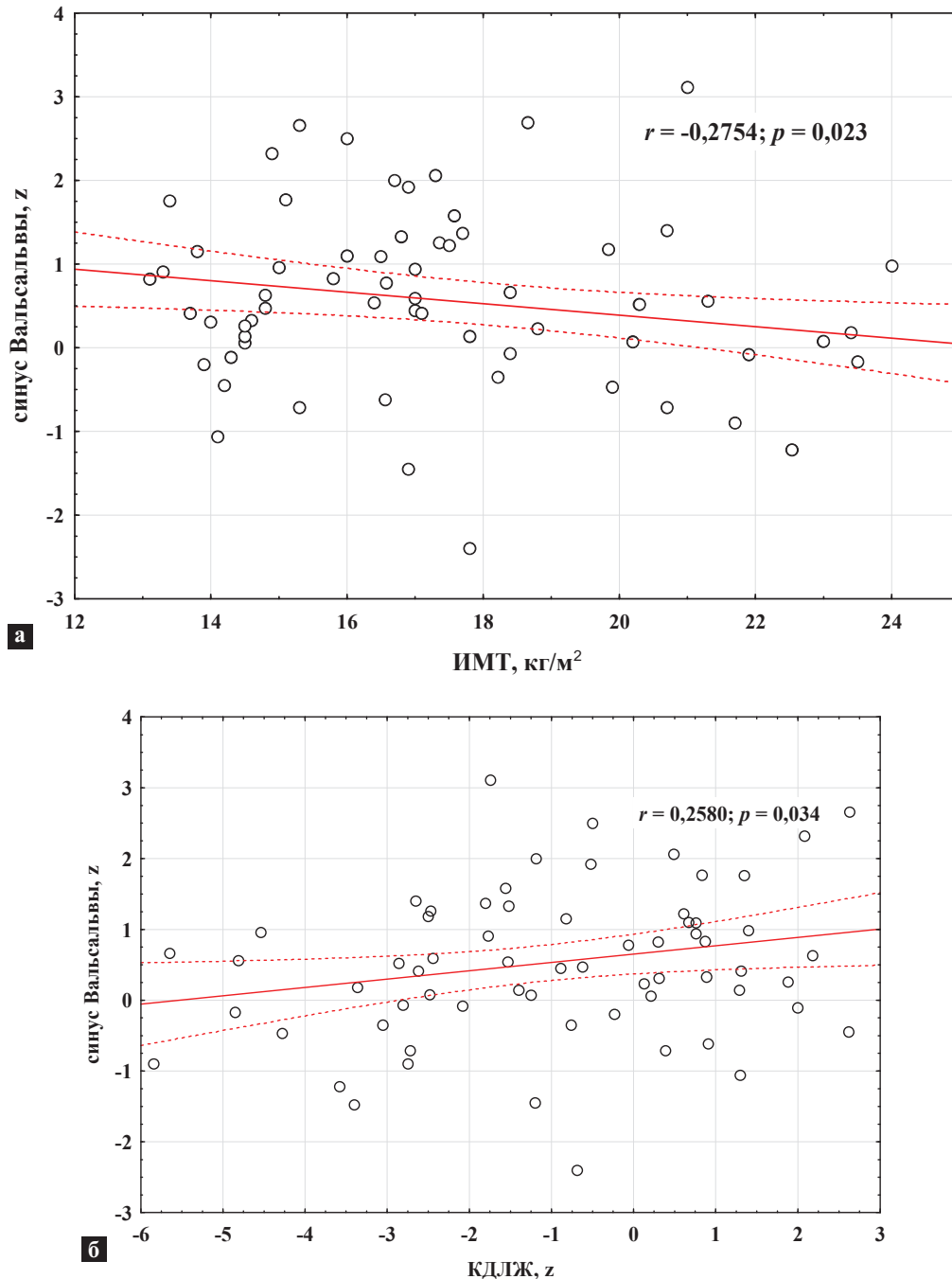
порта коррелирует с индексом массы тела ( $\beta=-0,27$ ;  $p=0,02$ ), zКДЛЖ ( $\beta=0,26$ ;  $p=0,03$ ) (см. рисунок). При многофакторном регрессионном анализе выявлено, что zКДЛЖ ( $\beta=0,25$ ;  $p=0,04$ ) оказывает независимое влияние на дилатацию синуса Вальсальвы у детей основной группы.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у 10% мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта имелась дилатация синуса Вальсальвы; это больше, чем в детской популяции в целом (2,3%) и у детей с артериальной гипертензией (2,8%), но соответствует распространенности расширения аорты у детей с хроническими болезнями почек II–III стадии: 6% из 501 обследованных, 8% у мальчиков [14, 15]. Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая развитие аневризм артерий, у детей и взрослых с хроническими болезнями почек связывают с хроническим воспалением, метаболическими нарушениями, артериальной гипертензией, осложняющими течение заболеваний почек и предрасполагающими к преждевременному старению сосудов [16–19]. В нашем исследовании не продемонстрировано влияния скорости клубочковой фильтрации на диаметр синуса Вальсальвы, что отчасти может быть связано с преобладанием среди обследованных детей с хроническими болезнями почек I–II стадии ( $q=0,97$ ). Уровень артериального давления также не влиял на диаметр синуса Вальсальвы, что, с одной стороны, не противоречит результатам предшествующих исследований, в которых такая ассоциация выявлялась непостоянно, с другой стороны, может объясняться низкой частотой артериальной гипертензии в исследуемой выборке ( $q=0,1$ ) [15–17]. Нами показана ассоциация дилатации синуса Вальсальвы с низким индексом массы тела, увеличением массы и конечного диастолического объема левого желудочка, что полностью согласуется с данными литературы [15–17]. Низкий индекс массы тела как проявление белково-энергети-

ческого дефицита у детей с хроническими болезнями почек рассматривается как фактор риска расширения аорты; механизм увеличения конечного диастолического объема левого желудочка в отсутствие перегрузки давлением и/или аортальной недостаточности неясен [15].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что цепи  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$  коллагена IV типа образуют базальную мембрану гладкомышечных клеток аорты [13]. Морфологическое исследование препа-

ратов аорты у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта выявляет дезорганизацию базальной мембраны с отсутствием/снижением в ней экспрессии цепи  $\alpha 5$  коллагена IV типа, что может доказывать патогенетическое значение мутации в гене *COL4A5* в развитии заболеваний аорты [3, 10]. В то же время генетическое обследование больших когорт пациентов с аортопатиями до настоящего времени не продемонстрировало ассоциации заболеваний аорты с мутациями в гене *COL4A5* [20–22]. По данным базы Human



**Рисунок.** Диаметр синуса Вальсальвы (z-критерий) у мальчиков с X-СА в зависимости от индекса массы тела (ИМТ; а) и конечного диастолического объема левого желудочка (zКДЛЖ, б). Составлено автором.  
**Figure.** Relation of sinus of Valsalva diameter (z-score) in boys with X-linked Alport syndrome with body mass index (а) and left ventricular end-diastolic diameter (б).

phenotype ontology, ген *COL4A5* не входит в 165 генов, ассоциированных с развитием аневризмы аорты [23]. Можно предположить, что заболевания аорты не служат непосредственным проявлением синдрома Альпорта, а обусловлены влиянием других факторов (генетических, ассоциированных с хроническими болезнями почек) или дефект цепи  $\alpha 5$  коллагена IV типа предрасполагает к развитию аортопатий у пациентов группы риска. Отсутствие корреляции между характером мутации *COL4A5*, тяжестью проявлений заболевания почек (степень протеинурии, скорость клубочковой фильтрации) и диаметром синуса Вальсальвы у наших пациентов, а также наличие таких факторов риска, как неконтролируемая артериальная гипертензия при хронической болезни почек II–V стадии ( $n=8$ ), хроническая болезнь почек IV–V стадии ( $n=3$ ), двустворчатый клапан аорты ( $n=1$ ), у 12 из 17 ранее описанных в литературе пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта и аортопатиями свидетельствуют в пользу этой теории [1–11].

Существенное ограничение нашего исследования состоит в молодом возрасте анализируемой выборки: за исключением 3 случаев развития сосудистых осложнений в раннем возрасте (подростки 13 лет с хронической болезнью почек V стадии и 14 лет после травмы, мужчина 25 лет с хронической болезнью почек V стадии) у большинства описанных в литературе пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта

аортопатии манифестировали после 35 лет [1–11]. Для получения более достоверных данных об ассоциации X-сцепленного синдрома Альпорта с заболеваниями аорты необходимо увеличить выборку обследуемых с включением пациентов старшего возраста и хронической болезнью почек III–V стадии.

## Заключение

Таким образом, в ходе исследования было получено, что распространенность дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта соответствует таковой у детей с другими хроническими болезнями почек; дилатация синуса Вальсальвы не зависит от характера мутаций в гене *COL4A5*, тяжести заболевания почек, но коррелирует с индексом массы тела и конечным диастолическим объемом левого желудочка. Для практики это означает, что дети с X-сцепленным синдромом Альпорта, вероятно, не нуждаются в проведении регулярного эхокардиографического скрининга в отсутствие других показаний. Однако результаты нашего исследования не позволяют сделать выводы относительно тактики ведения взрослых пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, имеющих дополнительные факторы риска, обусловленные прогрессированием заболевания почек. Эпидемиологические исследования необходимы для уточнения связи между заболеваниями аорты и X-сцепленным синдромом Альпорта.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vaicys C., Hunt C.D., Heary R.F. Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with Alport's syndrome — a new expression of type IV collagenopathy: case report. *Surg Neurol* 2000; 54(1): 68–72. DOI: 10.1016/S0090–3019(00)00253–6
2. Lyons O.T., St John E.R., Morales J.P., Chan Y.C., Taylor P.R. Ruptured thoracoabdominal aortic aneurysm in a renal transplant patient with Alport's syndrome. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(6): 816–818. DOI: 10.1016/j.avsg.2007.06.004
3. Kashtan C.E., Segal Y., Flinter F., Mankajula D., Gan J-S., Watnick T. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3554–3560. DOI: 10.1093/ndt/gfq271
4. Earl T.J., Khan L., Hagau D., Fernandez A.B. The spectrum of aortic pathology in Alport syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 821–822. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.06.024
5. Díez-del Hoyo F., Sanz-Ruiz R., Díez-Villanueva P., Núñez-García A., Casado-Plasencia A., Angulo-Llanos R. et al. A novel cardiovascular presentation of Alport Syndrome: Spontaneous coronary artery dissection. *Intern J Cardiol*. 2014; 177(3): e133–e4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.065
6. Anuwatworn A., Sethi P., Steffen K., Jonsson O., Petrasko M. Spontaneous Coronary Artery Dissection: A Rare Manifestation of Alport Syndrome. *Case Rep Cardiol* 2017; 2017: 1705927. DOI: 10.1155/2017/1705927
7. Auer J., Lamm G. Multiple Coronary Artery Aneurysms in Alport Syndrome. *J Invasive Cardiol* 2019; 31(12): E392–3. PMID: 31786532
8. Patel J., Abt P., Cheng K., Aurigemma G., Rosenthal L. Type A Dissection in a Patient With Alport Syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13(12): e010701. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.010701
9. Takeda M., Minagawa T., Hiranuma W., Matsuoka T., Shimizu T., Kawamoto S. A Case of Alport Syndrome Associated with Recurrent Stanford Type B Aortic Dissections. *Ann Vasc Dis* 2022; 15(2): 142–145. DOI: 10.3400/avd.cr.22–00010
10. Kamiar A., Alitter Q., Capcha J.M.C., Saad A., Webster K.A., Shehadeh L.A. Ascending aortic aneurysm and histopathology in Alport syndrome: a case report. *BMC Nephrol* 2023; 24(1): 300. DOI: 10.1186/s12882–023–03345–5
11. Nishiori H., Sakata T., Makino S-I., Kawakami M., Matsumiya G. Alport syndrome: A case study of chronic type A aortic dissection. *J Card Surg* 2022; 37(7): 2134–2137. DOI: 10.1111/jocs.16496
12. Грознова О.С., Тоскин Д.И., Шенцева Д.В., Довгань М.И. Дилатация корня аорты у больных с синдромом Альпорта. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(1): 69–73. [Groznova O.S., Toskin D.I., Shentseva D.V., Dovgan M.I. Aortic root dilatation in patients with Alport's syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 69–73. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–69–73
13. Borza D.B., Bondar O., Ninomiya Y., Sado Y., Naito I., Todd P., Hudson B.G. The NC1 domain of collagen IV encodes a novel network composed of the alpha 1, alpha 2, alpha 5, and alpha 6 chains in smooth muscle basement membranes. *J Biol Chem* 2001; 276(30): 28532–28540. DOI: 10.1074/jbc.M103690200
14. Gupta-Malhotra M., Devereux R.B., Dave A., Bell C., Portman R., Milewicz D. Aortic dilatation in children with systemic

- hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(4): 239–245. DOI: 10.1016/j.jash.2014.01.002
15. *Madueme P.C., Ng D.K., Guju L., Longshore L., Moore V., Jefferies L. et al.* Aortic dilatation in children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(6): 1023–1031. DOI: 10.1007/s00467-019-04469-3
  16. *Kaddourah A., Uthup S., Madueme P., O'Rourke M., Hooper D.K., Taylor M.D. et al.* Prevalence and predictors of aortic dilation as a novel cardiovascular complication in children with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2015; 83(5): 262–271. DOI: 10.5414/CN108489
  17. *Quennelle S., Oyaert C., Cailliez M., Garaix F., Tsimaratos M., El Louali F.* Dilatation of the aorta in children with advanced chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(7): 1825–1831. DOI: 10.1007/s00467-020-04887-8
  18. *Matsushita K., Ballew S.H., Wang A.Y.M., Kalyesubula R., Schaeffner E., Agarwal R.* Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18: 696–707. DOI: 10.1038/S41581-022-00616-6
  19. *Matsushita K., Kwak L., Ballew S.H., Grams M.E., Selvin E., Folsom A.R. et al.* Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2018; 279: 107–113. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.043
  20. *De Carlo R., Giannini M., Cassioli G., Kura A., Gori A.M., Marcucci R. et al.* Tracking an Elusive Killer: State of the Art of Molecular-Genetic Knowledge and Laboratory Role in Diagnosis and Risk Stratification of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(8): 1785. DOI: 10.3390/diagnostics12081785
  21. *Papadopoulou E., Bouzarelou D., Tsaousis G., Papathanasiou A., Vogiatzi G., Vlachopoulos C. et al.* Application of next generation sequencing in cardiology: current and future precision medicine implications. *Front Cardiovasc Med* 2023; 23(10): 1202381. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1202381
  22. *Roychowdhury T., Klarin D., Levin M.G., Spin J.M., Rhee Y.H., Deng A. et al.* Genome-wide association meta-analysis identifies risk loci for abdominal aortic aneurysm and highlights PCSK9 as a therapeutic target. *Nat Genet* 2023; 55(11): 1831–1842. DOI: 10.1038/s41588-023-01510-y
  23. Human phenotype ontology: <https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0004942> / Ссылка активна на 14.01.2024.

Поступила: 26.02.24

Received on: 2024.02.26

**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.

# Течение и исходы беременности у женщин с синдромом Альпорта

М.Е. Аксенова, В.В. Длин

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

## Course and outcome of pregnancy in women with Alport syndrome

M.E. Aksenova, V.V. Dlin

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

Беременность у пациенток с хроническими болезнями почек ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов. Цель исследования. Определение особенностей течения, исходов беременности у женщин с синдромом Альпорта.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включены 88 пациенток с генетически подтвержденным синдромом Альпорта. Для анализа использованы данные медицинской документации и опроса, включая информацию о клинических проявлениях и осложнениях синдрома Альпорта, терапии на момент начала, в течение и после беременности, течении беременности и родов, состоянии новорожденного. Преждевременными и ранними преждевременными считались роды на сроках гестации <37 и <34 нед соответственно. Длину тела новорожденного <2 z-критериев (z) от нормы по отношению к гестационному возрасту расценивали как задержку внутриутробного развития плода, массу тела <2 z от нормы по отношению к гестационному возрасту определяли как низкую.

Результаты. В исследование вошли 88 пациенток (117 беременностей и родов: 2 беременности у 26 и 3 — у 3 женщин). Осложненное течение беременности отмечалось в 1/3 случаев ( $q=0,37$ ): протеинурия ( $q=0,23$ ), угроза прерывания ( $q=0,21$ ), артериальная гипертензия ( $q=0,1$ ). Преждевременные роды были в 1/4 случаев ( $q=0,26$ ), включая ранние преждевременные — в 3%. Внутриутробная задержка развития плода и низкая гестационная масса диагностированы у 9 и 11% новорожденных соответственно; 7% детей нуждались в интенсивной терапии. Протеинурия увеличивала риск развития преэклампсии (отношение шансов —  $42,35 \pm 1,1$ ;  $p < 0,001$ ), преждевременных родов (ОШ  $11,8 \pm 0,5$ ;  $p < 0,001$ ), внутриутробной задержки развития плода (ОШ  $12,2 \pm 0,7$ ;  $p < 0,001$ ), низкой гестационной массы новорожденного (ОШ  $7,2 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Заключение. Риск осложненного течения беременности и задержки внутриутробного развития плода при синдроме Альпорта сопоставим с общепопуляционным; наличие заболевания повышает риск преждевременных родов; протеинурия служит фактором риска неблагоприятного течения и исхода беременности.

**Ключевые слова:** новорожденные, синдром Альпорта, COL4A5, COL4A4, беременность, исходы беременности, исходы плода.

**Для цитирования:** Аксенова М.Е., Длин В.В. Течение и исходы беременности у женщин с синдромом Альпорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 51–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-51-54

Pregnancy in patients with CKD is associated with maternal and fetal risks.

Purpose. To evaluate course and outcome of pregnancy in Alport syndrome women.

Material and methods. Single-center retrospective study included 88 women with genetically confirmed disease. The information about clinical data at conception, course of pregnancy, delivery (preterm delivery <37 gestation weeks; early preterm delivery <34 gestation weeks), fetus characteristics (intrauterine fetal growth restriction: height <2 z-score for gestation age; small for gestation age: weight <2 z-score) were obtained from medical charts and a cross-sectional survey of women.

Results. Information about 117 term pregnancies (2 — in 26, 3 — in 3 patients) was obtained. The 1/3 of women ( $q=0.37$ ) had complications of pregnancy: proteinuria ( $q=0.23$ ), blood hypertension ( $q=0.1$ ), threat of miscarriage ( $q=0.21$ ). Preterm and early preterm delivery were seen in 1/4 of women ( $q=0.26$ ), including early preterm in 3% of cases. Intrauterine fetal growth restriction and small for gestation age were recorded in 9% and 11% neonates, respectively; 7% of babies required a neonatal intensive care unit stay. Proteinuria was the risk factor for preeclampsia (OR= $42.35 \pm 1.1$ ;  $p < 0.001$ ), preterm delivery (OR= $11.8 \pm 0.5$ ;  $p < 0.001$ ), intrauterine fetal growth restriction (OR= $12.2 \pm 0.7$ ;  $p < 0.001$ ), small for gestation age (OR= $7.2 \pm 0.6$ ;  $p < 0.001$ ).

Conclusion. The risk of preeclampsia and fetal growth restriction in women with Alport syndrome and normal kidney function appears comparable to that in the general population. But the disease should be considered as a potential risk factor for preterm delivery. Proteinuria is associated with unfavorable pregnancy and fetal outcome in Alport syndrome.

**Key words:** newborns, Alport syndrome, COL4A5, COL4A4, pregnancy, pregnancy outcome, fetal outcome.

**For citation:** Aksenova M.E., Dlin V.V. Course and outcome of pregnancy in women with alport syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2024; 69:(3): 51–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-51-54

Хроническая болезнь почек у женщин — фактор риска неблагоприятного течения и исходов беременности [1–5]. Немногочисленные когортные

исследования посвящены изучению особенностей течения беременности и распространенности перинатальных осложнений при определенных нозологи-

© Аксенова М.Е., Длин В.В., 2024

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3699-1884

e-mail: maksyonova@pedklin.ru

Длин Владимир Викторович — д.м.н., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-7748 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

ческих формах хронических болезней почек, включая синдром Альпорта [6–10].

**Цель исследования:** определить особенности течения и исходы беременности у пациенток с синдромом Альпорта.

### Характеристика пациентов и методы исследования

В одноцентровое ретроспективное исследование были включены 88 пациенток с генетически подтвержденным синдромом Альпорта, в том числе 2 с аутосомно-доминантным и 86 с X-сцепленным вариантом заболевания. Для анализа использованы данные медицинской документации и опроса, включая информацию о количестве беременностей, возрасте матери на момент беременности, клинических проявлениях синдрома Альпорта (гематурия, протеинурия, сенсоневральная тугоухость), наличии артериальной гипертензии, снижения скорости клубочковой фильтрации, терапии на момент начала, в течение и после беременности, осложнениях беременности (угроза прерывания, преэклампсия, эклампсия) и их терапии, сроке (недели) и характере родов (самостоятельные, оперативные), состоянии новорожденного (масса, длина тела, оценка по шкале Апгар, потребность в интенсивной терапии).

Преждевременными и ранними преждевременными считали роды на сроках гестации <37 и <34 нед соответственно. Длину тела новорожденного <2 z-критериев (z) от нормы по отношению к гестационному возрасту расценивали как задержку внутриутробного развития плода, массу тела <2 z от нормы по отношению к гестационному возрасту определяли как низкую.

Статистический анализ данных проводили в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные представлены в средних ( $M \pm m$ ) и медианных ( $Me$  [Q1; Q3]) значениях, качественные — в абсолютных значениях ( $n$ ) и долях ( $q$ ). Независимые группы количественных данных сравнивали с помощью парного параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия  $U$  Манна–Уитни–Вилкоксона в зависимости от характера распределения признака. Для сравнения групп по количественным данным использовали параметрический и дисперсионный

анализы Крускала–Уоллиса, по качественным — критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Для определения влияния на исход отдельных и группы факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ, а также расчет отношения шансов (ОШ). Критерием статистической значимости различий был принят уровень  $\alpha=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследование вошли 88 пациенток с синдромом Альпорта (117 беременностей и родов, включая 2 беременности у 26 и 3 — у 3 женщины; среднее число беременностей  $1,4 \pm 0,53$ ). До беременности мочевого синдром отсутствовал у 3 женщин ( $q=0,03$ ), 72 ( $q=0,82$ ) имели изолированную гематурию, 13 ( $q=0,15$ ) гематурию с протеинурией, 1 ( $q=0,01$ ) — артериальную гипертензию. Только 16 ( $q=0,18$ ) из 85 женщин с мочевым синдромом наблюдались с диагнозом «синдром Альпорта». Средний возраст матери на момент 1, 2 и 3-й беременностей составил  $23,8 \pm 1,8$ ,  $27,5 \pm 2,14$  и  $33,6 \pm 1,4$  года соответственно. Осложненное течение отмечалось приблизительно в 1/3 всех беременностей (43 из 117 случаев;  $q=0,37$ ), в том числе у 31 ( $q=0,35$ ), 10 ( $q=0,38$ ) и 2 ( $q=0,66$ ) женщин при 1, 2 и 3-й беременностях соответственно. Чаще осложнения были представлены появлением/нарастанием протеинурии ( $q=0,23$ ) и угрозой прерывания беременности ( $q=0,21$ ); артериальная гипертензия развилась у 10% женщин (табл. 1). В 2 случаях беременные получали стероидную терапию в связи с появлением протеинурии нефротического уровня, несмотря на диагноз синдром Альпорта.

Средние сроки родов и массо-ростовые показатели новорожденных у пациенток с синдромом Альпорта соответствовали общепопуляционным, независимо от порядка беременности (табл. 2). Преждевременные роды отмечались в 26% случаев ( $n=31$ ;  $q=0,26$ ), включая ранние преждевременные роды — в 3% случаев ( $n=3$ ;  $q=0,03$ ). Задержка развития плода и низкая гестационная масса были диагностированы у 11 ( $q=0,09$ ) и 13 ( $q=0,11$ ) новорожденных соответственно; 8 новорожденных ( $q=0,07$ ) нуждались в проведении интенсивной терапии на протяжении 8 [5; 17] сут. Неблагоприятные исходы у плода/новорожденного у матерей с синдромом Альпорта выявлялись при 1-й и 2-й беременностях с одинаковой частотой (см. табл. 2).

Таблица 1. Течение беременности у женщин с синдромом Альпорта

Table 1. Course of pregnancy in women with Alport syndrome

Осложнения беременности	1-я беременность ( $n=88$ )	2-я беременность ( $n=26$ )	3-я беременность ( $n=3$ )
Артериальная гипертензия, $q$	0,10*	0,12	0*
Протеинурия, $q$	0,24	0,23	0,33
Угроза прерывания, $q$	0,20	0,23	0,33
Преэклампсия, $q$	0,09	0,04	0

Примечание. \* —  $p_{1-3}=0,01$ .

Наличие протеинурии во время беременности было сопряжено с развитием преэклампсии ( $\chi^2=32,5$ ;  $p<0,001$ ), преждевременных родов ( $\chi^2=29,1$ ;  $p<0,001$ ), задержки внутриутробного развития плода ( $\chi^2=16,7$ ;  $p<0,001$ ), низкой гестационной массы новорожденного ( $\chi^2=12,2$ ;  $p<0,001$ ) и статистически значимо увеличивало риск развития преэклампсии (ОШ 42,35  $\pm$  1,1;  $p<0,001$ ), преждевременных родов (ОШ 11,8  $\pm$  0,5;  $p<0,001$ ), задержки внутриутробного развития (ОШ 12,2  $\pm$  0,7;  $p<0,001$ ), низкой гестационной массы новорожденного (ОШ 7,2  $\pm$  0,6;  $p<0,001$ ).

Таким образом, наше исследование, основанное на данных одной из крупнейших к настоящему времени выборки женщин с синдромом Альпорта, представленной преимущественно пациентками с X-сцепленным вариантом заболевания ( $q=0,98$ ), имевшими изолированную гематурию ( $q=0,82$ ) и сохранную фильтрационную функцию почек ( $q=1$ ), показало относительно благоприятное течение и исходы беременности. Распространенность гестационной артериальной гипертензии (10 и 23% соответственно), протеинурии (23 и 76% соответственно) и преэклампсии (7 и 20% соответственно) в нашей когорте была ниже, чем в многоцентровом исследовании ALPART (mAternaL and fetal PregnAncy outcomes of women with AlpoRT syndrome), включившем данные 162 женщин с синдромом Альпорта (192 беременности) [10]. Это может быть связано с более молодым возрастом (24,8 и 29,3 года соответственно), более легким течением нефропатии (снижение скорости клубочковой фильтрации:  $q=0$  и  $q=0,18$  соответственно) у наших пациенток [10]. В то же время распространенность осложненного течения беременности у наших пациенток была сопоставима с данными пациенток когорты исследования TOCOS (разные нозологические формы хронической болезни почек), имевших сохранную скорость клубочковой фильтрации ( $n=370$ ): гестационная артериальная гипертензия (10 и 8% соответственно), протеинурия (23 и 21% соответственно) [3].

Средние сроки родов и массо-ростовые показатели новорожденных в нашей выборке не отличались

от нормы. Преждевременные роды отмечались в 1/4 случаев ( $q=0,26$ ), около 1/5 (19%) новорожденных имели задержку внутриутробного развития и низкую гестационную массу, что соответствует данным литературы, касающихся пациенток с хронической болезнью почек I стадии, включая синдром Альпорта, но в 2 раза выше, чем общепопуляционные [3, 10–13]. Известно, что предшествующие артериальная гипертензия, протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации у женщин с хронической болезнью почек негативно влияют на течение и исходы беременности [3–7, 10, 14]. Наше исследование подтвердило, что наличие протеинурии значительно увеличивает риск развития преэклампсии, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и низкой гестационной массы плода. Наряду с факторами риска, обусловленными хронической болезнью почек (артериальная гипертензия, протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации), на течение и исходы беременности при синдроме Альпорта может влиять характер наследования заболевания: показано, что у женщин с аутосомно-рецессивным, по сравнению с аутосомно-доминантным/X-сцепленным синдромом Альпорта, чаще отмечалась гестационная артериальная гипертензия (0,72 и 0,27 соответственно;  $p=0,036$ ) и происходили преждевременные роды (0,46 и 0,13 соответственно;  $p=0,017$ ) [10]. Поэтому при консультировании и наблюдении за беременными с синдромом Альпорта необходимо учитывать, как нефрологический статус пациенток, так и характер наследования заболевания.

## Заключение

Таким образом, проведенный анализ показывает, что риск осложненного течения беременности и задержки внутриутробного развития плода при синдроме Альпорта сопоставим с общепопуляционным, наличие синдрома Альпорта повышает риск преждевременных родов, протеинурия служит фактором риска неблагоприятного течения и исхода беременности.

Таблица 2. Исход беременности у женщин с синдромом Альпорта

Table 2. The pregnancy outcome in women with Alport syndrome

Признак	1-я беременность ( $n=88$ )	2-я беременность ( $n=26$ )	3-я беременность ( $n=3$ )	$p$
Роды, нед ( $M\pm m$ )	38,0 $\pm$ 1,20	37,7 $\pm$ 1,38	38 $\pm$ 0,10	
Оперативные роды, $q$	0,07	0,04	0	
Преждевременные роды (ранние преждевременные), $q$	0,27 (0,01)	0,27 (0,08)	0	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,01$
Масса новорожденного, г ( $M\pm m$ )	3,12 $\pm$ 0,62	3,15 $\pm$ 0,47	3,69 $\pm$ 0,41	
Рост новорожденного, см ( $M\pm m$ )	50,5 $\pm$ 2,3	50,46 $\pm$ 3,28	51 $\pm$ 0,71	
Задержка внутриутробного развития плода, $q$	0,09	0,11	0	$p_{1-3}=0,02$
Низкая гестационная масса, $q$	0,13	0,08	0	$p_{1-3}=0,003$
Интенсивная терапия, $q$	0,07	0,08	0	$p_{1-3}=0,03$

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Piccoli G.B., Zakharova E., Attini R., Ibarra Hernandez M., Orozco Guillien A., Alrukhaimi M. et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. *J Clin Med* 2018; 7(11): 415. DOI: 10.3390/jcm7110415
2. Khalaf S., Bodunde E., Maher G.M., O'Reilly É.J., McCarthy F.P., O'Shaughnessy M.M. et al. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(5): 656–670. e32. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.037
3. Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini R., Vigotti F.N., Maxia S., Lepori N. et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(8): 2011–2022. DOI: 10.1681/ASN.2014050459
4. Khalaf S.Y., O'Reilly É.J., McCarthy F.P., Kublickas M., Kublickiene K., Khashan A.S. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease and chronic hypertension: a National cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(3): 298.e1–298.e20. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.045
5. Wiles K., Webster P., Seed P.T., Bennett-Richards K., Bramham K., Brunskill N. et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(11): 2008–2017. DOI: 10.1093/ndt/gfaa247
6. Bleyer A.J., Kidd K.O., Williams A.H., Johnson E., Robins V., Martin L. et al. Maternal health and pregnancy outcomes in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Obstet Med* 2023; 16(3): 162–169. DOI: 10.1177/1753495X221133150
7. Wu M., Wang D., Zand L., Harris P.C., White W.M., Garovic V.D., Kermott C.A. Pregnancy outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(5): 807–812. DOI: 10.3109/14767058.2015.1019458
8. Blakey H., Proudfoot-Jones J., Knox E., Lipkin G. Pregnancy in women with cystinosis. *Clin Kidney J* 2019; 12(6): 855–858. DOI: 10.1093/ckj/sfz047
9. Chen Y., Li K., Zhang H., Liu Z., Chen D., Yang L., Hu W. Good pregnancy outcomes in lupus nephritis patients with complete renal remission. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(10): 1888–1894. DOI: 10.1093/ndt/gfab289
10. Gosselink M.E., Snoek R., Cerkauskaite-Kerpauskiene A., van Bakel S.P.J., Vollenberg R., Groen H. et al. Reassessing pregnancy outcomes in women with mild CO-L4A3–5 related disease (Alport Syndrome) as the genetic type of disease can aid personalized counseling. *Kidney Int* 2024; 19: S0085–2538(24)00109–1. DOI: 10.1016/j.kint.2024.01.034
11. Wang F., Lu J.D., Zhu Y., Wang T.T., Xue J. Renal Outcomes of Pregnant Patients with Immunoglobulin A Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2019; 49(3): 214–224. DOI: 10.1159/000496410
12. Ohuma E.O., Moller A.B., Bradley E., Chakwera S., Husain-Alkhateeb L., Lewin A. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2023; 402(10409): 1261–1271. DOI: 10.1016/S0140–6736(23)00878–4
13. Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Марочко К.В., Парфенова Я.А. Факторы риска преждевременных родов. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2022; 7(4): 8–17. [Beglov D.E., Artymuk N.V., Novikova O.N., Marochko K.V., Parfenova Ya.A. Risk factors for extremely preterm and very preterm birth. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* 2022; 7(4): 8–17. (in Russ.)] DOI: 10.23946/2500–0764–2022–7–4–8–17
14. Kumakura S., Okamoto K., Takeuchi S., Yoshida M., Nakamichi T., Nagasawa T. et al. Kidney function, blood pressure and proteinuria were associated with pregnancy outcomes of pregnant women with chronic kidney disease: a single-center, retrospective study in the Asian population. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24: 547–556. DOI: 10.1007/s10157–020–01865–0

Поступила: 18.03.24

Received on: 2024.03.18

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

# Клиническая вариабельность неонатальной формы синдрома Марфана у пациентов с мутациями гена *FBN1*

Д.Ю. Грицевская, Р.Г. Курамагомедова, Е.В. Васильев, М.А. Школьникова, В.Ю. Воинова

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

## Clinical variability of the neonatal form of Marfan syndrome in patients with *FBN1* gene mutations

*D.Yu. Gritsevskaya, R.G. Kuramagomedova, E.V. Vasiliev, M.A. Shkolnikova, V.Yu. Voinova*

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

Неонатальный синдром Марфана (ОРФА:284979) — тяжелая форма синдрома, манифестирующая в младенчестве и быстро прогрессирующая в детском возрасте. Каузативный вариант заболевания чаще локализован в 24–32-м экзонах гена *FBN1*, в так называемой неонатальной области. Спектр клинических проявлений и их выраженность зависят от типа и локализации мутации, влияния генетических модификаторов. Представлены четыре клинических случая неонатальной формы синдрома Марфана: 2 пациента с одинаковыми миссенс-мутациями и разным по тяжести поражением систем органов, пациент с относительно легким течением с мутацией сайта сплайсинга и девочка с крайне тяжелыми повреждениями скелета с делецией 25–29-го экзона. Цель настоящей публикации — анализ генофенотипических взаимосвязей у пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана и мутациями в 24–32-м экзонах гена *FBN1*.

**Ключевые слова:** дети, синдром Марфана, неонатальная область, ген *FBN1*, *TGFb* сигнальный путь, дилатация аорты, клапанные пороки сердца.

**Для цитирования:** Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г., Васильев Е.В., Школьникова М.А., Воинова В.Ю. Клиническая вариабельность неонатальной формы синдрома Марфана у пациентов с мутациями гена *FBN1*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 55–64. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–55–64

Neonatal Marfan syndrome (ORPHA:284979) is a severe form of the syndrome that manifests in infancy and rapidly progresses in childhood. The causative variant of the disease is most often localized in exons 24–32 of the *FBN1* gene, in the so-called “neonatal region.” The range of clinical manifestations and their severity depend on the type of mutation, its location and the influence of genetic modifiers. Four clinical cases of the neonatal form of Marfan syndrome are presented. Two patients with the same missense mutations and different clinical presentations, a milder patient with a splice site mutation leading to protein shortening, and a girl with severe skeletal damage with deletion of exons 25–29. The purpose of this publication is to analyze the genotype-phenotype correlation of neonatal Marfan syndrome patients with mutations in exons 24–32 of the *FBN1* gene.

**Key words:** children, Marfan syndrome, neonatal region, *FBN1* gene, *TGFb* signaling pathway, aortic dilatation, valvular heart defects.

**For citation:** Gritsevskaya D.Yu., Kuramagomedova R.G., Vasiliev E.V., Shkolnikova M.A., Voinova V.Yu. Clinical variability of the neonatal form of Marfan syndrome in patients with *FBN1* gene mutations. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(3): 55–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–55–64

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Грицевская Дарья Юрьевна — асп. Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4628–5086 e-mail: gritsevskaya.d@pedklin.ru

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

Васильев Евгений Витальевич — к.б.н., врач лабораторный генетик, ст. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–1107–362X Школьникова Мария Александровна — врач детский кардиолог, д.м.н., проф., гл. детский кардиолог Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8656–619X

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

Синдром Марфана (ОМИМ # 154700) — заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования и распространенностью в общей популяции 1 на 5000 [1]. Неонатальный синдром Марфана (ОРФА:284979) — тяжелая форма заболевания, которая проявляется в раннем младенчестве и быстро прогрессирует в детском возрасте. В настоящее время распространенность данной формы заболевания остается неизвестной [2].

Неонатальная форма синдрома Марфана характеризуется наличием клинических признаков в момент рождения, таких как длинные конечности и пальцы, гипермобильность суставов и/или контрактуры, характерное выражение лица с энтофтальмом и скошенными вниз глазными щелями и сморщенными ушными раковинами, рыхлая и избыточная кожа, создающая впечатление прогероидного фенотипа, дефицит массы тела, затрудненное дыхание вслед-

ствии сердечно-легочной недостаточности, а также значительное поражение сердечно-сосудистой системы. При неонатальной форме заболевания в раннем младенчестве на первый план выступают клапанные пороки сердца — выраженная недостаточность митрального и/или трикуспидального клапанов, сердечная недостаточность на фоне клапанных пороков может послужить причиной смерти в этом возрасте. Другие признаки, характерные для синдрома Марфана, также могут присутствовать: дилатация грудной аорты, деформация грудной клетки, сколиоз, миопия, эктопия хрусталика [2, 3].

Причиной неонатальной формы синдрома Марфана служат мутации в гене *FBNI*, как правило затрагивающие экзоны с 24-го по 32-й, так называемую неонатальную область. Неонатальная область кодирует длинный участок из 12 доменов cbEGF — кальцийсвязывающих, подобных эпидермальному фактору роста, важных для сборки микрофибрилл, образующих дисульфидные связи внутри белка и с соседними молекулами (рис. 1). В большинстве случаев эти мутации возникают *de novo* и являются преимущественно миссенс-вариантами [4].

Благодаря ряду исследований выявлено, что мутации 25-го экзона, кодирующего EGF-подобный домен 11, связаны с более высокой частотой неонатальной формы и более высокой вероятностью расширения восходящей аорты по сравнению с мутациями в других экзонах [3, 4]. Тяжесть течения синдрома, обусловленного мутацией в 25-м экзоне, объясняется расположением рядом с ТВ-доменом (подобным трансформирующему фактору роста). Именно с помощью ТВ-доменов фибриллин-1 взаимодействует с компонентом TGF $\beta$  (трансформирующий бета-фактор роста) сигнального пути латентным белком, связывающим трансформирующий бета-фактор роста — LTBP. Тем самым фибриллин-1 регулирует TGF $\beta$  сигнальный путь, который регулирует множество

реакций на клеточном уровне, таких как пролиферация клеток, апоптоз, воспаление и др.

Несмотря на общую тенденцию к тяжелому течению заболевания, не все дети с мутацией в неонатальной области имеют раннюю манифестацию синдрома, что диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения фенотипов больных с указанной локализацией каузативного генетического варианта для установления более исчерпывающих генотипических корреляций [5, 6]. Целью настоящей работы послужило исследование клинической вариабельности неонатальной формы синдрома Марфана в серии собственных наблюдений.

### Характеристика детей и методы исследования

В настоящее время в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева в отделе клинической генетики проводится исследование, в рамках которого изучаются особенности сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана. Исследуемая когорта состоит из 69 человек, из них 4 пациента (6% детей в когорте) — 3 девочки и мальчик — наблюдаются с диагнозом неонатальной формы синдрома Марфана.

При обследовании детей использовали следующие методы: клинико-генеалогический, лабораторный (биохимическое исследование крови), инструментальные (электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография).

Проводили анализ данных секвенирования геномов в формате fastq (парно-концевое чтение 2×150). Удаление адаптеров, выравнивание прочтений ДНК на референсный геном человека hg38, мечение дубликатов, выявление SNP и коротких делеций/инсерций осуществляли с помощью пайплайна Genome Analysis Toolkit (GATK) согласно рекомендациям разработчиков [7]. Для выявления крупных структурных перестроек генома использовали алгоритм Manta [8]. Аннотацию выявленных вариантов проводили с помощью программы VEP (Variant Effect Predictor) [9].

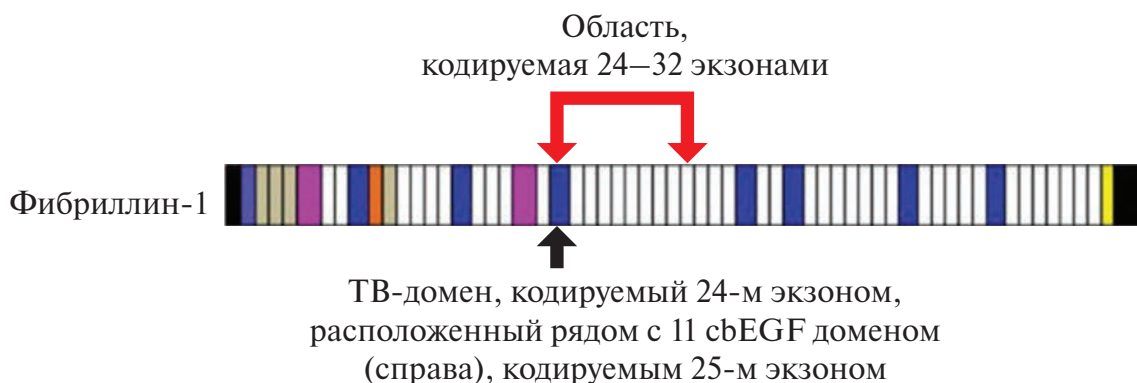


Рис. 1. Доменная организация фибриллина-1 (по S.A. Jensen и соавт. [5], в модификации).

На схеме красными стрелками выделена «неонатальная область» в белке, синий цвет — ТВ-домены — подобные трансформирующему фактору роста.

Fig. 1. Domain organization of fibrillin-1 (according to S.A. Jensen, [5], as modified).

In the diagram, red arrows highlight the “neonatal region” in the protein. Blue — TV domains — transforming growth factor-like.

## Результаты

Все случаи неонатальной формы заболевания носили спорадический характер. Характеристика клинических признаков, каузативные варианты гена *FBN1* четырех пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана представлены в таблице.

У одной наблюдаемой нами девочки выявлена крупная делеция, захватывающая 25–29-й экзоны гена *FBN1*. У 3 пациентов обнаружены точковые мутации в гене *FBN1*. При этом у двух неродственных пациентов отмечалась одна и та же миссенс-мутация с.3037G>A (p.Gly1013Arg). У одного ребенка наблюдался вариант сайта сплайсинга с.3839–1G>A в гене *FBN1*. Фенотипы пациентов 1 и 3 представлены на рис. 2.

**Пациент 1.** Девочка 2 лет, у которой при рождении выявлены арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки, длинное узкое лицо, энтофтальм, скошенные вниз глазные щели, прогероидные изменения кожи, контрактуры локтевых суставов. Ее масса при рождении составляла 4330 г (97-й перцентиль), а рост — 54 см (97-й перцентиль). После рождения при эхокардиографии обнаружены открытое овальное окно и открытый артериальный проток. В 1,5 мес у ребенка диагностированы выраженная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов, расширение основания аорты. В 6 мес развилась сердечная недостаточность (рис. 3, а, б) и ребенку потребовалось интенсивное медикаментозное лечение: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл, антагонист альдостерона спиронолактон, петлевой диуретик фуросемид. В связи с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью и неэффективностью медикаментозной терапии в возрасте 9 мес девочке проведено оперативное

лечение — протезирование митрального клапана двустворчатым механическим протезом Cardiomedics standart mitral M7–021 (21 мм), шовная пластика трикуспидального клапана. Течение раннего послеоперационного периода осложнилось декомпенсацией сердечной функции, что повлекло за собой отсроченное ушивание грудины, неоднократную пункцию перикарда из-за рецидивирующего выпота.

Ребенок был консультирован генетиком, предварительно установлен диагноз неонатальной формы синдрома Марфана. По результатам секвенирования экзона выявлен гетерозиготный вариант в 25-м экзоне гена *FBN1* chr15:48489896C>T (rs140593; ClinVar:177648); NM\_000138.5:c3037G>A), приводящий к замене глицина на аргинин в 1013-м положении белка p.Gly1013Arg. Обнаруженный вариант не зарегистрирован в базах данных аллельных вариантов человека и многократно описан в литературе как патогенный при синдроме Марфана [10].

Наличие варианта у пациента не было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. У родственников пациентки мутация в гене *FBN1* не выявлена. В возрасте 1 года 8 мес по данным эхокардиографии сохранялся положительный эффект операции: недостаточность митрального клапана была незначительной, а трикуспидального клапана — умеренной (рис. 3, в, г), отмечались значительное расширение левого предсердия (индекс объема 83,33 мл/м<sup>2</sup>, значительным увеличением считается индекс объема более 40 мл/м<sup>2</sup>), дилатация левого желудочка (конечный диастолический диаметр 41 мм при норме до 33 мм), дилатация правого желудочка (конечный диастолический диаметр приточного отдела 32 мм при норме до 23 мм), незначительное снижение систолической функции обоих желудочков (фракция выброса левого желудочка

Таблица. Краткая характеристика четырех пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана

Table. Brief characterization of four patients with the neonatal form of Marfan syndrome

Пациент №	Характеристика			Мутация гена <i>FBN1</i>	
	Пол	Возраст	экзон/интрон	кДНК NM_000138.5	белок
1	ж	2 года 4 мес	25-й экзон	с.3037G>A	p.Gly1013Arg
2	ж	9 лет	25-й экзон	с.3037G>A	p.Gly1013Arg
3	м	1 год и 6 мес	31-й интрон	с.3839–1G>A	
4	ж	5 лет	25–29-й экзоны	с.2855–186_3589+301del	p.952_1196del

Пациент №	Фенотип			
	недостаточность митрального и/или трикуспидального клапанов (MP и TP)	аневризма аорты	экстопия хрусталика	деформации скелета, прогероидный тип внешности
1	MP и TP III степени (оперирована в 9 мес)	+	+	+
2	MP и TP II степени (оперирована в 6 лет)	+	+	+
3	MP и TP II степени	+	–	+
4	MP и TP II степени	+	+	+

по Teicholz 59%, TAPSE — 9 мм при норме до 18,8 мм), умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 48–53 мм рт.ст. при норме до 30 мм рт.ст.) [11]. По данным эхокардиографии в динамике выявлено прогрессирующее расширение аорты: диаметр на уровне фиброзного кольца составил 19 мм (Z-score 4,56), синусов Вальсальвы 28 мм (Z-score 4,85), восходящей аорты 20 мм (Z-score 3,43). По данным электрокардиографии и холтеровского мониторинга ЭКГ клинически значимых нарушений ритма и проводимости не выявлено. Уровень натрийуретического пептида (NTproBNP) был в норме и составил 61,2 пг/мл при норме до 100 пг/мл.

Ребенку проводилась медикаментозная терапия, включавшая антагонист рецепторов ангиотензина II (лозартан), неселективный бета-адреноблокатор (пропранолол), спиронолактон, антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (варфарином). В возрасте 2 лет 4 мес отмечалась положительная динамика в виде нормализации размеров левого желудочка, уменьшения размеров левого предсердия, улучшения сократительной способности левого желудочка, снижения систолического давления в легочной артерии, уменьшения размеров аорты. Тем не менее сохранялось снижение сократительной способности правого желудочка, выявлено увеличение концентрации в крови NTproBNP до 81 пг/мл. Ребенок продолжил получать ранее назначенную терапию.

Девочка наблюдается у ортопеда по поводу правостороннего сколиоза грудного отдела позвоночника 2-й степени, килевидной деформации грудной клетки, вальгусных деформаций нижних конечностей. Офтальмологическое обследование показало

врожденную миопию высокой степени с астигматизмом обоих глаз и подвывих хрусталиков 3-й степени, который служит показанием к офтальмохирургическому лечению.

**Пациент 2.** Девочка 9 лет, у которой при рождении выявлены арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки, длинное узкое лицо, скошенные вниз глазные щели, энтофтальм, прогероидные изменения кожи. Родилась на 36-й неделе гестации, масса при рождении составила 2800 г (10-й перцентиль), рост — 48,0 см (25-й перцентиль). В возрасте 8 мес выявлен двустворчатый аортальный клапан с недостаточностью 1-й степени, дилатация корня аорты, пролапс митрального и трикуспидального клапанов с недостаточностью 2-й степени. Показаний к хирургическому лечению не было, проводилась медикаментозная терапия.

В возрасте 4 лет методом прямого автоматического секвенирования последовательности 24–32-го экзона гена *FBNI* в 25-м экзоне обнаружен гетерозиготный вариант — NM\_000138.5:c3037G>A, приводящий к замене глицина на аргинин, аналогичный генетическому варианту, выявленному у пациентки 1. В возрасте 5 лет при эхокардиографии отмечались дилатация фиброзного кольца (Z-score 4,97) и выраженная недостаточность митрального клапана (*vena contracta* 5 мм при норме до 3 мм); двустворчатый аортальный клапан, умеренная недостаточность аортального клапана (*vena contracta* 4 мм); дилатация фиброзного кольца трикуспидального клапана (Z-score 2,88), умеренная недостаточность трикуспидального клапана (*vena contracta* 5 мм); выраженная дилатация аорты в области устья (5,85 Z-score) и синусов Вальсальвы (4,87 Z-score), выраженная дилатация левого

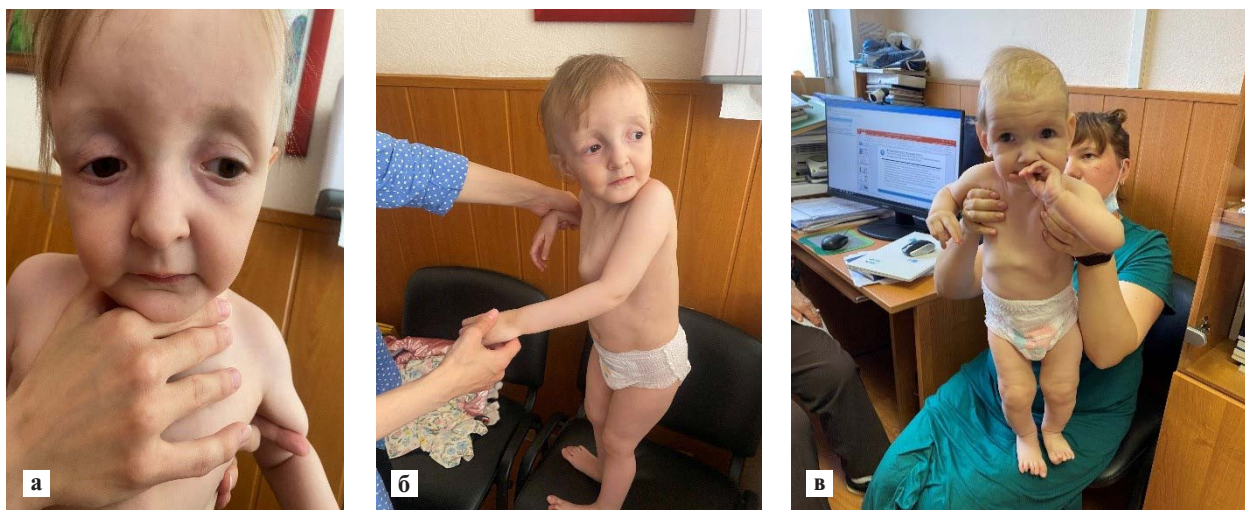


Рис. 2. Лицевой фенотип пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана: длинное узкое лицо, скошенные вниз глазные щели, энтофтальм, прогероидные изменения кожи.

а, б — пациентка 1; в — пациент 3.

Figure 2. Facial phenotype of patients with the neonatal form of Marfan syndrome: long narrow face, down-slanting palpebral fissures, enophthalmos, progeroid skin changes.

а, б — patient 1; в — patient 3.

предсердия (индекс объема 63,89 мл/м<sup>2</sup>), умеренная дилатация правого предсердия (индекс объема 44,44 мл/м<sup>2</sup>), умеренная дилатация левого желудочка (конечный диастолический диаметр 47 мм при норме до 37 мм). На электрокардиограмме регистрировались предсердный ритм, удлинение скорректированного интервала Q–T (Q–Tс) на фоне нагрузки до 473 мс. При холтеровском мониторинге ЭКГ в течение суток наблюдалось гемодинамически значимое удлинение Q–Tс более 450 мс в течение 96% времени записи, максимально до 520 мс, средний Q–Tс составил 477 мс [12]. По данным биохимического исследования крови уровень NTproBNP составил 32 пг/мл.

Пациентке были назначены лозартан, бисопролол, спиронолактон. В связи с неэффективностью терапии в возрасте 6 лет ребенку проведена операция Бенталла–Де Боно с имплантацией клапаносодержащего гомографта в аортальную позицию, пластикой митрального клапана опорным кольцом, пластикой

трехстворчатого клапана по де Вега. Через 2 года после операции у девочки отмечались минимальная недостаточность митрального клапана, умеренная недостаточность трикуспидального и аортального клапанов, сохранялась дилатация левого желудочка (конечный диастолический диаметр 53 мм при норме до 39 мм, дилатация аорты на уровне фиброзного кольца (23 мм, Z-score 3,81) и синусов Вальсальвы (32 мм, Z-score 3,71). На электрокардиограмме регистрировались синусовая брадикардия, удлинение интервала Q–Tс на фоне нагрузки до 468 мс. При холтеровском мониторинге ЭКГ средний интервал Q–Tс составил 463 мс при норме до 450 мс. Уровень NTproBNP достигал 148 пг/мл. Ребенок продолжает получать медикаментозную терапию лозартаном, бисопрололом и спиронолактоном.

В отношении поражения органа зрения следует отметить, что в возрасте 3 лет у ребенка выявлен астигматизм, в возрасте 5 лет — миопия высокой

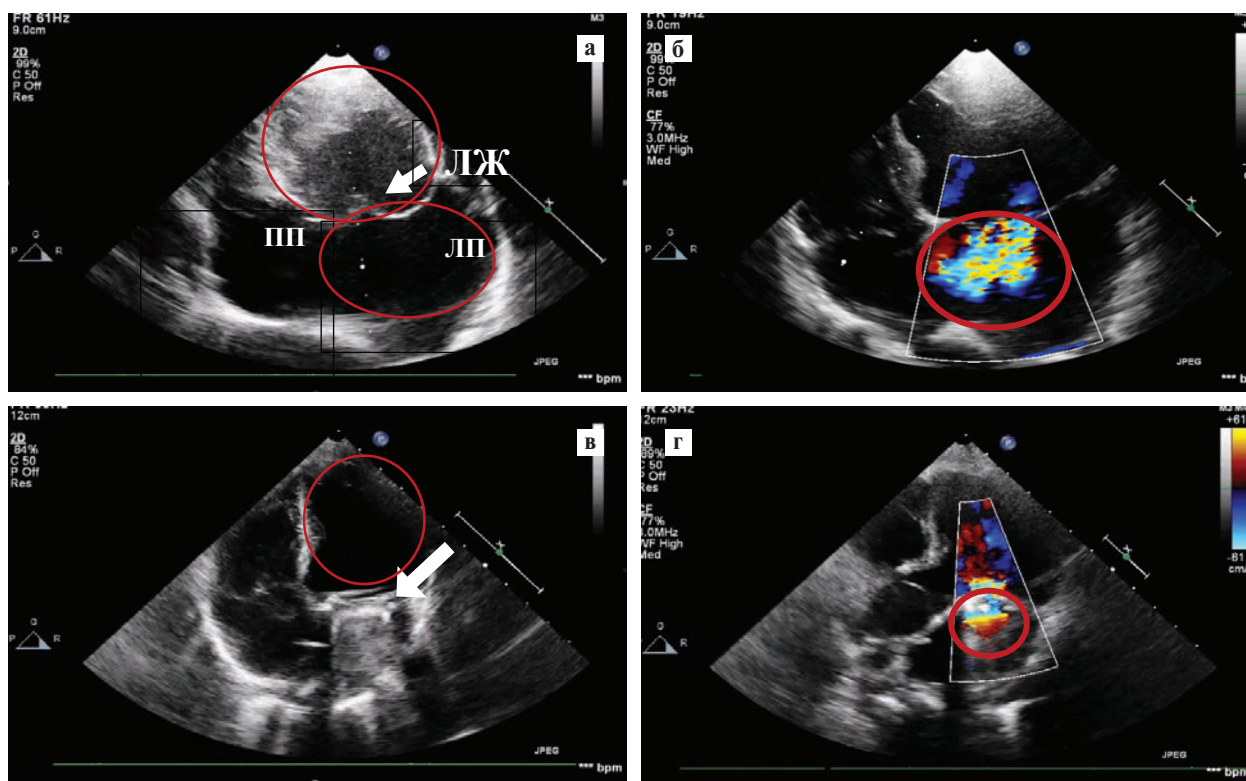


Рис. 3. Эхокардиограмма пациентки 1 в возрасте 8 мес. Четырехкамерная позиция из апикального доступа с доплерографией митрального клапана (а, б — до операции; в, г — после операции).

а — выраженная дилатация левого желудочка и левого предсердия в сравнении с правыми отделами; б — визуализируется большой объем регургитирующей струи в левом предсердии (красный круг); в — тень протеза митрального клапана (белая стрелка), обращает внимание уменьшение полостей левого желудочка и левого предсердия в сравнении с рисунком а; г — малый объем регургитирующей струи в левом предсердии по данным доплерографии митрального клапана по сравнению с рисунком б. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; МК — митральный клапан.

Fig. 3. Echocardiogram of patient 1 at the age of eight months. Four-chamber position from apical access with mitral valve Doppler. a, b are preoperative, в, г are postoperative.

a — marked dilatation of the left ventricle and left atrium compared to the right ventricles; б — a large volume of regurgitant jet in the left atrium (red circle); в — the shadow of the mitral valve prosthesis (white arrow). Note the reduced left ventricular and left atrial cavities compared to Figure a; г — mitral valve Doppler imaging shows a small regurgitant jet volume in the left atrium compared to Figure б. LV — left ventricle, LV — left atrium, RV — right ventricle, RV — right atrium, MC — mitral valve.

степени с астигматизмом, непостоянное сходящееся косоглазие, иридодегенез, в возрасте 8 лет — подвывихи хрусталиков. Ребенок наблюдается у травматолога по поводу варусных установок стоп с приведением передних отделов, левостороннего грудопоясничного сколиоза 1-й степени, килевидной деформации грудной клетки.

**Пациент 3.** Мальчик рожден на 39-й неделе беременности с массой тела 3630 г (75-й перцентиль) и длиной 53 см (90-й перцентиль). При рождении выявлены арахнодактилия, прогероидные изменения кожи, долихоцефалия, скошенные вниз глазные щели, энтофтальм. На 12-е сутки жизни при эхокардиографии выявлены умеренная недостаточность трикуспидального клапана, тенденция к дилатации корня аорты (диаметр на уровне фиброзного кольца 11 мм, Z-score 2,0, на уровне синусов Вальсальвы 18 мм, Z-score 2,0), извитость (кинкинг) дуги аорты. У ребенка был заподозрен синдром Марфана.

При полногеномном секвенировании обнаружена гетерозиготная однонуклеотидная замена в 31-м интроне на границе с 32-м экзоном гена *FBNI*, chr15:g.48481781C>T; NM\_000138.5:c.3839-1G>A, приводящая к нарушению канонического акцепторного сайта сплайсинга. Вариант не зарегистрирован в базах данных аллельных вариантов человека и не описан в литературе.

В возрасте 9 мес по данным эхокардиографии выявлено расширение аорты на уровне фиброзного кольца (диаметр 16 мм, Z-score 4,44), на уровне синусов Вальсальвы (диаметр 23–24 мм, Z-score 4,82), восходящего отдела аорты (диаметр 17 мм, Z-score 2,88), сохранялся кинкинг аорты. Кроме того, по данным эхокардиографии выявлена S-образная конфигурация дуги аорты со значительным смещением влево, без гемодинамически значимых деформаций, пролапс и умеренная недостаточность трикуспидального клапана. На электрокардиограмме регистрировалась синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 125–111 уд/мин. Уровень NTproBNP был в пределах нормы и составил 58 пг/мл. В качестве медикаментозной терапии получал лозартан.

Ребенок наблюдается офтальмологом по поводу миопии высокой степени, у травматолога — с нарушением осанки по типу кифоза, нарушением самостоятельной вертикализации, ходьбы, врожденного проксимального лучелоктевого синостоза, коллатеральной нестабильностью коленных суставов.

**Пациент 4.** Девочка 5 лет, у которой при рождении обнаружены долихоцефалия, энтофтальм и арахнодактилия. Масса тела при рождении 2824 г (10-й перцентиль), рост 55 см (97-й перцентиль). После рождения при эхокардиографии выявлены пролапс митрального и трикуспидального клапанов, расширение аорты и легочной артерии, открытый артериальный проток, открытое овальное окно. Предположен синдром Марфана.

Ребенку было проведено исследование панели генов соединительной ткани, по результатам которого не было выявлено каузативного варианта в гене *FBNI*. Тем не менее в возрасте 1 года при эхокардиографии отмечались дилатация фиброзных колец и пролабирование всех клапанов, дилатация корня аорты максимально до 3,94 Z-score на уровне фиброзного кольца, выраженная недостаточность митрального клапана (расширение фиброзного кольца, миксоматоз, выраженный пролапс створок), умеренная недостаточность трикуспидального клапана, расширение ствола легочной артерии до 3,98 Z-score, выраженная дилатация полости левого желудочка (конечный диастолический диаметр 42 мм, Z-score 3,12), значительное увеличение объема обоих предсердий (индекс объема предсердий около 58 мл/м<sup>2</sup>). По данным стандартной электрокардиографии и холтеровского мониторинга ЭКГ в течение суток регистрировались выраженная предсердная тахикардия со средней частотой 142 уд/мин, транзиторная атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени (PQ максимальный 164 мс при норме до 120 мс для данного возраста) [13, 14]. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня NTproBNP до 266 пг/мл. Была назначена медикаментозная терапия: лозартан, пропранолол, фуросемид, спиронолактон.

По мере роста у ребенка прогрессировали повреждения скелета. В возрасте 4 лет наблюдалась выраженная арахнодактилия, лицевой дисморфизм — долихоцефалия, скошенные вниз глазные щели, энтофтальм; прогероидные изменения кожи, высокорослость, S-образный грудопоясничный сколиоз 3-й степени, пяточно-вальгусные установки стоп, нарушение самостоятельной вертикализации, зависимость от кресла-коляски. Тяжелое нарушение зрения в возрасте 4 лет было обусловлено двусторонним подвывихом хрусталиков, расходящимся альтернирующим косоглазием, миопией высокой степени с астигматизмом.

В возрасте 4 лет по данным эхокардиографии отмечалась отрицательная динамика состояния сердца, несмотря на медикаментозную терапию. Выявлено увеличение размеров аорты: диаметр фиброзного кольца 19 мм (Z-score 4,4), на уровне синусов Вальсальвы 31 мм (Z-score 5,7), на уровне восходящей аорты 20 мм (Z-score 3,36). На электрокардиограмме регистрировались признаки гипертрофии левого предсердия по типу «P-mitrale», атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени с PQ до 170 мс, а также незначительное удлинение интервала Q–T, Q–Tc составил 458 мс. При холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия; в периоде бодрствования документирована постоянно-возвратная наджелудочковая тахикардия (рис. 4), периодически с абберацией комплекса QRS с частотой 170–250 уд/мин, одиночная и парная наджелудочковая экстрасистолия. При автоматиче-

ском анализе регистрировалось транзиторное (33% записи) удлинение корригированного интервала Q–T более 450 мс, максимально до 550 мс; наблюдалась гиперадаптация Q–T к частоте сердечных сокращений. Имелось значительное повышение уровня NTproBNP до 826 пг/мл. Была проведена коррекция терапии: увеличены дозы лозартана, спиронолактона и фуросемида, пропранолол заменен на атенолол, добавлен пропafenон.

У ребенка был продолжен диагностический поиск каузативного генетического варианта. В 3 года проведено полногеномное секвенирование, по результатам которого мутации не выявлены. В возрасте 4 лет у ребенка был исследован кариотип (46 XX), проведен хромосомный микроматричный анализ, по результатам которого также не выявлено мутаций. В возрасте 5 лет в биоинформатической лаборатории Института Вельтищева был проведен пересмотр данных полногеномного секвенирования, выявлена крупная делеция гена *FBNI*, затрагивающая 3491 пару нуклеотидов, с точками разрывов в 24-м и 29-м интронах, приводящая к выпадению 245 аминокислотных остат-

ков p.952\_1196 del, кодируемых 25–29-м экзонами, без сдвига рамки считывания (рис. 5). Кроме того, в гене *TTN* (NM\_001267550.2; ENST00000589042.5) в экзонах 244 и 348 были выявлены два гетерозиготных варианта с неопределенной клинической значимостью — с.44987G>A (p.Arg14996His) и с.96968C>A (p.Pro32323Gln). Биаллельные мутации гена *TTN* описаны при миопатии тип 5 с кардиомиопатией (OMIM #611705). Определить влияние вариантов в гене *TTN* на кардиофенотип трудно, так как уже в год у ребенка присутствовала выраженная недостаточность митрального клапана. Тем не менее, в отличие от ранее описанных пациентов, у последней девочки присутствует наиболее выраженная дилатация левого желудочка, прогрессирующее повышение уровня в крови NTproBNP, несмотря на медикаментозную терапию, наличие нарушений ритма и проводимости сердца. В связи с тем, что клинически у пациента нельзя исключить *TTN*-ассоциированную кардиомиопатию, было рекомендовано определение цис-/трансположения выявленных вариантов *TTN* для дальнейшей оценки их патогенности. Дан-

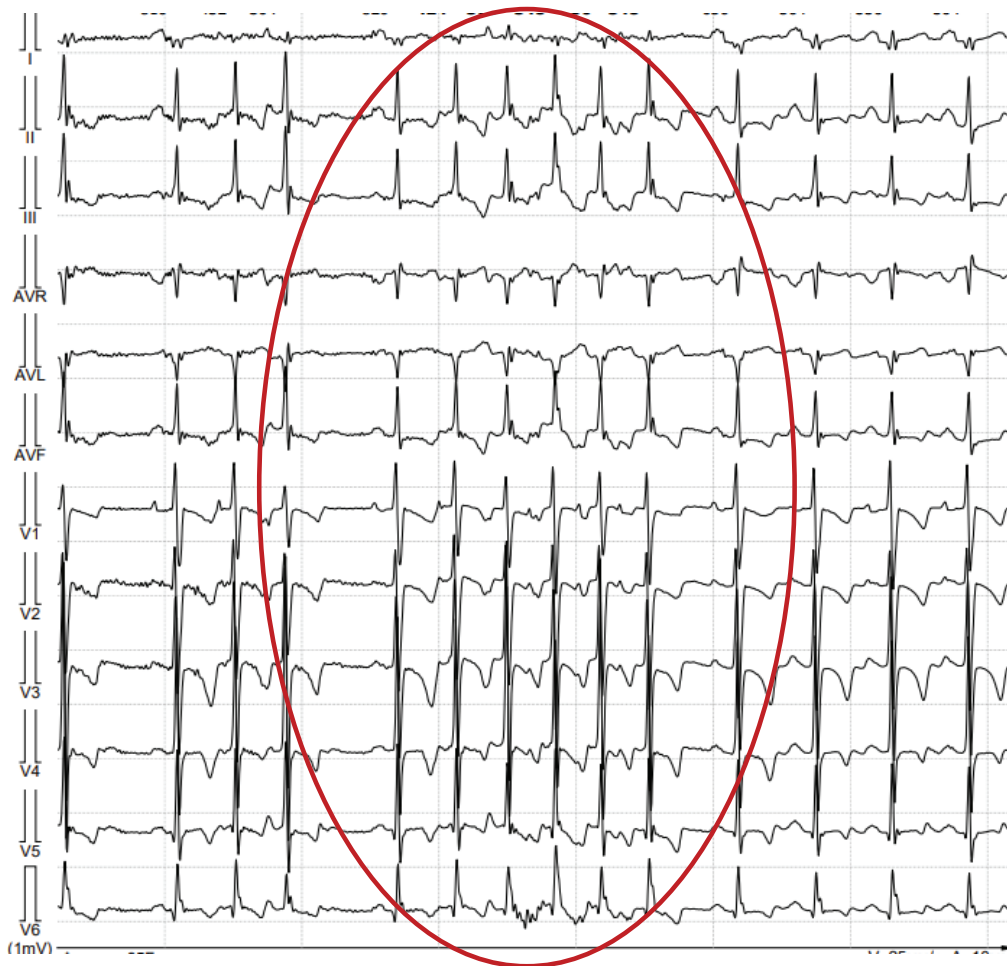


Рис. 4. Фрагмент холтеровского мониторинга ЭКГ пациентки 4: пароксизм неустойчивой наджелудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений от 153 до 272 уд/мин (красный овал).

Fig. 4. Holter monitoring fragment of patient 4: paroxysm of unstable supraventricular tachycardia with HR from 153 to 272 beats/min (red oval).

ное наблюдение может представлять собой случай двойного диагноза.

В связи с выявлением делеции в гене *FBN1* ребенку установлен диагноз: неонатальная форма синдрома Марфана. Было проведено консультирование семьи по поводу планирования рождения детей и т.д.

### Обсуждение

Мы продемонстрировали четыре клинических случая неонатальной формы синдрома Марфана, отражающих клиническую вариабельность, несмотря на общность каузативного гена *FBN1* и область затрагиваемых экзонов с 24 по 32. Рассматриваемый феномен связан с типом мутации, ее локализацией, а также наличием вероятных генетических модификаторов. Это подчеркивает важность молекулярно-генетического исследования при наследственных заболеваниях, так как от его результатов зависит прогноз заболевания.

Следует отметить, что среди четырех наблюдений неонатальной формы у 2 больных определена одинаковая миссенс-мутация в «неонатальной области» гена *FBN1* — в 25-м экзоне. При сравнении этих двух пациентов более тяжелое течение заболевания отмечается у первой девочки, что проявляется более ранним и тяжелым повреждением атриовентрикулярных клапанов — митрального и трикуспидального, потребовавшим проведения в возрасте 9 мес хирургического вмешательства. У первой пациентки имелось более тяжелое повреждение костно-мышечной системы — выраженная килевидная деформация

грудной клетки, сколиоз 2-й степени, выявленный на втором году жизни. У первой пациентки обнаружена более тяжелая патология зрения — эктопия хрусталиков 3-й степени, что потребовало оперативного лечения. У второй пациентки имелось более тяжелое повреждение аортального клапана (двустворчатого) с прогрессирующей недостаточностью и последующим оперативным лечением. Кроме того, у второй пациентки отмечены удлинение интервала Q—T на фоне физической нагрузки и, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, повышение уровня NTproBNP в крови, а также более легкое и позднее поражение глаз — эктопия хрусталиков 1–2-й степени выявлена в 8 лет, более легкое поражение скелета — сколиоз 1-й степени в 8 лет. Согласно данным литературы этот патогенный вариант приводит к тяжелой неонатальной форме заболевания, однако детального сравнения их фенотипов не проводилось [10]. Причины клинической вариабельности у наблюдаемых нами детей с одинаковой мутацией не ясны. Однако ее наличие заслуживает дополнительного внимания. Можно предположить влияние генетических модификаторов. Для их обнаружения обеим пациенткам запланировано полногеномное секвенирование с последующим биоинформатическим анализом.

Очевидно, что у пациента 3 имеется более легкое, чем у пациенток 1 и 2, поражение органов и систем. Данное наблюдение можно объяснить наличием мутации акцепторного сайта сплайсинга, нарушающей структуру белка и потенциально приводящей

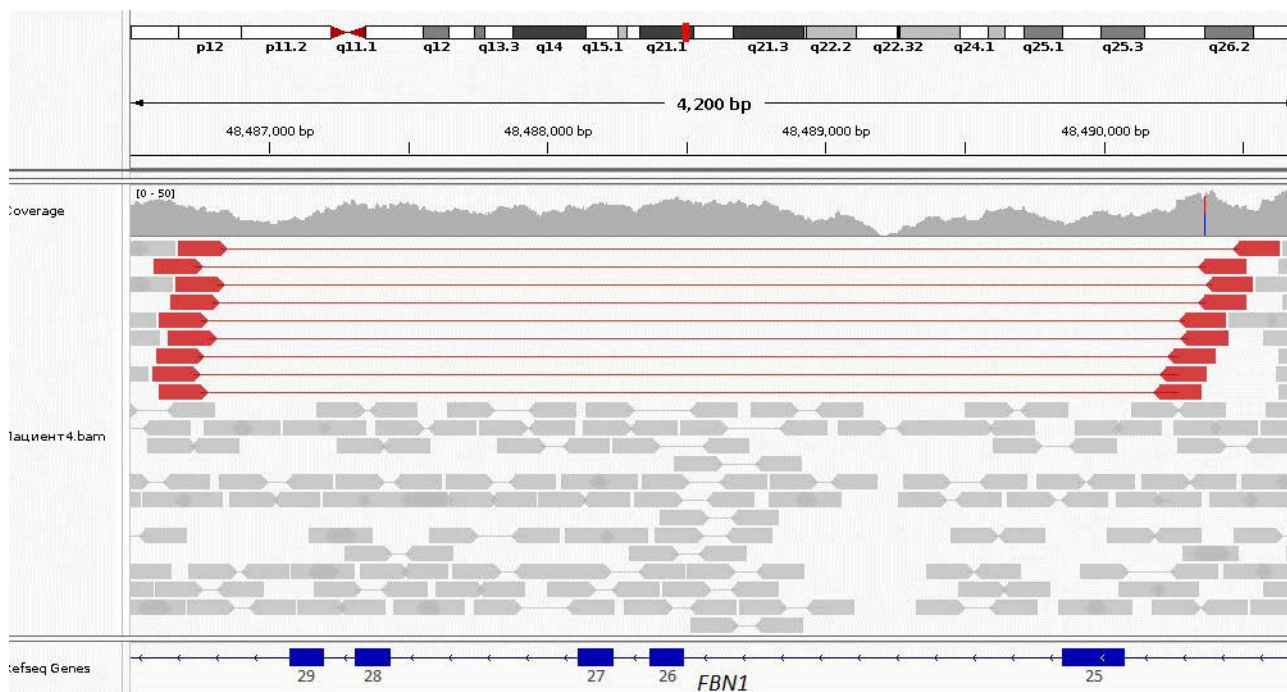


Рис. 5. Гетерозиготная делеция экзонов 25–29-го гена *FBN1* у пациента 4 при визуализации данных полногеномного секвенирования в приложении Integrative Genomics Viewer (IGV).

Fig. 5. Heterozygous deletion of exons 25–29 of the *FBN1* gene in patient 4 when visualizing whole-genome sequencing data in the Integrative Genomics Viewer (IGV) application.

к его гаплонедостаточности. По данным литературы, гаплонедостаточность *FBNI*, связанная с мутациями в 24–32-м экзонах, приводящими к укорочению белка, характеризуется более легкими фенотипами по сравнению с доминант-негативным эффектом миссенс-мутаций [13].

Анализируя клинические проявления у четвертого ребенка, можно сделать вывод, что, в отличие от других описанных нами детей, у него отмечается более тяжелое поражение скелета. Тяжесть поражения может быть обусловлена крупной делецией 25–29-го экзона гена *FBNI*, кодирующих большое число доменов, подобных эпидермальному фактору роста (сbEGF), важных для сборки микрофибрилл. На примере этого наблюдения следует обратить внимание на трудность диагностического поиска каузативной мутации. Кроме того, при постановке диагноза наследственного заболевания в первую очередь необходимо обращать внимание на клиническую картину и в отсутствие результата молекулярно-генетического исследования не снимать предполагаемый диагноз.

В связи с быстро прогрессирующим поражением сердечно-сосудистой и других систем органов при неонатальной форме синдрома Марфана ранняя идентификация этого заболевания и своевременное оказание специализированной медицинской помощи имеют жизненно важное значение. Для практикующих врачей важно при рождении ребенка с прогероидными изменениями кожи, арахнодактилией, длинным и узким лицом в первую очередь исключить неонатальную форму синдрома Марфана. В первые месяцы после рождения следует провести эхокардиографию и молекулярно-генетическое исследование гена *FBNI* с последующей консультацией генетика с целью анализа типа мутации и ее локализации. При наличии миссенс-мутаций в экзонах с 24-го по 32-й рекомендуется определение показаний к госпитализации в кардиохирургический центр или отделение патологии новорожденных. В отсутствие таковых рекомендуется на амбулаторном этапе раз в 2 нед проводить эхокардиографическое исследование с оценкой функции клапанов сердца, размеров камер и функции желудочков сердца. В случае выяв-

ления недостаточности клапанов и дилатации аорты необходимо максимально рано назначать терапию, направленную на профилактику сердечной недостаточности и прогрессирования дилатации аорты. При наличии мутаций, приводящих к укорочению белка *FBNI* (по типу loss of function), рекомендуется также проводить эхокардиографию один раз в месяц с ранним назначением медикаментозной терапии.

Роль генетических модификаторов в тяжести течения неонатальной формы синдрома Марфана еще предстоит выяснить. Часть предполагаемых генетических модификаторов описана ранее, их дальнейшее обнаружение позволит понять причины различной тяжести заболевания у пациентов с одинаковым каузативным генетическим вариантом либо внутрисемейной вариабельности фенотипических проявлений синдрома Марфана [15].

Таким образом, тяжелое мультисистемное поражение у пациентов с неонатальной формой синдрома Марфана требует всестороннего обследования и экспертизы специалистов из разных областей медицины — педиатров, генетиков, кардиологов, ортопедов, офтальмологов, хирургов и др.

## Заключение

Продемонстрированы четыре клинических случая неонатальной формы синдрома Марфана:

- у 2 пациентов определена одинаковая миссенс-мутация — гетерозиготный вариант в 25-м экзоне гена *FBNI* chr15:48489896C>T (rs140593; ClinVar:177648; NM\_000138.5: c3037G>A), приводящий к замене глицина на аргинин в 1013-м положении белка p.Gly1013Arg, но при этом — разная клиническая картина по степени поражения разных систем органов, что может свидетельствовать о наличии генетических модификаторов;

- пациент с мутацией сайта сплайсинга с относительно легким течением заболевания, что подтверждает данные литературы;

- в ходе длительного диагностического поиска нам удалось выявить редкий генетический вариант у ребенка с крайне тяжелыми повреждениями скелета — делецию экзонах с 25-го по 29-го.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.S., Burratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(12): 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
2. Marelli S., Micaglio E., Taurino J., Salvi P., Rurali E., Perrucci G.L. et al. Marfan Syndrome: Enhanced Diagnostic Tools and Follow-up Management Strategies. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(13): 2284. DOI: 10.3390/diagnostics13132284
3. Stheneur C., Faivre L., Collod-Bérout G., Gautier E., Binquet C., Bonithon-Kopp C. et al. Prognosis factors in probands with an *FBNI* mutation diagnosed before the age of 1 year. *Pediatr Res* 2011; 69(3): 265–270. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182097219
4. Faivre L., Collod-Beroud G., Callewaert B., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Clinical and mutation-type analysis from an international series of 198 probands with a pathogenic *FBNI* exons 24–32 mutation. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(4):491–501. DOI: 10.1038/ejhg.2008.207
5. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10–12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochem J* 2016; 473(7): 827–838. DOI: 10.1042/BJ20151108

6. Семьякина А.Н., Близнец Е.А., Воинова В.Ю., Боченков С.В., Харабдзе М.Н., Николаева Е.А., Поляков А.В. Синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) у детей: клиническая симптоматика, диагностика, лечение и профилактика. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(5): 47–51. [Semya-chkina A.N., Gemini E.A., Voinova V.Yu., Bochenkov S.V., Kharabadze M.N., Nikolaeva E.A., Polyakov A.V. Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly) in children: clinical symptoms, diagnosis, treatment and prevention. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2016; 61(5): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–47–51
7. Genome Analysis Toolkit <https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germline-short-variant-discovery-SNPs-Indels> / Ссылка активна на 3.05.2024
8. Chen X., Schulz-Trieglaff O., Shaw R., Barnes B., Schlesinger F., Källberg M. et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. Bioinformatics 2016; 32(8): 1220–1222. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv710
9. McLaren, W., Gil, L., Hunt, S.E. Ritchie G.R.S., Thomson A., Flicek P., Cunningham F. et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. Genome Biol 2016; 17: 122. DOI: 10.1186/s13059–016–0974–4
10. Tiecke F., Katzke S., Booms P., Robinson P.N., Neumann L., Godfrey M. et al. Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24–40. Eur J Hum Genet 2001; 9(1): 13–21. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200582
11. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал 2012; (4s4): 1–27. [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the chambers of the heart. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2012; (4s4): 1–27. (in Russ.)]
12. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2014; 2: 6–71. [Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian recommendations on the use of holter monitoring techniques in clinical practice. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2014; 2: 6–71. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560–4071–2014–2–6–71
13. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., Ropers J., Ould Ouali N., Affoune A. et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with *FBN1* pathogenic variants. Genet Med 2021; 23(7): 1296–1304. DOI: 10.1038/s41436–021–01132-x
14. Макаров Л.М., Киселева И.И., Долгих В.В., Бимбаев А.Б., Баирова Т.А., Дроздова А.И. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2006; 85(2): 43–10. [Makarov L.M., Kiseleva I.I., Dolgih V.V., Bimbaev A.B., Bairova T.A., Drozdova A.I. Standard ECG parameters in children. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2006; 85(2): 43–10. (in Russ.)]
15. Jimenez Y., Paulsen C., Turner E., Iturra S., Cuevas O., Layson G. et al. Exome Sequencing Identifies Genetic Variants Associated with Extreme Manifestations of the Cardiovascular Phenotype in Marfan Syndrome. Genes (Basel) 2022; 13(6): 1027. DOI: 10.3390/genes13061027

Поступила: 18.03.24

Received on: 2024.03.18

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

Авторы выражают благодарность благотворительному фонду «Геном жизни» за помощь в молекулярно-генетическом исследовании и лично Ольгу Сергеевну Грознову- директора фонда.

The author expresses gratitude to the charitable foundation "Genome of Life" for its assistance in the molecular genetic study of patients, and personally to Olga Sergeevna Groznova - to the Director of the foundation

# Миокардиты после инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2) у юных спортсменов: роль методов неинвазивной электрокардиологии

Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, И.И. Киселева, Д.А. Бесспорточный, А.Г. Акопян, А.В. Дмитриева, Н.В. Аксенова

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

## Methods of non-invasive electrocardiology in the detection of myocardial damage after COVID-19 (SARS-CoV-2) infection in young elite athletes

L.M. Makarov, V.N. Komoliatova, I.I. Kiseleva, D.A. Bessportochny, A.G. Akopyan, A.V. Dmitrieva, N.V. Aksenova

Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Aid and Technologies of Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russia

Влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на состояние сердечно-сосудистой системы у несовершеннолетних спортсменов остается неопределенным. «Золотым стандартом» их выявления признана магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием. Однако массовый скрининг с помощью магнитно-резонансной томографии спортсменов не выявил преимуществ перед проведением исследования по показаниям. Проведен анализ результатов углубленного медицинского обследования у 1505 юных атлетов, членов юношеских сборных РФ, проходивших обследование в Центре синкопальных состояний и аритмий сердца с 1 сентября 2021 г. по 31 июня 2022 г. Из них 236 (15,7%) спортсменов перенесли инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, за 6 мес, предшествующих углубленному медицинскому обследованию. I этап обследования включал осмотр, электро- и эхокардиографию, велоэргометрию. Более углубленное обследование потребовалось 22 (9,3%) спортсменам в связи с выявленными изменениями первого этапа (II этап). Он включал холтеровское мониторирование электрокардиограммы с оценкой турбулентности ритма сердца, микровольтной альтернации Т-зубца и вариабельности ритма сердца, а также электрокардиографию высокого разрешения. При этом 7 (32%) спортсменов с выявленными на этом этапе изменениями были направлены на магнитно-резонансную томографию (III этап). По ее результатам в 4 (1,7% из 236) случаях был диагностирован миоперикардит, назначено необходимое лечение и наблюдение. Заключение. Отмечается низкая (менее 2%) вовлеченность поражения миокарда у юных элитных спортсменов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Дополнительные методы неинвазивной электрокардиологии, такие как электрокардиография высокого разрешения, холтеровское мониторирование с оценкой вариабельности ритма сердца, турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т, позволяют определить показания к проведению магнитно-резонансной томографии сердца.

**Ключевые слова:** дети, инфекция SARS-CoV2, миокардиты у спортсменов, юные элитные спортсмены, неинвазивная электрокардиология, поздние потенциалы желудочков, вариабельность ритма сердца, микровольтная альтернация Т.

**Для цитирования:** Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Бесспорточный Д.А., Акопян А.Г., Дмитриева А.В., Аксенова Н.В. Миокардиты после инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2) у юных спортсменов: роль методов неинвазивной электрокардиологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(3): 65–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-65-72

The impact of the new coronavirus infection (SARS-CoV-2) on the state of the cardiovascular system in minor athletes is uncertain. The “golden” standard for their detection is cardiac magnetic resonance imaging with gadolinium contrast. However, mass screening of athletes using magnetic resonance imaging has not shown any advantage over conducting research according to indications. An analysis of the results of an in-depth medical examination of 1505 young athletes, members of youth teams of the Russian Federation, who were examined at the Center for Syncope and Cardiac Arrhythmias from September 1, 2021 to June 31, 2022, was carried out. 236 athletes (15.7%) suffered SARS-CoV-2 infection for the 6 months preceding the in-depth medical examination. Stage I of the examination included examination, electrocardiography, echocardiography, and bicycle ergometry. 22 athletes (9.3%) required a more in-depth examination due to the identified changes in the first stage (stage II). It included Holter monitoring with assessment of heart rate turbulence, microvolt alternation of the T wave and heart rate variability, and high-resolution electrocardiography. Seven athletes (32%), with changes identified at this stage, were sent for magnetic resonance imaging (stage III). Based on its results, myocarditis was diagnosed in 4 cases (1.7% of 236), and the necessary treatment and observation were prescribed. Conclusion. There is a low (less than 2%) involvement of myocardial damage in young elite athletes who have had SARS-CoV-2 infection. Additional methods of non-invasive electrocardiology, such as high-resolution electrocardiography, Holter monitoring with assessment of heart rate variability, heart rate turbulence and microvolt alternation of the T wave, make it possible to determine indications for cardiac magnetic resonance imaging.

**Key words:** children, SARS-CoV2 infection, myocarditis in athletes, young elite athlete, noninvasive electrocardiology, late potential, heart rate variability, T wave alternans.

**For citation:** Makarov L.M., Komoliatova V.N., Kiseleva I.I., Bessportochny D.A., Akopyan A.G., Dmitrieva A.V., Aksenova N.V. Methods of non-invasive electrocardiology in the detection of myocardial damage after COVID-19 (SARS-CoV-2) infection in young elite athletes. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(3): 65–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-65-72

**М**иокардиты — одна из основных причин внезапной сердечной смерти у спортсменов [1–3]. Имеются многочисленные сообщения о развитии миокардитов у больных, перенесших инфекцию COVID-19 (SARS-CoV-2), в том числе у спортсменов [4–8]. Однако данные о распространенности и клинической значимости миокардитов у спортсменов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, сильно различались (от 1,4 до 56%), в зависимости от критериев оценки заболевания, используемых методов диагностики и других аспектов дизайна исследований [5–8]. Клиническим «золотым стандартом» постановки диагноза миокардит/миоперикардит признана магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием, однако обсуждается ценность использования метода у переболевших спортсменов как обязательного или выполняемого по определенным показаниям [9, 10].

**Цель исследования:** определение роли современных методов неинвазивной электрокардиологии в определении показаний к проведению магнитно-резонансной томографии сердца и выявлению миокардитов у юных элитных спортсменов, перенесших инфекцию COVID-19 (SARS-CoV-2).

#### Характеристика детей и методы исследования

Исследование выполнено в рамках части прикладной научно-исследовательской работы «Изучение влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на здоровье и функциональное состояние

высококвалифицированных спортсменов и разработка методических рекомендаций по обследованию спортсменов, включая несовершеннолетних, по допуску спортсменов к тренировкам и соревнованиям после перенесенного заболевания COVID-19, по восстановлению здоровья и функционального состояния» (Шифр «COVID-22»), выполняемой ФГБУ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России по контракту № 37В/ЦСМ /22 от 10 августа 2022 г.

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 236 юных элитных спортсменов, членов юношеских сборных России 14–17 (16 ± 1) лет, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 в период с 1 сентября 2021 г. по 31 июня 2022 г. и проходивших кардиологическое тестирование в рамках регулярного углубленного медицинского обследования. Срок от перенесенной инфекции до обследования составил от 1 до 6 мес.

На первом этапе обследования (рис. 1) у всех спортсменов собирали анамнез, проводили физикальное обследование с измерением артериального давления. При опросе основное внимание уделяли факту перенесенной коронавирусной инфекции, специфическим симптомам, которые ее сопровождают (потеря вкуса, обоняния); оценивали общие симптомы интоксикации, сопровождавшие инфекцию, длительность повышения температуры тела и течения заболевания, наличие патологических шумов в сердце; выполняли оценку признаков сердечной недостаточности. Всем спортсменам на этом этапе проводилась 12-канальная электрокардиография покоя, велоэргометрия по протоколу PWC 170 и эхокардиография. Оценка электрокардиограммы (ЭКГ) основывалась на Сиэттлских и международных критериях анализа ЭКГ спортсменов, выявлении нарушений ритма сердца и признаков метаболических и ишемических изменений в миокарде (изменений зубца Т, сегмента ST, интервала Q–T) [11, 12]. Велоэргометрию проводили с анализом показателей ЭКГ и артериального давления на каждой ступени пробы и в период восстановления. Эхокардиографию выполняли по стандартным критериям с оценкой сократительной способности миокарда, камер сердца и параметров гемодинамики.

При выявлении патологических отклонений на I этапе спортсмен переходил на II этап обследования, который включал дополнительно проведение электрокардиографии высокого разрешения с определением поздних потенциалов желудочков (tot fQRS — норма менее 114 мс, Last 40 — норма менее 38 мс и RMS40 — норма более 20 Гц), протокол холтеровского мониторирования, с оценкой частоты сердечных сокращений, аритмий, динамики показателей реполяризации желудочков (изменения комплекса ST–T–QT), снижения variability ритма сердца (показатель менее SDNN 100 мс, pNN50 менее 15%), эпизоды микровольтной альтернации зубца Т по временному методу с использованием возрастных нормативов, редукции турбулентности ритма сердца

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Макаров Леонид Михайлович — д.м.н., проф., рук. Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, ORCID: 0000–0002–0111–3643 e-mail: dr.leonidmakarov@mail.ru

Комолятова Вера Николаевна — д.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, ORCID: 0000–0002–3691–7449

Киселева Ирина Ивановна — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, ORCID: 0000–0003–3285–3211

Бесспорточный Дмитрий Алексеевич — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, ORCID: 0000–0002–3699–2289

Акопян Ануш Григорьевна — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, ORCID: 0000–0002–4867–0594

Дмитриева Алена Владимировна — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, ORCID: 0000–0002–0314–5235

Аксенова Наталья Валентиновна — рук. Центра спортивной медицины Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, ORCID: 0000–0003–1525–177X

115409 Москва, ул. Москворечье, д. 20

(возрастные нормативы — показатель onset менее 0% и slope более 6 мс/RR) [13–18]. Дополнительно определяли биохимические маркеры поражения миокарда: тропонин I и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), уровень креатинфосфокиназы и ее фракции MB определяли у всех спортсменов в рамках углубленного медицинского обследования.

При наличии отклонений на этом этапе обследования спортсмен переходил на III этап, на котором проводилось магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием.

### Результаты

У большинства спортсменов коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, протекала в легкой форме (потеря обоняния и/или вкуса), часто

бессимптомно (наличие положительных тестов с полимеразной цепной реакцией при обследовании перед соревнованиями); только у одного спортсмена развилась пневмония, потребовавшая его госпитализации. По данным физикального обследования патологических изменений в сердце не выявлено ни в одном случае. У 22 (9,3%) спортсменов на I этапе обследования выявлены изменения сердечно-сосудистой системы, которые потребовали более углубленного обследования (табл. 1). Только у 2 (9%) из них отмечены некоторые нарушения гемодинамических параметров при эхокардиографии. В остальных случаях нарушения были выявлены с помощью методов обычной неинвазивной электрокардиологии — электрокардиографии и велоэргометрии. Нами не отмечено взаимосвязи между тяжестью течения инфекции SARS-CoV-2 по данным анамнеза и выявленными

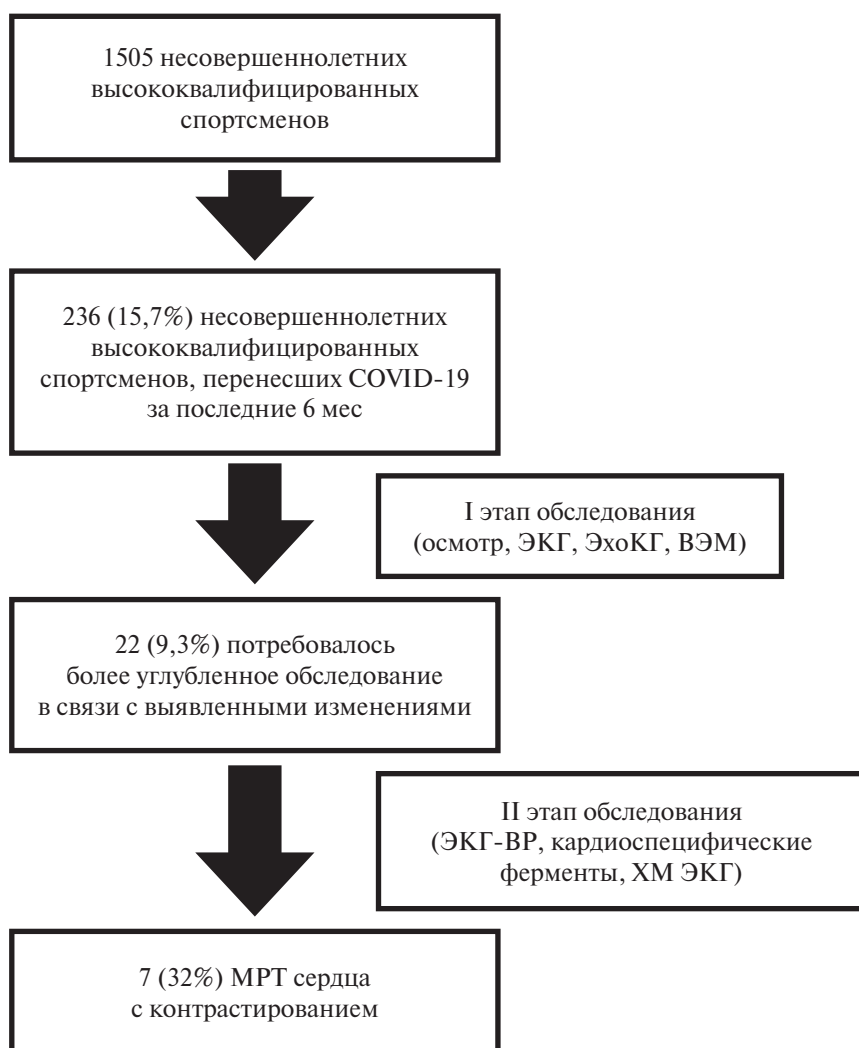


Рис. 1. Алгоритм и результаты трехэтапного обследования несовершеннолетних высокопрофессиональных спортсменов 14–17 лет, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

ВЭМ — велоэргометрия; ХМ — холтеровское мониторирование; ЭКГ — электрокардиограмма; ЭКГ-ВР — электрокардиография высокого разрешения; ЭхоКГ — эхокардиография.

Fig. 1. Algorithm and results of a three-stage examination of highly professional minor athletes aged 14–17 years who have had SARS-CoV-2 infection.

изменениями. Один спортсмен был ранее госпитализирован с ковидной пневмонией, однако при кардиологическом обследовании поражение сердца у него не выявлено. Ни в одном случае не было увеличения уровня тропонина I и NT-pro-BNP.

По результатам электрокардиографии высокого разрешения у 2 (9%) из 22 спортсменов зарегистрированы поздние потенциалы желудочков по всем трем показателям: tot fQRS —  $122 \pm 5$  мс при норме менее 114 мс, Last 40 —  $42 \pm 5$  мс при норме более 38 мс и RMS40 —  $18 \pm 3$  Гц при норме более 20 Гц. Наличие этих изменений позволило предположить возможное течение постковидного миокардита, который впоследствии и был подтвержден данными магнитно-резонансной томографии.

При холтеровском мониторинге ЭКГ практически у всех спортсменов определялась синусовая брадикардия и только у 3 (16%) из 22 отмечалась синусовая тахикардия согласно существующим критериям [14]. У 2 из них отмечено снижение показателей variability ритма сердца при холтеровском мониторинге [14]. У одного спортсмена после месячного отдыха частота сердечных сокращений нормализовалась, поэтому синусовая тахикардия была расценена как проявление перетренированности. Ни один из 18 спортсменов, имевших нагрузочную желудочковую экстрасистолию, не продемонстрировал при холтеровском мониторинге ЭКГ частых желудочковых экстрасистол, представленность экстрасистолии колебалась от единичных до 105 за сутки (менее 1%), и в суточном цикле ассоциировалась с подъемом частоты сердечных сокращений (дневной циркадный тип). У 2 (11,1%) из 18 выявлена редукция турбулентности ритма сердца — показателя, ассоциированного со злокачественным характером экстрасистолии на фоне возможного поражения миокарда [17]. У одного спортсмена при холтеровском мониторинге ЭКГ в утренние часы была зарегистрирована короткая пробежка неустойчивой желудочковой тахикардии из трех комплексов QRS. У 3 пациентов с нагрузочной желудочковой экс-

трасистолией при холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировалось увеличение микровольтовой альтернации зубца Т выше 55 мкВ [15].

Всем спортсменам, продемонстрировавшим нарушение процесса реполяризации желудочков (отрицательные зубцы Т) при велоэргометрии, проводилось сравнение выявленных изменений с данными предыдущих углубленных медицинских обследований, у 3 (37,5%) схожие изменения наблюдались и до перенесенной инфекции. Это позволило исключить у них постковидный характер изменений. В тех случаях, когда нарушения реполяризации желудочков сочетались с нагрузочной желудочковой экстрасистолией, пациенты были направлены на проведение магнитно-резонансной томографии. Таким образом, после II этапа обследования 7 (32%) из 22 спортсменов были направлены на проведение магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. Магнитно-резонансная томография проведена у 6 из них (табл. 2). Один спортсмен результаты томографии не предоставил, его дальнейшая спортивная судьба не известна. У 4 (1,7%) из 236 спортсменов по результатам магнитно-резонансной томографии был диагностирован миоперикардит. У спортсмена с пробежкой неустойчивой желудочковой тахикардии изменений при магнитно-резонансной томографии не выявлено. Спортсмены с подтвержденным миокардитом были отстранены от занятий спортом на 6 мес с последующим контрольным обследованием.

### Обсуждение

Осложнения после инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у спортсменов регистрируются во всех системах организма, но самой уязвимой оказалась сердечно-сосудистая [9]. Однако распространенность и клиническая манифестация поражения сердца у спортсменов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, значительно различаются [4–9]. Симптомы перенесенной инфекции, как правило, не определяли тяжесть течения и осложнения, что подтвердило и наше исследование. Так, в исследовании S. Rajpal

Таблица 1. Изменения сердечно-сосудистой системы у 22 юных элитных спортсменов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2  
Table 1. Cardiovascular changes in 22 young elite athletes who had SARS-CoV-2 infection

Выявленные изменения	Абс. число спортсменов (n=236)	% от всей группы
Желудочковая экстрасистолия на ЭКГ покоя	2	0,8
АВБ 2-й степени Мобитц-1 на ЭКГ покоя	1	0,4
QTc более 460 мс на ЭКГ покоя	5	2,1
Снижение сократительной способности ЛЖ и увеличение КДД ЛЖ	2	0,8
ЖЭС на ВЭМ	18	7,6
Отрицательные зубцы Т на ВЭМ	8	3,3

Примечание. АВБ — атриовентрикулярная блокада; ВЭМ — велоэргометрия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; КДД ЛЖ — конечный диастолический диаметр левого желудочка; QTc — скорректированный интервал Q–T по формуле Базетта Q–T/RR.

и соавт. (2021) [7] клинически значимые симптомы заболевания отмечались у 27% спортсменов, а миокардиты выявили у 46%. В исследовании D. Brito и соавт. (2021) [5] и Ł.A. Małek и соавт. (2021) [19] симптомы отмечены в 70–77% случаев, а миокардитах не выявлены.

Наиболее часто в мире используется протокол сердечно-сосудистых тестов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, называемый «триадное тестирование» (электрокардиография, эхокардиография, определение уровня тропонина) [9]. В нашем исследовании мы не выявили увеличение уровня тропонина I и NT-pro-BNP, что, очевидно, связано с отсутствием остроты процесса и сердечной недостаточности. Изменения при эхокардиографии выявлены только у 2 (9%) из 22 спортсменов с отклонениями. В остальных 20 (91%)

случаях изменения выявлены методами обычной неинвазивной электрокардиологии (электрокардиография и велоэргометрия).

Следует отметить, что у спортсменов необходимо разделять поражение сердца, которое обусловлено перенесенной острой коронавирусной инфекцией, и изменения, возможно, существовавшие и ранее, которые не имеют отношения к перенесенному заболеванию. Разделить два этих состояния бывает порой трудно, и в таких случаях следует полагаться на анализ предыдущих обследований и оценку связи между выявленными аномалиями и зарегистрированными симптомами. В нашем исследовании у 3 (37,5%) из 22 спортсменов схожие изменения отмечались при обследованиях и до перенесенной инфекции, что позволило исключить постковидный характер выявленных изменений.

Таблица 2. Результаты обследования на II и III этапах юных элитных спортсменов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2  
Table 2. Results of the 2nd and 3rd stages of the examination (see text) of young elite athletes who had a SARS-CoV-2 infection

№	Возраст (годы), пол, вид спорта	ЭКГ	ЭхоКГ	ВЭМ	ХМ и ЭКГ ВР	МРТ
1	17, ж, хоккей на траве	Тахикардия, удлинение интервала Q–Tс > 460 мс	Норма	Нарушение реполяризации желудочков, нагрузочная ЖЭС	Тахикардия, нарушения реполяризации желудочков, редкая ЖЭС, наличие МАТ, ППЖ	Данные, подтверждающие подострый миоперикардит
2	16, ж, бадминтон	ЖЭС	Норма	ЖЭС во время исследования	Наличие МАТ	Изменения не выявлены
3	16, м, хоккей	АВБ 2-й степени Мобитц-1	Норма	АВБ 1-й степени в начале пробы и в период восстановления	Частые эпизоды АВБ 1–2-й степени (Мобитц-1 и 2), ППЖ	Острый миоперикардит
4	15, м, бокс	Нарушение реполяризации желудочков (депрессия сегмента ST до 0,5 мм в V4–V6)	Снижение сократительной способности (ФВ 53%), диастолическая дисфункция ЛЖ	Нарушения реполяризации желудочков усугубляются на фоне нагрузки	Нарушения реполяризации желудочков, тахикардия, снижение ВРС	Результатов нет
5	16, ж, волейбол	Удлинение интервала Q–T (Q–Tс > 460 мс)	Дилатация ЛЖ (КДДЛЖ до 61 мм), ФВ в норме	Норма	Тахикардия, снижение ВРС, АВБ 1-й и 2-й степени (Мобитц-1 и 2), редукция ТРС	Данные, подтверждающие острый миокардит
6	15, ж, спортивная гимнастика	Норма	Норма	Нарушение реполяризации желудочков, нагрузочная ЖЭС	Нарушение реполяризации желудочков, редкая ЖЭС, редукция ТРС	Данные, подтверждающие миоперикардит
7	16, м, плавание	Норма	Норма	Нарушение реполяризации желудочков	Пробежка полиморфной ЖТ, наличие МАТ	Изменения не выявлены

Примечание. АВБ — атриовентрикулярная блокада; ВРС — вариабельность ритма сердца; ВЭМ — велоэргометрия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; КДДЛЖ — конечный диастолический диаметр левого желудочка; МАТ — микровольтная альтернация зубца Т; МРТ — магнитно-резонансная томография; ППЖ — поздние потенциалы желудочков; ТРС — турбулентность ритма сердца; ФВ — фракция выброса; ХМ — холтеровское мониторирование; ЭКГ ВР — электрокардиография высокого разрешения.

При обследовании 105 пациентов, выздоровевших от COVID-19 и обследуемых на 37–44-й день после выписки, не обнаружено гемодинамически значимых систолической и диастолической дисфункций при эхокардиографии [20]. В одно из самых крупных исследований у спортсменов были включены 3018 (15,6%) спортсменов из 19 378, проходивших обследование на предсоревновательном скрининге [21]. Когорта состояла из спортсменов из 42 колледжей/университетов по 26 различным спортивным дисциплинам, включая американский футбол (36%), бейсбол (9%), бег по пересеченной местности/легкая атлетика (8%), лакросс (6%) и баскетбол (6%). Средний возраст включенных в исследования спортсменов был 20 лет. У большинства спортсменов коронавирусная инфекция протекала бессимптомно (33%) или с легкими симптомами (29%), часто сопровождалась потерей вкуса или обоняния (40%), головной болью (39%) и болью в горле (31%). Сердечно-легочные симптомы (боль в грудной клетке, одышка, учащенное сердцебиение или непереносимость физической нагрузки) во время острого заболевания или после возвращения к физической нагрузке были зарегистрированы у 13% спортсменов. Для оценки поражения сердечно-сосудистой системы у 74% использовался протокол «триадного тестирования» (электрокардиография, эхокардиография, тропонин), 198 спортсменов прошли магнитно-резонансную томографию, выполненную в рамках протокола первичного сердечно-сосудистого скрининга, независимо от тяжести симптомов или результатов других тестов, и 119 спортсменов прошли магнитно-резонансную томографию по клиническим показаниям. Аномальные результаты «триадного тестирования», возможно, связанные с поражением сердца SARS-CoV-2, были обнаружены с помощью эхокардиографии у 24 (0,9%) из 2556, при электрокардиографии в 12 отведениях — у 21 (0,7%) из 2999 и оценки уровня тропонина — у 24 (0,9%) из 2719 исследуемых. У 65 спортсменов был выявлен хотя бы один аномальный тест, у 2 спортсменов было два аномальных теста (электрокардиография и эхокардиография), и ни у одного спортсмена не было отклонений во всех 3 «триадных» тестах. На основании «триадного тестирования» и магнитно-резонансной томографии сердца был выявлен 81 (2,7%) спортсмен с определенным или вероятным поражением сердца после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и 56 (1,9%) спортсменов, у которых выявленные изменения не связаны с перенесенной инфекцией. Проведенный однофакторный анализ в этом исследовании показал, что прогностически значимыми предикторами возможного поражения сердца после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции были европеоидная раса (отношение шансов — ОШ 7,6; 95% доверительный интервал — ДИ 2,2–26,1), баскетбол (ОШ 5,1; 95% ДИ 1,8–14,5), симптомы

поражения сердца и легких, которые наблюдались во время острой стадии болезни или появились при возобновлении физической нагрузки (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,4–12,4) и один или несколько патологических «триадных тестов» (ОШ 48,2; 95% ДИ 18,5–125,6). При многофакторном анализе после поправки на пол и расу ведущими в прогнозе поражения сердца оказались симптомы поражения сердца и легких (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,2–7,8) и любой аномальный «триадный тест» (ОШ 37,4% 95% ДИ 13,3–105,3) [18].

Еще одно исследование, посвященное анализу поражения сердечно-сосудистой системы у спортсменов, — учащихся университетов, перенесших COVID-19, опубликовано в 2021 г. [22]. Субклиническое или клиническое течение миокардита выявлено у 37 (2,3%) из 1597 спортсменов при помощи «триадного тестирования». У 9 спортсменов с клиническим течением миокардита преобладали боли в области сердца, нарушения дыхания и сердцебиение, 28 из 37 спортсменов не имели жалоб во время обследования. При этом у 5 (4 с клиническим течением) наблюдались изменения на ЭКГ и у 5 (2 с клиническим течением) — при эхокардиографии. Уровень тропонина повышался у 6 спортсменов (2 с клиническим течением) с миокардитом. Во всех 37 случаях диагноз миокардита был установлен по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. Таким образом, информативность магнитно-резонансной томографии в 7,4 раза превосходила информативность других тестов в диагностике миокардита [22]. Однако диагностическая ценность магнитно-резонансной томографии как метода массового скрининга всех спортсменов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, в настоящее время неизвестна [9, 21].

В проведенном нами исследовании отклонение от нормы, возможно, связанное с SARS-CoV-2 и поражением сердца, во всей группе из 236 переболевших спортсменов обнаружено с помощью электрокардиографии в 1,2% случаев, с помощью эхокардиографии — в 0,8%. Из традиционных электрокардиографических маркеров на ЭКГ при холтеровском мониторинге и велоэргометрии для выявления группы спортсменов с подозрением на поражение миокарда наиболее типичными изменениями были наличие снижения зубцов Т, усиливающегося при нагрузке, и атриовентрикулярной блокады 2-й степени Мобиц-2 (см. табл. 2). В то же время у спортсмена с пробежкой полиморфной неустойчивой желудочковой тахикардией при холтеровском мониторинге ЭКГ изменений по данным магнитно-резонансной томографии не выявлено. У 50% спортсменов с доказанным миокардитом наблюдались поздние потенциалы по трем критериям желудочков, редукция показателей турбулентности ритма сердца и патологические значения микровольтной альтернации зубца Т (рис. 2), косвенно указываю-

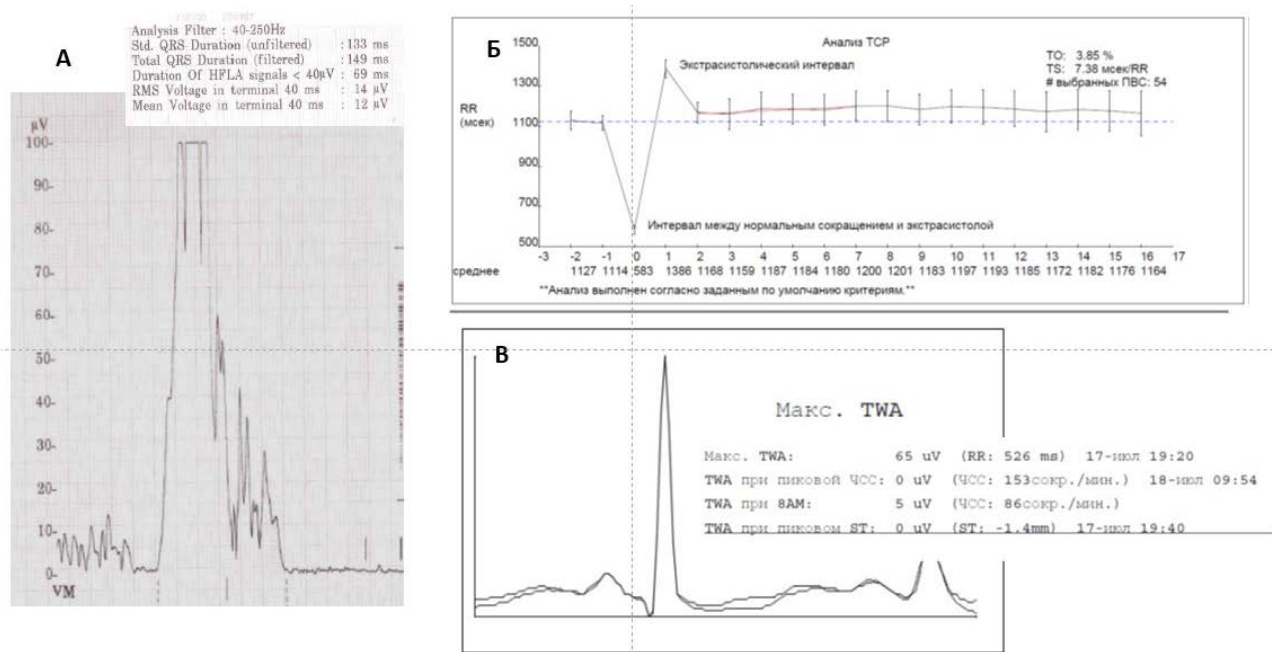


Рис. 2. Результаты обследования с применением дополнительных методов неинвазивной электрокардиологии Анны Х., 17 лет, хоккей на траве (см. табл. 2).

а – ЭКГ-ВР (поздние потенциалы желудочков): fQRS – 149 мс (норма до 114 мс), Last 40 – 69 мс (норма до 38 мс), RMS – 12 µV (норма более 20 µV); б – турбулентность ритма сердца: TO – 3,85% (норма менее 0), TS – 7,38 мс/RR (норма более 6,0 мс/RR); в – микровольтная альтернация Т зубца 65 µV (норма менее 55 µV).

Fig. 2. Results of additional methods of non-invasive electrocardiology Anna H. 17 years old field hockey (Table 2).

а – HR ECG (late ventricular potentials): fQRS –149 ms (normal up to 114 ms), Last 40 – 69 ms (normal up to 38 ms), RMS –12 µV (normal more than 20 µV); б – turbulence of the heart rhythm: TO –3.85% (norm less than 0%), TS – 7.38 ms/RR (norm more than 6.0 ms/RR); в – microvolt alternation of the T wave 65 µV (norm less than 55 µV).

шие на возможное поражение миокарда. Регистрация поздних потенциалов желудочков у больных с острым миокардитом ассоциировалась с худшим прогнозом и большей степенью поражения миокарда [23].

### Заключение

Отмечается низкая (менее 2%) распространенность определенного, вероятного или возможного поражения сердца после инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у юных элитных спортсменов. «Золотым стандартом» диагностики поражения мио-

карда у юных спортсменов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, признана магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием, однако современные методы неинвазивной электрокардиологии, такие как электрокардиография высокого разрешения, оценка variability и турбулентности ритма сердца, микровольтной альтернации зубца Т при холтеровском, мониторинговании электрокардиограммы, информативны для определения показаний к магнитно-резонансной томографии.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Makarov L. Sudden cardiac death in young athletes. In: Sudden Cardiac Death. Editors P. Magnusson, J.A. LeQuang IntechOpen (London, UK) 2020; 51–62. DOI: 10.5772/intechopen.90627 ISBN 978–1–83880–069–7
2. Harmon K.G., Asif I.M., Maleszewski J.J., Owens D.S., Prutkin J.M., Salerno J.C. et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: A decade in review. Circulation 2015; 132: 10–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015431
3. Peterson D.F., Kucera K., Thomas L.C., Maleszewski J., Rosenthal G. L., Chung E. H. et al. Aetiology and incidence of sudden cardiac arrest and death in young competitive athletes in the USA: a 4-year prospective study. Br J Sports Med 2021; 55(21): 1196–1203. DOI: 10.1136/bjsports-2020–102666
4. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A. et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation 2020; 141: 1648–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
5. Brito D., Meester S., Yanamala N., Patel H.B., Balciik B.J., Casaclang-Verzosa G. et al. High prevalence of pericardial involvement in college student athletes recovering from COVID-19. JACC Cardiovasc Imaging 2021; 14: 541–555. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.10.023
6. Clark D.E., Parikh A., Dendy J.M., Diamond A.B., George-Durrett K., Fish F.A. et al. COVID-19 myocardial pathology evaluation in athletes with cardiac magnetic resonance (COMPETE CMR). Circulation 2021; 143: 609–612. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052573

7. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., Zareba K.M., Obaraki T.P., Simonetti O.P., Daniels C.J. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiology* 2021; 6: 116–118. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916
8. Starekova J., Bluemke D.A., Bradham W.S., Eckhardt L.L., Grist T.M., Kasmirek J.E. et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiology* 2021; 6(8): 945–950. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7444
9. Gluckman T.J., Bhave N.M., Allenet L.A., Chung E.H., Spatz E.S., Ammirati E. et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1717–1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
10. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020; 5: 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
11. Drezner J.A., Ackerman M.J., Anderson J., Ashley E., Asplund C.A., Baggish A.L. et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the ‘Seattle criteria’ *Br J Sports Med* 2013; 47(3): 122–124. DOI: 10.1136/bjsports-2012-092067.
12. Sharma S., Drezner J.A., Baggish A., Papadakis M., Wilson M.G., Prutkin J.M. et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1466–1480. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw631
13. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. 3-е издание. М.: Медпрактика-М, 2013; 696 с. [Makarov L.M. ECG in pediatrics. 3 th ed. Moscow: Medpraktika-M, 2013; 696 p. (in Russ.)] ISBN 978–5–98803–297–7
14. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2014; 2(106): 6–71. [Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. Russian National Guidelines on the Use of Holter Monitoring in Clinical Practice. *Rossiiskii kardiologicheskij zhurnal* 2014; 2(106): 6–71. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71. (in Russ.)]
15. Verrier R.L., Klingenheben T., Malik M., El-Sherif N., Exner D.V., Hohnloser S.H. et al. Microvolt T-Wave Alternans. Physiological Basis, Methods of Measurement, and Clinical Utility—Consensus Guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1309–1324. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.029
16. Makarov L., Komoliatova V. Microvolt T-wave alternans during Holter monitoring in children and adolescents. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010; 15(2): 138–144. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2010.00354.x
17. Schmidt G., Malik M., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Rolnitzky L. et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 130–196. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08428-1
18. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. ИД М.: Медпрактика-М; 2017: 504. [Makarov L.M. Holter monitoring. 4 th ed. Moscow; Medpraktika-M; 2017: 504. (in Russ.)] ISBN 978–5–98803–362–2
19. Małek Ł.A., Marczak M., Miłosz-Wieczorek B., Konopka M., Braksator W., Drygas W., Krzywański J. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from Covid-19: a magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging* 2021; 53: 1723–1729. DOI: 10.1002/jmri.27513
20. Catena C., Colussi G., Bulfone L., Da Porto A., Tascini C., Sechi L.A. Echocardiographic comparison of COVID-19 patients with or without prior biochemical evidence of cardiac injury after recovery. *J Am Soc Echocardiogr* 2021; 34: 193–195. DOI: 10.1016/j.echo.2020.10.009
21. Moulson N., Petek B.J., Drezner J.A., Harmon K.G., Kliethermes S.A., Patel M.R., Baggish A.L. Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes Investigators. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation* 2021; 144: 256–266. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824
22. Daniels C. J., Rajpal S., Greenshields J.T., Rosenthal G.L., Chung E.H., Terrin M. et al. Prevalence of clinical and sub-clinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection results from the big ten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiology* 2021; 6(9): 1078–1087. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.5505
23. Mestre J.L., Madrid A. H., Moro C. Signal averaged electrocardiography in patients with acute myocarditis. *Int J Cardiol* 1996; 53(1): 87–89. DOI: 10.1016/0167-5273(95)02479-4

Поступила: 14.03.24

Received on: 2024.03.14

Часть научно-исследовательской работы «Изучения влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на здоровье и функциональное состояние высококвалифицированных спортсменов и разработка методических рекомендаций по обследованию спортсменов, включая несовершеннолетних, по допуску спортсменов к тренировкам и соревнованиям после перенесенного заболевания COVID-19, по восстановлению здоровья и функционального состояния» (Шифр «COVID-22»), выполняемой ФГБУ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России по контракту № 37В/ЦСМ/22 от 10 августа 2022 г.

Конфликт интересов:

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

Part of the research work “Studying the impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the health and functional state of highly qualified athletes and developing methodological recommendations for the examination of athletes, including minors, for the admission of athletes to training and competitions after suffering from COVID-19 disease, for recovery health and functional state” (Code “COVID-22”) performed by the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency of Russia under contract No. 37B/TsSM/22 dated August 10, 2022.

Conflict of interest:

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

# Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом

О.А. Перевезенцев<sup>1,2</sup>, И.С. Мамедов<sup>2</sup>, Д.В. Бурцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ГБУ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, Москва, Россия

## Association of genetic variants of hemostatic system genes with venous thrombosis in children born to mothers with a burdened obstetric and gynecological history

O.A. Perevezentsev<sup>1,2</sup>, I.S. Mamedov<sup>1</sup>, D.V. Burtsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Voyno-Yasenyetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Тромбофилии представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах. Идиопатические венозные тромбозы часто могут возникать в детском возрасте и также быть ассоциированными с определенными генетическими вариантами наследственной предрасположенности к тромбофилиям.

Цель исследования. Анализ ассоциации 8 генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1 –675 5G>4G) с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Материал и методы. В основную группу были включены рожденные от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом 322 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 9,3 года), у которых в анамнезе были эпизоды венозных тромбозов различной локализации. В группу сравнения были включены 159 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 9,5 года), которые не имели в анамнезе эпизодов венозных тромбозов и также были рождены от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Молекулярно-генетический анализ проводился методом ПЦР в реальном времени с автоматическим анализом кривых плавления.

Результаты. По результатам анализа ассоциаций генетических вариантов с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, связь с данной патологией была установлена для следующих генетических вариантов: F5 1691G>A (генотип GA+AA; отношение шансов — ОШ 3,33; 95% доверительный интервал — ДИ 1,19–9,36), ITGA2 807C>T (генотип TT; ОШ 1,92; 95% ДИ 1,20–3,06) и гетерозиготный СТ (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,10–1,93) и ITGB3 1565 T>C (генотип CC; ОШ 2,77; 95% ДИ 1,08–7,02) и TC (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,07–1,83). Заключение. Таким образом, мы установили ассоциацию 3 генетических вариантов (лейденская мутация FV Leiden, ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

**Ключевые слова:** дети, тромбофилия, венозный тромбоз, привычное невынашивание беременности, генетические варианты.

**Для цитирования:** Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Бурцев Д.В. Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 73–79. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-73-79

Thrombophilias are hereditary and acquired conditions characterized by an excessive tendency of the body to form thrombi in the blood vessels. Idiopathic venous thrombosis can often occur in childhood and can also be associated with certain genetic variants of hereditary predisposition to thrombophilia.

Purpose. To analyze the association of 8 genetic variants (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1–675 5G>4G) with venous thrombosis in children born to mothers with a burdened obstetric and gynecological history.

Material and methods. The patient group included 322 children aged 7 to 14 years (average age 9.3 years), who had a history of episodes of venous thrombosis of various locations, born to mothers with obstetric and gynecological history. The comparison group included 159 healthy children also aged from 7 to 14 years (average age 9.5 years), who did not have a history of episodes of venous thrombosis and who were also born to mothers with obstetric and gynecological history. Molecular genetic analysis was carried out using real-time PCR with automatic analysis of melting curves.

Results. Based on the results of an analysis of the association of genetic variants with venous thrombosis in children born to mothers with obstetric and gynecological history, a connection with this pathology was established for genetic variants F5 1691G>A (genotype GA+AA, OR=3.33, 95% CI: 1.19 – 9.36), ITGA2 807C>T (TT genotype (OR=1.92, 95% CI: 1.20 – 3.06) and heterozygous CT (OR=1.46, 95% CI: 1.10 – 1.93)) and ITGB3 1565 T>C (CC genotype (OR=2.77 95% CI: 1.08 – 7.02) and TC (OR=1.40, 95% CI: 1.07 – 1.83)).

Conclusion. Thus, we established an association of 3 genetic variants (Leiden mutation, ITGA2 807C>T and ITGB3 1565 T>C) with venous thrombosis in children born to mothers with obstetric and gynecological history.

**Key words:** children, thrombophilia, venous thrombosis, recurrent miscarriage, genetic variants.

**For citation:** Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Burtsev D.V. Association of genetic variants of hemostatic system genes with venous thrombosis in children born from mothers with a burdened obstetric and gynecological history. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 73–79 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-73-79

**Т**ромбофилии, или повышенная склонность к тромбозам, представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах [1]. Тромбообразование — процесс формирования сгустков крови в местах повреждения сосудистой стенки с целью остановки кровотечения и обеспечения сохранности сосудистой системы [1]. Тромбообразование по своей сути нормальный процесс, который препятствует избыточному истечению крови в местах повреждений сосудистой стенки. Однако в случае если тромботический процесс становится избыточным или служит самостоятельной причиной повреждения сосудистой стенки, он представляет собой патологический процесс — тромбоз [1, 2]. Заболевания, так или иначе связанные с тромбозами сосудов различных локализаций (инфаркты миокарда, инсульты, атеросклероз, гипертоническая болезнь), составляют до 65% от всех патологических форм сердечно-сосудистой патологии. Так, в США наблюдается 600 тыс. случаев тромбоза легочной артерии в год, при этом в 10% случаев наступает летальный исход [2–4].

Тромбофилические состояния могут возникать как самостоятельный патологический процесс, так и как вторичная реакция на ряд заболеваний [1]. Примерами таких заболеваний и патологических процессов могут служить ряд онкологических заболеваний, антифосфолипидный синдром, атеросклероз, гипертоническая болезнь. В качестве причин первичных тромбофилий могут быть избыток в кровотоке клеток крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты), повышение концентрации фибриногена, повышение активности ряда факторов свертывания крови (VIII, VII, IX, X; фактор Виллебранда), избыток ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и ряд других. Таким образом, тромбофилия — это патологический процесс, который включает большое число нозологических форм. С точки зрения этиологии эти заболевания могут наследоваться как моногенно, так и мультифакториально [5]. Впервые молекулярно-генетическая

причина дефицита антитромбина III обнаружена в 1965 г. В 1981–1982 гг. обнаружены тромбофилические состояния, ассоциированные с недостаточностью протеина С и протеина S [6]. Затем была выявлена резистентность фактора Va к активированному протеину С. Активированный протеин С ингибирует факторы Va и VIIa, замедляя тем самым выработку тромбина. Вскоре это патологическое изменение было идентифицировано как замещение единичной аминокислоты в одном из субстратов протеина — факторе V; позднее она получила название фактор V Leiden [7]. В дальнейшем был выявлен ряд генетических вариантов, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность больных к тому или иному виду тромбофилии [5–7].

В настоящее время активно изучаются генетические варианты, с которыми ассоциированы тромбофилические состояния [8]. Описаны два ключевых генетических варианта, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к тромбофилиям: лейденская мутация (генетический вариант F5 c.G1691A, p. Arg506Gln) и генетический вариант в гене протромбина (генетический вариант F2 20210G>A). Показана ассоциация указанных генетических вариантов с гестационной тромбофилией, тромбофилией на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов и ряда других вариантов тромбофилических состояний [9, 10]. Кроме того, выявлены два генетических варианта в генах интегринов (*ITGB3* 1565 T>C, p.L33P и *ITGA2* 807 C>T, p.F224F), которые ассоциированы с гиперагрегацией тромбоцитов [8]. Ген *ITGA2* кодирует белок интегрин-альфа-2 — мембранный гликопротеин, известный как GPIa (platelet glycoprotein Ia, или very late activation protein, VLA), экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты [7]. Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*) кодирует бета-3-субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3a (GPIIa). *ITGB3* участвует в межклеточной адгезии и сигнализации. Ассоциация генетических вариантов с тромбофилиями показана не только для генов свертывающей, но и для анти-свертывающей системы крови, например генетический вариант PAI-675 5G>4G в промоторном участке гена ингибитора активатора плазминогена-1. Хотя его вариант 4G/4G встречается часто в популяции, сочетание его с рисковыми генотипами других генетических вариантов свертывающей системы крови увеличивает риск развития тромбофилических состояний, например у пациентов с дефицитом протеина S.

В последние годы активно изучаются ассоциация молекулярно-генетических вариантов с развитием тромбофилических состояний в детском возрасте. В 1956 г. F.L. Jordan и A. Nadorff [11] описали семей-

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Перевезенцев Олег Александрович — к.м.н., врач лабораторной генетики научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7070–3209  
e-mail: PZPO@mail.ru

Мамедов Ильгар Салехович — к.м.н., вед. науч. сотр. научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0003–0783–2873  
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Бурцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., зав. кафедрой персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4673–7003  
344012 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29

ную предрасположенность к тромбоэмболическим заболеваниям у 40 пациентов с венозными тромбозами, у родственников которых была выявлена тромбофилия в молодом возрасте. В то время еще нельзя было точно определить этиопатогенез указанных тромбофилических состояний. Лишь после открытия факторов наследственной предрасположенности к тромбозам стали понятны молекулярно-генетические звенья их этиологии и патогенеза. В настоящее время нет единого мнения о вкладе наследственных факторов тромбофилий в развитие тромбоза у детей. Так, ряд авторов, которые провели когортные исследования, утверждают, что генетическая предрасположенность к тромбофилиям не повышает риск возникновения тромбозов [12–14]. Но эти исследования выполнены на малых выборках, поэтому могут не отражать реальную ассоциацию генетических вариантов с данной патологией у детей. Исследования о распространенности тромбофилий с наследственной предрасположенностью у детей с венозными и артериальными тромбозами также противоречивы, распространенность колеблется в широком диапазоне от 13 до 78%. Так, исследование с участием 171 ребенка с нецеребральным тромбозом показало, что распространенность тромбофилии с выраженной наследственной предрасположенностью составляет 13% [15]. В противоположность этим данным исследователи из Германии демонстрируют более высокую распространенность генетических факторов у детей с тромбозами — 78% [16]. Такой широкий разброс результатов можно объяснить особенностями дизайна исследования, гетерогенностью выборок пациентов и небольшим числом обследуемых [17]. Так, в первом исследовании возраст обследуемых был намного младше за счет включения детей неонатального периода и составил 2–3 мес. В исследовании из Германии возраст пациентов был старше и составил 6 лет. Кроме того, в первом исследовании до 77% случаев тромбозов ассоциировалось с наличием центральных венозных катетеров, в исследовании же ученых из Германии данный тромбогенный фактор встречался лишь в 18% случаев. Тем не менее авторы обоих исследований отмечают, что с увеличением возраста детей распространенность тромбофилий с наследственной предрасположенностью у детей с тромбозами увеличивается до 60% [17].

Описанные генетические факторы наследственной предрасположенности к тромбофилиям могут быть ассоциированы не только с венозными тромбозами в детском возрасте, но и с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом у их матерей [18]. К ним относятся привычное невынашивание беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность и ряд других патологических состояний. Известно, что при физиологически протекающей беременности имеется постепенно нарастающее усиление коагуляционных свойств крови, направ-

ленное в итоге на предупреждение фатального кровотечения в родах [19, 20]. Данный факт подтверждается увеличением уровня биохимических маркеров внутрисосудистого свертывания крови (D-димера, фибрин-мономеров, комплекса тромбин–антитромбин) на фоне снижения антикоагулянтного потенциала и подавления пристеночных сосудистых фибринолитических реакций. Тем не менее гестационный период жизни женщины, как правило, не сопровождается тромбозами благодаря формированию уникального варианта гемостатического баланса [18, 21, 22]. В то же время даже если фетоплацентарная недостаточность при беременности не привела к неблагоприятному исходу в виде преждевременных родов, возникающая при этом гипоксия может быть одним из факторов возникновения венозных тромбозов у детей, начиная с неонатального периода, особенно имеющих наследственную предрасположенность. Поэтому считаем актуальным изучить ассоциацию ряда генетических вариантов генов гемостаза у детей с эпизодами венозных тромбозов, которые были рождены от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

**Цель исследования:** анализ ассоциации 8 генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1–675 5G>4G) генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

#### Характеристика детей и методы исследования

Исследование выполнено на базе Ростовского областного консультативно-диагностического центра. В основную группу были включены 322 ребенка (157 мальчиков и 165 девочек) в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 9,3 года), у которых в анамнезе имелись эпизоды венозных тромбозов различной локализации. Критерием включения служило наличие у матери отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза в виде различной патологии во время предыдущих беременностей или во время текущей. Выявлены следующие типы отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза матерей: факты преждевременных родов (у 94), антенатальная гибель плода (у 45), выкидыши на поздних сроках (у 56), регрессы и выкидыши на ранних сроках (у 23), риск прерывания последней беременности (у 104).

Критериями исключения служили отсутствие у матери ребенка с эпизодами венозных тромбозов отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, ребенок от первой беременности (т.к. в этом случае невозможно четко проследить особенности данного анамнеза). Кроме того, исключали пациентов с редкими случаями моногенных наследственных заболеваний, ассоциированных с нарушением гемостаза, детей, имевших факторы риска возникнове-

ния вторичных венозных тромбозов: недоношенных детей; детей с врожденными пороками сердца и сосудов; детей с проявлениями перинатального поражения ЦНС ишемического генеза.

В группу сравнения были включены 159 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 9,5 года), которые не имели в анамнезе эпизодов венозных тромбозов и также были рождены от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Из контрольной группы исключали детей от первой беременности.

ДНК выделяли из периферической крови с применением набора ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА («ДНК технология», Россия). Молекулярно-генетическое исследование генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с анализом кривых плавления с использованием набора Кардиогенетика Тромбофилия («ДНК технология», Россия) на детектирующем амплификаторе с 4 каналами детекции ДТпрайм. Регистрация и учет результатов ПЦР проводились автоматически программным обеспечением для данного амплификатора.

Для анализа ассоциации определенных генетических вариантов с венозными тромбозами использовали четырехпольные таблицы распределения с вычислением отношения шансов (ОШ) как критерия ассоциации с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программы Statistica 8.0.

## Результаты и обсуждение

По результатам анализа ассоциаций отдельных генетических вариантов с венозными тромбозами

у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, связь с данной патологией установлена для генетических вариантов F5 1691G>A, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C. Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта F5 1691G>A в основной группе и в группе сравнения представлены в табл. 1.

Мы также проанализировали частоты генотипов GG и GA+AA в исследуемой выборке и группе сравнения. Для суммы генотипов AA+GA ОШ составил 3,33 (95% ДИ 1,19–9,36;  $p < 0,0072$ ); для частого генотипа GG ОШ 0,94 (95% ДИ 0,90–0,98;  $p > 0,1246$ ). Из этих данных видно, что гетерозиготный и гомозиготный генотип по лейденской мутации ассоциируются с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Для указанного генетического варианта показана роль в наследственной предрасположенности к невынашиванию беременности у женщин, но большие когортные исследования ассоциации с венозными тромбозами у детей не проводились [23].

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта ITGA2 807C>T в группе сравнения и в исследуемой выборке отражены в табл. 2.

При анализе частот генотипов CC, CT и TT в группах установлено, что ассоциацию с венозными тромбозами у детей показывает как редкий генотип TT (хотя ОШ ниже, чем для генотипов GA+AA лейденской мутации), так и гетерозиготный генотип (табл. 3). Следует отметить, что частый генотип CC демонстрирует определенный протективный эффект. Таким образом, данный генетический вариант гена интегрин-альфа-2 показывает достоверную ассоциацию с венозными тромбозами у детей, рожденных от мате-

Таблица 1. Частотное распределение генотипов генетического варианта F5 1691G>A в исследуемых группах  
Table 1. Frequency distribution of genotypes of the genetic variant F5 1691G>A in the study groups

Группа	Генотип		
	GG (частый)	GA (гетерозиготный)	AA (редкий)
Основная (больные; n=322)	295 (91,7%)	26 (8,0%)	1 (0,3%)
Сравнения (n=159)	155 (97,5%)	4 (2,5%)	0
P	>0,1246	<0,0072	

Таблица 2. Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGA2 807C>T в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения

Table 2. Frequency distribution of genotypes of the ITGA2 807C>T genetic variant in a sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group

Группа	Генотип		
	CC (частый)	CT (гетерозиготный)	TT (редкий)
Основная (больные; n=322)	115 (35,7%)	133 (41,4%)	74 (22,9%)
Сравнения (n=159)	95 (59,7%)	45 (28,4%)	19 (11,9%)
P	>0,1646	<0,0068	<0,0064

рей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Ранее ассоциация данного варианта установлена только для взрослых с отягощенным анамнезом по тромбофилическим состояниям [24, 25].

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта ITGB3 1565 T>C в группах представлены в табл. 4. После анализа частот генотипов ТТ, ТС и СС в выборке с венозными тромбозами в анамнезе и в группе сравнения получены следующие результаты: для редкого генотипа СС ОШ 2,77 (95% ДИ 1,08–7,02;  $p < 0,0081$ ), для гетерозиготного ТС — ОШ 1,40 (95% ДИ 1,07–1,83;  $p < 0,0065$ ), для частого ТТ — ОШ 0,93 (95% ДИ 0,80–1,07;  $p > 0,1756$ ).

Таким образом, у данного генетического варианта ассоциация выявляется только для редкого гомозиготного генотипа СС. Ген ITGB3 ассоциирован с наследственной предрасположенностью к тромбозам у детей, матери которых имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Ранее ассоциацию данного генетического варианта с тромбозами находили только у взрослых пациентов, причем часто с сопутствующими заболеваниями, например онкологической патологией [26].

Для генетического варианта F2 20210G>A гена протромбина также получено ОШ >1, но значение доверительного интервала вышло за границы статисти-

ческой значимости. Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта F2 20210G>A в группе сравнения и в исследуемой выборке даны в табл. 5.

Мы проанализировали частоты генотипов GG и GA+AA: для суммы генотипов AA+GA — ОШ 2,47 (95% ДИ 0,55–11,14;  $p < 0,0081$ ), для частого генотипа GG ОШ — 0,98 (95% ДИ 0,96–1,00;  $p > 0,1246$ ). Таким образом, несмотря на то что ОШ >1 этот генетический вариант статистически значимо не ассоциирован с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, хотя в ряде исследований показана его ассоциация с привычным невынашиванием беременности [27].

### Заключение

Таким образом, мы установили ассоциацию 3 генетических вариантов (лейденская мутация, ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Следовательно, эти гены вносят вклад в наследственную предрасположенность к данной патологии у детей. Следует отметить, что ассоциацию показали гены интегринов, которые являются гликопротеинами тромбоцитарной мембраны. Можно предположить,

Таблица 3. Результат сравнения частот генотипов по генетическому варианту ITGA2 807C>T среди исследуемых пациентов в зависимости от наличия венозных тромбозов

Table 3. The result of comparison of genotype frequencies for the ITGA2 807C>T genetic variant among the studied patients depending on the presence of venous thrombosis

Генотип	ОШ (95% ДИ)	P
ТТ	1,92 (1,20–3,06)	<0,0064
СТ	1,46 (1,10–1,93)	<0,0068
СС	0,59 (0,49–0,72)	>0,1646

Таблица 4. Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGB3 1565 T>C в зависимости от наличия венозных тромбозов

Table 4. Frequency distribution of genotypes of the genetic variant ITGB3 1565 T>C depending on the presence of venous thrombosis

Группа	Генотип		
	ТТ (частый)	ТС (гетерозиготный)	СС (редкий)
Основная (больные; n=322)	194 (60,2%)	100 (31,1%)	28 (8,7)
Сравнения (n=159)	103 (64,8%)	51 (32,1%)	5 (3,1)
P	>0,1756	<0,0065	<0,0081

Таблица 5. Частотное распределение генотипов генетического варианта F2 20210G>A в зависимости от наличия венозных тромбозов

Table 5. Frequency distribution of genotypes of the genetic variant F2 20210G>A depending on the presence of venous thrombosis.

Группа	Генотип		
	GG (частый)	GA (гетерозиготный)	AA (редкий)
Основная (больные; n=322)	312 (96,9%)	8 (2,5%)	2 (0,6%)
Сравнения (n=159)	157 (98,8%)	2(1,2%)	0

что при гипоксии плода, обусловленной фетоплацентарной недостаточностью, возникают определенные повреждения мембраны тромбоцитов у будущего ребенка, что в совокупности с определенными генетическими вариантами генов данных белков повышает риск тромбообразования. В дальнейшем было бы интересно на больших выборках изучить ассоциацию вариантов *ITGA2* с. 807C>T и *ITGB3* с. 1565T>C с тромбофилическими состояниями у детей от первой беременности, у матерей которых в гестацион-

ный период имелась хроническая фетоплацентарная недостаточность. Резюмируя все изложенное, можно сделать вывод, что молекулярно-генетический анализ для выявления лейденской мутации, вариантов *ITGA2* с. 807C>T и *ITGB3* с. 1565T>C можно рекомендовать детям матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом в качестве теста на наследственную предрасположенность к венозным тромбозам, так как это важно для профилактики данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, Pa.: Lippincott, 2006: 1827.
- Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2005; 3(8): 1554–1560. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2005.01414.x
- Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2007; 5 Suppl 1: 41–50. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2007.02493.x
- Schellong S.M. Distal DVT: worth diagnosing? Yes. J Thromb Haemost 2007; 5 Suppl 1: 51–54. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2007.02490.x
- Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. Тромбоз, гемостаз и реология 2007; 3: 32–40. [Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L. The role of heredity in the development of thrombosis. Tromboz, gemostaz i reologiya 2007; 3: 32–40. (in Russ.)]
- Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. Thromb J 2006; 4: 15. DOI: 10.1186/1477–9560–4–15
- Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. Русский медицинский журнал 2013; 17: 896–901. [Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L., Smirnov A.N., Pogorel'skaya E.P., Markova M.L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2013; 17: 896–901. (in Russ.)]
- Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofauer S., Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl): 844S–886S. DOI: 10.1378/chest.08–0761
- Шмаков Р.Г., Кирющенко П.А., Пырегов А.В., Виноградова М.А., Баев О.Р., Кан Н.Е. и др. Краткий протокол: Исследование системы гемостаза во время беременности и после родов. Акушерство и гинекология 2015; 4: 1–2. [Shmakov R.G., Kiryushchenkov P.A., Pyregov A.V., Vinogradova M.A., Bayev O.R., Kan N.E. et al. Brief protocol: Study of the hemostatic system during pregnancy and after childbirth. Akusherstvo i ginekologiya 2015; 4: 1–2. (in Russ.)]
- Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П. Ведение беременных с тромбофилией. Российский вестник акушера-гинеколога 2013; 13(4): 79–81. [Krasnopol'skiy V.I., Petrukhin V.A., Mel'nikov A.P. Management of pregnant women with thrombophilia. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2013; 13(4): 79–81. (in Russ.)]
- Jordan F.L., Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. Acta Med Scand 1956; 156(4): 267–275. DOI: 10.1111/j.0954–6820.1956.tb00084.x
- Revel-Vilk S., Chan A., Bauman M., Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. J Thromb Haemost 2003; 1(5): 915–921. DOI: 10.1046/j.1538–7836.2003.00158.x
- van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R., Hirasings R.A., Heijmans H.S., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr 2001; 139(5): 676–681. DOI: 10.1067/mpd.2001.118192
- Albisetti M., Moeller A., Waldvogel K., Bernet-Buettiker V., Cannizzaro V., Anagnostopoulos A. et al. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. Acta Haematol 2007; 117(3): 149–155. DOI: 10.1159/000097462
- Revel-Vilk S., Kenet G. Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease. Thromb Res 2006; 118(1): 59–65. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.05.026
- Ehrenforth S., Junker R., Koch H.G., Kreuz W., Münchow N., Scharrer I., Nowak-Göttl U. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. Eur J Pediatr 1999; 158 Suppl 3: S97–104. DOI: 10.1007/pl00014359
- Жданова Л.В. Генетически детерминированные тромбофилии в детском возрасте. Вестник БГУ. Медицина и фармация 2015; 12: 114–122. [Zhdanova L.V. Genetically determined thrombophilias in childhood. Vestnik BGU. Meditsina i farmatsiya 2015; 12: 114–122. (in Russ.)]
- Момот А.П., Николаева М.Г. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. Гепаринопрофилактика. Медицинский Совет 2017; 13: 71–78. [Momot A.P., Nikolaeva M.G. Thrombophilias in obstetric and gynecological practice, heparin prevention. Meditsinskiy sovet 2017; 13: 71–78. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2017–13–71–78
- Hale S.A., Schonberg A., Badger G.J., Bernstein I.M. Relationship between prepregnancy and early pregnancy uterine blood flow and resistance index. Reprod Sci 2009; 16(11): 1091–1096. DOI: 10.1177/1933719109341843
- Walsh M., Neuman A., Wlody D. Maternal haemorrhage. Br J Anaesth 2009; 103 Suppl 1: i47–56. DOI: 10.1093/bja/aep303
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина 2012; 5: 22–29. [Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroyeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina Ye.V., Kazakova L.A. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. Prakticheskaya meditsina 2012; 5: 22–29. (in Russ.)]
- Momot A.P., Semenova N.A., Belozherov D.E., Trukhina D.A., Kudinova I.Y. The Dynamics of the hemostatic Parameters in Physiological Pregnancy and After Delivery. J Hematol Blood Transfus Disord 2016; 3: 005. DOI: 10.24966/HBTD-2999/100005
- Mahmutbegović E., Marjanović D., Medjedović E., Mahmutbegović N., Dogan S., Valjevac A. et al. Prevalence

- of F5 1691G>A, F2 20210G>A, and MTHFR 677C>T polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss. *Bosn J Basic Med Sci* 2017; 17(4): 309–314. DOI: 10.17305/bjbms.2017.1954
24. Weng Z., Li X., Li Y., Lin J., Peng F., Niu W. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(11): e78093. DOI: 10.1371/journal.pone.0078093
25. Adorno-Cruz V., Liu H. Regulation and functions of integrin  $\alpha 2$  in cell adhesion and disease. *Genes Dis* 2018; 6(1): 16–24. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.12.003
26. Alsulaim A.Y., Azam F., Sebastian T., Mahdi Hassan F., AbdulAzeez S., Borgio J.F., Alzahrani F.M. The association between two genetic polymorphisms in ITGB3 and increase risk of venous thromboembolism in cancer patients in Eastern Province of Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci* 2022; 29(1): 183–189. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.08.073
27. Gunathilake K.M., Sirisena U.N., Nisansala P.K., Goonasekera H.W., Jayasekara R.W., Dissanayake V.H. The Prevalence of the Prothrombin (F2) 20210G>A Mutation in a Cohort of Sri Lankan Patients with Thromboembolic Disorders. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015; 31(3): 356–361. DOI: 10.1007/s12288-014-0452-7

Поступила: 12.03.24

Received on: 2024.03.12

*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.*

## Синдром Прадера–Вилли с атипичной делецией 15q вследствие несбалансированной транслокации между хромосомами 13 и 15

Н.В. Шилова, М.Е. Миньженкова, Ж.Г. Маркова, Г.Н. Матющенко

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

## Prader–Willi syndrome with atypical 15q deletion due to an unbalanced translocation between chromosomes 13 and 15

N.V. Shilova, M.E. Minzhenkova, Zh.G. Markova, G.N. Matyschenko

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Синдром Прадера–Вилли (ОМIM #176270) — мультисистемное заболевание, обусловленное различными генетическими механизмами: либо делецией в районе q11.2–q13 отцовской хромосомы 15, либо материнской однородительской дисомией хромосомы 15, либо патологией импринтинга генов в проксимальной части длинного плеча хромосомы 15. Наиболее частой является делеция 15q11.2–q13 размером примерно 6 млн п.н., которая, как правило, возникает *de novo*. Однако описаны редкие случаи делеции 15q11.2–q13 при несбалансированных транслокациях с вовлечением хромосомы 15. Различные диагностические методы, такие как стандартное цитогенетическое исследование, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) или микроматричная сравнительная геномная гибридизация необходимы не только для несомненного подтверждения клинического диагноза синдрома Прадера–Вилли, но и для установления механизмов формирования и происхождения хромосомного дисбаланса у пациента с синдромом Прадера–Вилли.

Цель исследования. Установление происхождения нетипичной делеции 15q у пациента с синдромом Прадера–Вилли.

Методы исследования. Стандартное цитогенетическое исследование, FISH с ДНК-зондами на хромосомы 13 и 15, хромосомный микроматричный анализ.

Результаты. При хромосомном микроматричном анализе пациента с аномальным фенотипом установлена делеция 15q11.2–q13.3 размером 8,7 млн п.н. Молекулярно-цитогенетическое обследование родителей пациента выявило у отца реципрокную транслокацию между хромосомами 13 и 15. Делеция 15q11.2–q13.3 у пациента стала следствием 2:2 патологической мейотической сегрегации отцовской реципрокной транслокации по совместному 2-му типу.

Заключение. Комплексный цитогеномный подход в диагностике хромосомной патологии, ассоциированной с фенотипом синдрома Прадера–Вилли, позволяет не только точно определять количество геномных копий участков ДНК в районе q11–q13 хромосомы 15, но и детализировать структуру и происхождение геномного дисбаланса. Такая информация предоставляет возможность для более эффективного медико-генетического консультирования семьи с больным ребенком и выбора тактики последующей пренатальной или преимплантационной диагностики.

**Ключевые слова:** дети, синдром Прадера–Вилли, делеция 15q, реципрокная транслокация, патологическая мейотическая сегрегация.

**Для цитирования:** Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Матющенко Г.Н. Синдром Прадера–Вилли с атипичной делецией 15q вследствие несбалансированной транслокации между хромосомами 13 и 15. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 80–85. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–80–85

Prader–Willi syndrome (PWS) (OMIM #176270) is a neurobehavioral disorder that is caused by various genetic mechanisms. These mechanisms include a deletion in the q11.2–q13 region of the paternal chromosome 15, maternal uniparental disomy of chromosome 15, or a pathology of gene imprinting in the proximal part of the long arm of chromosome 15. The most common cause of PWS is a 15q11.2–q13 deletion of approximately 6 Mb, which typically occurs spontaneously. However, there have been rare cases of 15q11.2–q13 deletion associated with unbalanced translocations involving chromosome 15. In order to accurately diagnose PWS and determine the mechanisms behind the chromosomal imbalance, various diagnostic methods such as conventional cytogenetics, fluorescence in situ hybridization (FISH) or microarray comparative genomic hybridization are necessary.

The aim. To determine the origin of an atypical 15q deletion in a patient with Prader–Willi syndrome.

Methods. Conventional cytogenetic study, FISH with DNA probes for chromosomes 13 and 15, and chromosomal microarray analysis.

Results. Showed that the patient had an 8.7 Mb deletion in the 15q11.2–q13.3 region, which was found to be a consequence of a meiotic malsegregation of a reciprocal translocation between chromosomes 13 and 15 in the patient's father. The scope of the results is in informing medical genetic counseling of patients and families with a hereditary disease.

Conclusion. A comprehensive cytogenomic approach in diagnosis of genetic variations associated with Prader–Willi syndrome allows for accurate determination of copy number variations and provides information on the structure and origin of genomic imbalance. This information can be valuable for guiding medical genetic counseling and making decisions regarding future prenatal or preimplantation diagnoses.

**Key words:** children, Prader–Willi syndrome, 15q deletion, reciprocal translocation, meiotic malsegregation.

**For citation:** Shilova N.V., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Matyschenko G.N. Prader–Willi syndrome with atypical 15q deletion due to an unbalanced translocation between chromosomes 13 and 15. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(3): 80–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–80–85

Синдром Прадера–Вилли (ОМIM #176270) — мультисистемное генетическое заболевание, которое регистрируется с частотой 1:10 000–30 000 новорожденных [1, 2]. Синдром Прадера–Вилли

характеризуется широким клиническим полиморфизмом. В пренатальном онтогенезе отмечаются многоводие, снижение подвижности и задержка роста плода. Основными клиническими характери-

стиками в неонатальном периоде служат мышечная гипотония, гипорефлексия и скудное питание в результате ослабления сосательного и глотательного рефлексов. Отмечается также гипоплазия гениталий вследствие гипогонадизма.

В течение первых 12–18 мес развивается неконтролируемая гиперфагия, которая приводит к множеству соматических и физиологических нарушений, в частности к ожирению. Характерными признаками для пациентов с синдромом Прадера–Вилли в детском возрасте служат ожирение, низкий рост, гипогонадизм и нарушение интеллектуального развития различной степени выраженности. У пациентов отмечаются аномалии развития черепа и лицевых структур (долихоцефалия, миндалевидный разрез глазных щелей, гипертелоризм, эпикант, микрогнатия, рыбообразный рот, высокое небо, диспластичные ушные раковины), акромикрия, аномалии дерматоглифики, страбизм и др. [1, 3, 4].

Наиболее распространенная причина возникновения синдрома Прадера–Вилли — протяженная делеция в районе q11.2–q13 отцовской хромосомы 15, которая регистрируется у 60% пациентов [5]. Делеции возникают в результате негомологичной рекомбинации, обусловленной блоками низкокопийных повторов, расположенных на хромосоме 15 в районах точек разрыва (break point — ВР) и в зависимости от этого подразделяются на 2 класса. Делеции класса 1 размером 6 млн п.н. локализируются между проксимальной (ВР1) и дистальной (ВР3) точками разрывов и встречаются примерно у 40% пациентов с синдромом Прадера–Вилли. Делеции класса 2 размером примерно 5,3 млн п.н. находятся между второй проксимальной (ВР2) и дистальной (ВР3) точками разрывов и встречаются в 50% случаев [5, 6]. В редких случаях (менее 10%) положение делеции может не совпадать со стандартными точками разрыва [7].

Материнская однородительская дисомия регистрируется в 20–30% случаев синдрома Прадера–Вилли и определяет гетеродисомию вследствие нерасхождения материнских хромосом в первом делении мейоза с последующей коррекцией трисомии (моносомии) хромосомы 15, комплементации

гамет и Робертсоновской транслокации, вовлекающей хромосому 15 [8].

Патология импринтинга при синдроме Прадера–Вилли выявляется только в 1–3% случаев и может быть представлена либо трудно определяемой делецией в 5'-конце гена *SNRPN*, локализованного в центре импринтинга, либо эпигенетическими изменениями, влияющими на метилирование и экспрессию генов во всем импринтированном районе. В обоих случаях пациенты наследуют хромосому 15 от каждого из родителей [9].

Основная масса случаев синдрома Прадера–Вилли возникает спорадически, но отмечают и семейные формы. Риск повторного рождения ребенка с синдромом Прадера–Вилли зависит от генетической причины заболевания в каждом конкретном случае.

Представляем редкий случай синдрома Прадера–Вилли с делецией 15q нетипичного размера вследствие несбалансированной транслокации между хромосомами 13 и 15 отцовского происхождения.

**Клинический случай.** Пациент, мальчик в возрасте 3 лет 11 мес, родился от второй беременности в результате экстракорпорального оплодотворения (методом ICSI — intracytoplasmic sperm injection). При беременности наблюдалось плохое шевеление плода. Роды срочные путем кесарева сечения. При рождении масса 3240 г, рост 51 см. У новорожденного отмечались врожденный порок сердца (открытое овальное окно), крипторхизм. Наблюдалась выраженная гипотония, слабый крик. Голову держит с 1 года, сидит с 2 лет, самостоятельно не ходит. На момент осмотра: рост 98 см (25-й центиль) масса тела 20 кг (97-й центиль), окружность головы 52 см (75-й центиль). Задержка психомоторного и речевого развития — произносит слоги и отдельные слова, фразовой речи нет.

Объективно: ожирение, страбизм, множественный кариес, двусторонний крипторхизм.

Это повторный случай рождения ребенка с врожденными пороками развития в семье: первый ребенок умер в возрасте 6 мес от двусторонней пневмонии. Во время беременности наблюдалось плохое шевеление плода. Роды на 41–42-й неделе, масса тела 3200 г, рост 51 см, двусторонний крипторхизм, врожденный порок сердца (открытое овальное окно), выраженная гипотония, стридор.

**Методы исследования.** Приготовление и анализ хромосомных препаратов из культивированных лимфоцитов периферической крови (GTG-окраска) проводили по стандартному протоколу. Хромосомный микроматричный анализ геномной ДНК лимфоцитов периферической крови пациента выполняли с использованием микроматриц CytoScan 750k в соответствии с инструкциями производителя (Affymetrix Inc., США). Данные были обработаны, проанализированы и нормализованы с помощью Affy-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Шилова Надежда Владимировна — д.м.н., зав. лабораторией цитогенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0002–0641–1084 e-mail: nvsh05@mail.ru

Миньженкова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории цитогенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова», ORCID: 0000–0001–5458–0408

Маркова Жанна Геннадьевна — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории цитогенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова», ORCID: 0000–0003–2941–2861

Матющенко Галина Николаевна — зав. консультативным отделением, врач-генетик Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова», ORCID: 0000–0002–9231–3009 15522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

metrix Chromosome Analysis Suite (ChAS) 4.0 (версия референсного генома NA33.1 (hg19).

Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) проводили на хромосомных препаратах из культуры лимфоцитов периферической крови по протоколу фирмы-производителя. Были использованы локус-специфичные ДНК-зонды на хромосому 15: UB3A (15q11)(SpOrange)/PML (15q34)(SpGreen) (KREATECH, Нидерланды). Анализ проводили с использованием эпифлуоресцентного микроскопа AxioImager M.1 (Carl Zeiss) и компьютерной программы обработки цифровых изображений Isis (MetaSystems, Германия)

### Результаты

При хромосомном микроматричном анализе выявлена патогенная делеция «критического» для синдрома Прадера–Вилли региона 15q11–q13 размером 8,7 млн п.н. (рис. 1). Молекулярный кариотип пациента: агг [hg19] 15q11.2q13.3(22770421\_31511896)x1. В район делеции входят 28 OMIM-аннотированных генов, в том числе ассоциированных с синдромом Прадера–Вилли (делеция BP1–BP3).

Поскольку в семье зарегистрирован повторный случай рождения больного ребенка, было проведено молекулярно-цитогенетическое обследование родителей с целью выявления возможного носительства структурной хромосомной перестройки. FISH-анализ с ДНК-зондами на «критический» регион и локус PML хромосомы 15 выявил у отца пациента реципрокную транслокацию между хромосомами 13 и 15 (рис. 2, а). Кариотип отца — 46,XY,t(13;15)(q11.1;q13.3). Кариотип матери — 46,XX. При стандартном цитогенетическом исследовании у пациента выявлен кариотип 46,XY,+der(13)t(13;15)(q11.1;q13.3)pat,-15. Фрагмент кариограммы пациента с дериватной хромосомой 13 представлен на рис. 2, б.

### Обсуждение

У ребенка с фенотипическими проявлениями синдрома Прадера–Вилли при хромосомном микроматричном анализе был выявлен односегментный геномный дисбаланс в виде делеции «критического» для этого синдрома региона 15q11–q13. В район делеции входят OMIM-аннотированные гены, ассоциированные с синдромом Прадера–Вилли. Таких генов известно более десятка, все они локализованы в области от проксимальной (BP1) до дистальной (BP3) точек разрывов, в том числе *TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPAI*, *NIPA2*, *MRKN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *NIPAP1*, *SNURF-SNRPN*, *SNORDs*, *UBE3A*, *ATP10A*, *GABRB3*, *GABRA5*, *GABRG3*, *OCA2* и *HERC2*. Импринтированные гены *MRKN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *NIPAP* *SNURF-SNRPN* экспрессируются на отцовской хромосоме 15, и нарушение их экспрессии вследствие делеции ассоциировано с фенотипическими проявлениями синдрома Прадера–Вилли [10]. Делеция неимпринтированных генов *TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPAI*, *NIPA2*, локализованных в проксимальной части района 15q11.2, приводит к неврологическим, когнитивным и поведенческим расстройствам у пациентов с синдромом Прадера–Вилли [11]. Поскольку выявленная у пациента делеция более протяженная, чем классическая BP1–BP3, в зону структурной перестройки попадают ряд генов (*APBA2*, *CHRFAM7A*, *FAN1*, *TRPM1*), ассоциированных с синдромом дистальной микроделеции 15q13.3 (OMIM#612001). Гаплонедостаточность по этим генам приводит к таким клиническими проявлениям, как задержка психоречевого развития, аутизм, шизофрения, заболевания аутистического спектра, биполярное расстройство и судороги/эпилепсия [12, 13]. Известно, что в 75% случаев эта делеция наследуется от фенотипически нормальных родителей вследствие неполной пенетрантности генов, входящих в ее состав [14]. С учетом возраста пациента очевидно, что клинические проявления

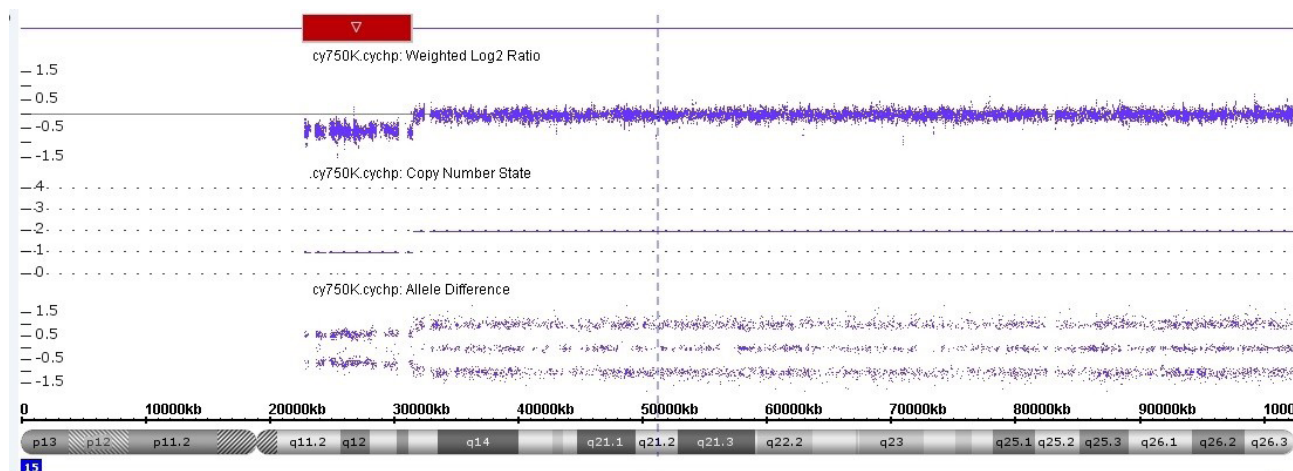


Рис. 1. Результат хромосомного микроматричного анализа: гемизиготная делеция 15q11.2q13.3

Fig. 1. Chromosomal microarray analysis result: hemizygous deletion 15q11.2q13.3

преимущественно ассоциированы с вложенной классической делецией ВР1–ВР3.

В большинстве случаев синдром Прадера–Вилли возникает спорадически, вследствие особенностей геномной архитектуры проксимальной части длинного плеча хромосомы 15. Обогащенность района 15q11–q13 низкокопийными повторами с высокой степенью идентичности ДНК-последовательностей, в которых кластеризуются точки разрывов (ВР1–ВР-6), обуславливает высокую вероятность эктопической рекомбинации между ними, что приводит к образованию рекуррентных микроструктурных перестроек, в том числе делеций, в этой области [15, 16]. Спорадический характер возникновения микроделеции 15q11–q13 в родительском гаметогенезе определяет низкий, сопоставимый с общепопуляционным генетический риск. Однако повторный случай рождения больного ребенка и нетипичный для синдрома Прадера–Вилли размер делеции 15q11–q13 позволил предположить другой механизм формирования данной микроструктурной хромосомной перестройки. Факт выявления у отца реципрокной транслокации между хромосомами 13 и 15 позволил сделать заключение, что ребенок унаследовал дериватную хромосому 13 вследствие редкого, совместного 2-го типа патологической мейотиче-

ской сегрегации отцовской реципрокной транслокации (рис. 2, в). Дериватная хромосома 13 содержит короткое плечо, центромеру и часть длинного плеча (p13→q11.1) хромосомы 13, а также фрагмент длинного плеча хромосомы 15 (q13.3→qter). При этом нормальный гомолог хромосомы 15 отсутствует. Следует отметить, что именно такой тип патологической мейотической сегрегации характерен для реципрокных транслокаций, вовлекающих акроцентрические хромосомы [17]. Таким образом, в структуре геномного дисбаланса у ребенка, помимо делеции интерстициального района хромосомы 15, имеется также дупликация интерстициального района хромосомы 13. Поскольку дупликация представлена исключительно генетически инертным гетеро-хроматином короткого и длинного плеча хромосомы 13, увеличение копийности этих районов не влияет на формирование аномального фенотипа у ребенка. Точка разрыва на хромосоме 13 локализована в области прицентромерных ДНК-повторов, поэтому такая дупликация не может быть выявлена при хромосомном микроматричном анализе в силу особенностей геномного покрытия микроматрицы.

Реципрокные транслокации, при которых происходит обмен хроматина между различными хромосомами — наиболее частая структурная хромосом-

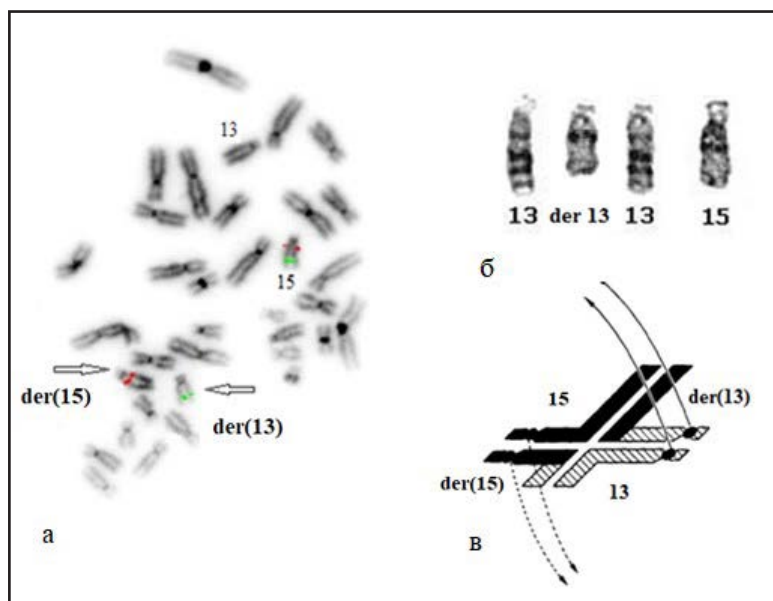


Рис. 2. Дериватные хромосомы вследствие реципрокной транслокации между хромосомами 13 и 15.

а — дериватные хромосомы 13 и 15 у отца (инвертированная DAPI-окраска): интактная хромосома 15 содержит локусы UB3A (15q11) (красный сигнал) и PML (15q34) (зеленый сигнал). Дериватная хромосома 15 — der(15) содержит только локус UB3A, в то время как локус PML транслоцирован на хромосому 13 — der(13); б — фрагмент кариограммы пациента с дериватной хромосомой 13 отцовского происхождения. Нормальный гомолог хромосомы 15 отсутствует; в — схема мейотической сегрегации квадриллента реципрокной транслокации 13;15 по совместному 2-му типу.

Fig. 2. Derivative chromosomes generated by translocation between chromosomes 13 and 15.

а — derivative chromosomes 13 and 15 in the father (inverted DAPI staining): intact chromosome 15 contains the UB3A (15q11) (red signal) and PML (15q34) (green signal) loci. Derivative chromosome 15, der(15), contains only the UB3A locus, while the PML locus is translocated to chromosome 13, der(13); б — patient karyogram fragment with derivative chromosome 13 of paternal origin. The normal homologue of chromosome 15 is missing; в — scheme of the adjacent-2 segregation mode of the reciprocal translocation 13;15 quadrivalent.

ная перестройка; такие транслокации встречаются в популяции с частотой около 1:500 (0,15–0,2%) [18]. Большинство носителей реципрокных транслокаций (транслокационные гетерозиготы) фенотипически нормальны, но имеют повышенный риск рождения детей с умственной отсталостью и множественными врожденными пороками развития. Риск рождения больного ребенка у носителей реципрокных транслокаций может варьировать от низкого (5% и менее) до высокого (20–50%), в зависимости от определенных характеристик транслокации, типа патологической сегрегации, а также (в отдельных случаях) пола носителя транслокации [17]. Поэтому установление происхождения хромосомной аномалии принципиально для корректного медико-генетического консультирования семьи и оценки повторного генетического риска. Учитывая сходную клиническую картину у обоих sibсов, можно предположить, что и у первого ребенка имела делеция 15q11–q13 вследствие патологической мейотической сегрегации отцовской реципрокной транслокации, что определяет высокий эмпирический повторный риск рождения ребенка с данной хромосомной патологией в семье.

Случаи делеции 15q вследствие несбалансированной транслокации между хромосомой 15 и другими хромосомами у пациентов с синдромом Прадера–Вилли являются редкими. Так, в базе данных PubMed

представлено всего 56 публикаций по запросу «синдром Прадера–Вилли вследствие несбалансированной транслокации». Тем не менее этот факт нужно учитывать при получении аномального результата хромосомного микроматричного анализа. В представленном случае последующее молекулярно-цитогенетическое обследование родителей и ревизия кариотипа пациента выявили более сложную, чем делеция, хромосомную перестройку и позволили установить унаследованный вариант синдрома Прадера–Вилли.

### Заключение

Один из ключевых моментов медико-генетического консультирования — установление повторного генетического риска рождения детей с наследственным заболеванием. Представленный случай наглядно иллюстрирует необходимость использования различных диагностических подходов с целью установления происхождения микроделеции (*de novo* или унаследованные) у пациента с синдромом Прадера–Вилли. Идентификация механизма формирования и происхождения хромосомного дисбаланса крайне важны для оценки повторного риска рождения ребенка с наследственной патологией, планирования тактики пренатальной диагностики при последующих беременностях и, если необходимо, преимплантационной генетической диагностики.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Cassidy S.B., Schwartz S., Miller J.L., Driscoll D.J. Prader–Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14(1): 10–26. DOI: 10.1038/gim.0b013e31822bead0
- Ho-Ming L. Adult Prader–Willi syndrome: an update on management. *Case Rep Genet* 2016; 2016: 5251912. DOI: 10.1155/2016/5251912
- Holm V.A., Cassidy S.B., Butler M.G., Hanchett J.M., Greenswag L.R., Whitman B.Y. et al. Prader–Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91(2): 398–402.
- Angulo M.A., Butler M.G., Cataletto M.E. Prader–Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1249–1263. DOI: 10.1007/s40618–015–0312–9
- Butler M.G., Hartin S.N., Hossain W.A., Manzardo A.M., Kimonis V., Dykens E. et al. Molecular genetic classification in Prader–Willi syndrome: a multisite cohort study. *J Med Genet* 2019; 56: 149–153. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018–105301
- Cheon C.K. Genetics of Prader–Willi syndrome and Prader–Willi-like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 21: 126–135. DOI: 10.6065/apem.2016.21.3.126
- Kim S.J., Miller J.L., Kuipers P.J., German J.R., Beaudet A.L., Sahoo T., Driscoll D.J. Unique and atypical deletions in Prader–Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 283–290. DOI: 10.1038/ejhg.2011.187
- Xeftaris A., Sekerli E., Arampatzi A., Charisiou S., Oikonomidou E., Efsthathiou G. et al. Expanded Prader–Willi syndrome due to an unbalanced *de novo* translocation t(14;15). Report and review of the literature. *Cytogenet Genome Res* 2019; 159(3): 109–118. DOI: 10.1159/000504159
- Horsthemke B., Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 292–299. DOI: 10.1159/000090844
- Butler M.G., Duis J. Chromosome 15 Imprinting Disorders: Genetic Laboratory Methodology and Approaches. *Front Pediatr* 2020; 8: 154. DOI: 10.3389/fped.2020.00154
- Butler M.G. 15q11.2 BP1–BP2 microdeletion. *J Intellect Disabil Res* 2017; 61(6): 568–579. DOI: 10.1111/jir.12382
- Ziats M.N., Goin-Kochel R.P., Berry L.N., Ali M., Ge J., Guffey D. et al. The complex behavioral phenotype of 15q13.3 microdeletion syndrome. *Genet Med* 2016; 11(18): 1111–1118. DOI: 10.1038/gim.2016.9
- Alsagob M., Salih M.A., Hamad M., Al-Yaffe Y., Al-Zahrani J., Al-Bakheet A. et al. First report of two successive deletion on chromosome 15q13 cytogenetic bands in a boy and girl: additional data to 15q13.3 syndrome with a report of high IQ patient. *Mol Cytogen* 2019; 12: 21. DOI: 10.1186/s13039–019–0432–6
- Lowther C., Costain G., Stavropoulos D.J., Melvin R., Silver-sides C. K., Andrade D. M. et al. Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature. *Genet Med* 2015; 17: 149–157. DOI: 10.1038/gim.2014.83
- Pujana M.A., Nadal M., Guitart M., Armengol L., Gratacos M., Estvill X. Human chromosome 15 q11–q14 regions of rearrangements contain clusters of LCR15 duplicons. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(1): 26–35. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200760
- Vollger M.R., Guitart X., Dishuck P.C., Mercuri L., Harvey W.T., Gershman A. et al. Segmental duplications and their

- variation in a complete human genome. *Science*. 2022; 376(6588): eabj6965. DOI: 10.1126/science.abj6965
17. Gardner R.J., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling (5 ed.) Oxford University Press, 2018; 134–212.
18. Verdoni A., Hu J., Surti U., Babcock M., Sheehan E., Clemens M. et al. Reproductive outcomes in individuals with chromosomal reciprocal translocations. *Genet Med* 2021; 23: 1753–1760. DOI: 10.1038/s41436-021-01195-w

Поступила: 22.03.24

Received on: 2024.03.22

*Исследование проведено в рамках темы НИР №122032300370–1 «Изучение структурно-функциональных особенностей и механизмов формирования хромосомных аномалий и геномного дисбаланса».*

*The study was carried out within the framework of research topic No. 122032300370–1 “Study of structural and functional features and mechanisms of formation of chromosomal abnormalities and genomic imbalances.”*

*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.*

## Взаимодействие высокотехнологичных перинатальных и офтальмологических центров как основа благоприятных исходов ретинопатии недоношенных

*А.В. Терещенко<sup>1,2</sup>, И.Г. Трифаненкова<sup>1,2</sup>, А.А. Выдрина<sup>1</sup>, С.В. Исаев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс — «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Калужский филиал, Калуга, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им К.Э. Циолковского», Калуга, Россия

## Interaction of high-tech perinatal and ophthalmological centers as the basis for favorable outcomes of retinopathy of prematurity

*A.V. Tereshchenko<sup>1,2</sup>, I.G. Trifanenkova<sup>1,2</sup>, A.A. Vydrina<sup>1</sup>, S.V. Isaev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Kaluga branch, Kaluga, Russia;  
<sup>2</sup>Tsiolkovski Kaluga State University, Kaluga, Russia

**Цель исследования.** Анализ заболеваемости, структуры и методов лечения активной ретинопатии недоношенных в условиях современного высокотехнологичного перинатального центра специалистами федеральной офтальмологической клиники.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты офтальмологического мониторинга 979 недоношенных детей с массой тела при рождении 460–2200 г и сроком гестации 22–36 нед, находившихся на выхаживании в условиях перинатального центра «Калужская областная клиническая больница» с 2021 по 2023 г. Показаниями к проведению лечебных мероприятий служило выявление II и III стадий активной ретинопатии недоношенных с неблагоприятным типом течения, задней агрессивной ретинопатии недоношенных, ретинопатии недоношенных 1-й зоны.

**Результаты.** За анализируемый период активная ретинопатия недоношенных зарегистрирована у 125 (12,77%) детей, задняя агрессивная форма ретинопатии недоношенных зарегистрирована в 4 (0,4%) случаях. В структуре заболеваемости на долю ретинопатии недоношенных с благоприятным типом течения пришлось 72% случаев (90 детей). Доля ретинопатии недоношенных II и III стадии с неблагоприятным типом течения, подлежащей лечению, составила 2,4 и 22,4% соответственно, задней агрессивной ретинопатии недоношенных — 3,2%. Проведение того или иного вида лечения активной ретинопатии недоношенных с неблагоприятным типом течения потребовалось в 28% случаев. Среди применявшихся методик лечения в 2021 г. лидирующее место принадлежит лазеркоагуляции сетчатки — 72,2%. В 2022 г. методика интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза применялась в 46,2% случаев, а в 2023 г. — в 100%. Эффективность проведенного лечения с достижением регресса ретинопатии недоношенных к 2023 г. составила 100%.

**Заключение.** Современные высокотехнологичные возможности оказания помощи недоношенным младенцам в перинатальных центрах в комплексе с применением передовых технологий специализированных офтальмологических центров позволяют своевременно проводить высокотехнологичное лечение активной ретинопатии недоношенных, что обеспечивает сведение к минимуму частоты развития тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, ретинопатия недоношенных, перинатальный центр, офтальмологический центр, высокотехнологичное лечение.

**Для цитирования:** Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Выдрина А.А., Исаев С.В. Взаимодействие высокотехнологичных перинатальных и офтальмологических центров как основа благоприятных исходов ретинопатии недоношенных. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 86–93. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–86–93

**Purpose.** To analyze the incidence, structure and methods of treatment of active retinopathy of prematurity (ROP) in a modern high-tech perinatal center by specialists from the federal ophthalmology clinic.

**Material and methods.** The results of ophthalmological monitoring of 979 premature babies were analyzed. The children's body weight at birth were 460–2200 g. The gestational age of the children was 22–36 weeks. The children were nursed in the perinatal center “Kaluga Regional Clinical Hospital” from 2021 to 2023. Indications for the treatment were the identification of the 2nd and 3rd stages of active ROP with an unfavorable course, aggressive posterior ROP and ROP of the 1st zone.

**Results.** For the analyzed period, active ROP was registered in 125 children (12.77%), the aggressive posterior ROP was registered in 4 (0.4%) cases. In the structure of morbidity, ROP with a favorable course accounted for 72% of cases (90 children). The proportion of the 2nd and 3rd stages of ROP with an unfavorable course, subject to treatment was 2.4% and 22.4%, respectively, and aggressive posterior ROP was 3.2%. Treatment of active ROP with an unfavorable course was required in 28% of cases. In 2021, among the used treatment methods, the leading place belonged to laser coagulation of the retina — 72.2%. The technique of intravitreal injections of an angiogenesis inhibitor was used in 2022 in 46.2% of cases, and in 2023 it reached 100%. By 2023, the effectiveness of the treatment with achieving regression of ROP was 100% of cases.

**Conclusion.** Modern high-tech capabilities for providing care to premature infants in Perinatal Centers, combined with the use of advanced technologies from specialized ophthalmological centers, allow for timely high-tech treatment of active ROP, which ensures that the incidence of severe, disabling forms of the disease is minimized.

**Key words:** prematurity, retinopathy of prematurity, perinatal center, ophthalmological center, high-tech treatment.

**For citation:** Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Vydrina A.A., Isaev S.V. Interaction of high-tech perinatal and ophthalmological centers as the basis for favorable outcomes of retinopathy of prematurity. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 86–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–86–93

Эффективное лечение ретинопатии недоношенных продолжает занимать место одного из самых актуальных научных и практических направлений современной офтальмологии. К настоящему времени во всем мире почти 5,26% родов приходится на преждевременные с тенденцией к увеличению этого показателя в странах с низким уровнем развития экономики [1]. Переход на новые критерии живорождения в течение последнего десятилетия обуславливает увеличение доли глубоконедоношенных детей, родившихся до 25-й недели гестации, с отягощенной общесоматической патологией, что в совокупности с необходимостью более расширенного применения респираторной поддержки с высоким содержанием кислорода неуклонно ведет к увеличению числа тяжелых стадий ретинопатии недоношенных [2–6].

Модернизация неонатальной службы в Российской Федерации и организация сети региональных высокотехнологичных перинатальных центров способствуют росту выживаемости глубоконедоношенных детей. Высокая вероятность развития ретинопатии недоношенных у детей этой группы обуславливает, помимо выработки профилактических стратегий, необходимость проведения комплекса лечебных мероприятий, оптимизированных для применения в условиях реанимационного отделения современного перинатального центра с минимизацией продолжительности анестезиологического пособия [7].

В настоящее время «золотым стандартом» лечения активной ретинопатии недоношенных признана лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки. В течение последнего десятилетия, по данным ряда авторов, отмечается увеличение доли применения анти-VEGF-терапии (антитела к фактору роста эндотелия сосудов) и сокращения лазерной коагуляции в лечении активной ретинопатии недоношенных. В ряде исследований выявлена высокая эффективность интравитреального введения анти-VEGF-препаратов от 74 до 91%, в том числе при примене-

нии в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки [5, 8, 9]. Опубликованы данные сравнительного анализа эффективности лечения активной ретинопатии недоношенных: реактивация заболевания при интравитреальном введении анти-VEGF-препаратов зарегистрировано в 6% случаев, при лазерной коагуляции — в 26% [10]. Применение анти-VEGF-терапии приводило к менее продолжительному регрессу активной ретинопатии недоношенных по сравнению с лазерной коагуляцией аваскулярной зоны сетчатки [11, 12]. Ряд авторов в своих сообщениях отмечают значительное преимущество анти-VEGF-терапии, обусловленное меньшей частотой развития миопии в сравнении с лазерной коагуляцией сетчатки [13].

С 2016 г. в Российской Федерации проводятся клинические испытания, посвященные сравнительному анализу результатов указанных методов в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных. Так, среди ряда учреждений, на базе Калужского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» с 2016 по 2021 г. проходило исследование по оценке безопасности и эффективности применения препарата ранибизумаб в рамках программы RAINBOW. С 2019 г. и по настоящее время проходит клиническая апробация препарата афлиберцепт в исследовании FIREFLY.

По данным ряда зарубежных исследований, на практике доказана более высокая эффективность интравитреального введения анти-VEGF-препаратов по сравнению с лазерной коагуляцией сетчатки [14]. Применение анти-VEGF-терапии у детей с ретинопатией недоношенных в Российской Федерации разрешено с 2020 г. Опубликованы результаты исследований опыта применения анти-VEGF-терапии при лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных, доказана высокая эффективность терапии, в том числе при использовании в случаях прогрессирования заболевания после лазерной коагуляции аваскулярной зоны сетчатки [15].

Исходя из изложенного широкое использование методики интравитреального введения анти-VEGF-препаратов у детей с неблагоприятным течением активной ретинопатии недоношенных на основе нашего опыта целесообразно, в том числе в условиях перинатальных центров РФ. К настоящему времени в доступной литературе отсутствуют результаты анализа заболеваемости и эффективности лечения с применением лазерной коагуляции аваскулярной зоны сетчатки и интравитреального введения анти-VEGF-препаратов детей с активной ретинопатией недоношенных, находящихся на выхаживании в условиях современного высокотехнологичного перинатального центра.

**Цель исследования:** анализ заболеваемости, структуры и методов лечения активной ретинопатии недоношенных в условиях современного высокотехнологичного перинатального центра специалистами федеральной офтальмологической клиники.

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Терещенко Александр Владимирович — д.м.н., дир. Калужского филиала «Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, проф. кафедры хирургии Медицинского института Калужского государственного университета им. К.Э. Циолковского, ORCID: 0000-0002-0840-2675  
Трифаненкова Ирина Георгиевна — д.м.н., зам. дир. по научной работе Калужского филиала «Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, проф. кафедры хирургии Медицинского института Калужского государственного университета им. К.Э. Циолковского, ORCID: 0000-0001-9202-5181

Выдрина Александра Андреевна — к.м.н., зав. детским офтальмологическим отделением Калужского филиала «Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, ORCID: 0000-0001-8563-718X

Исаев Сергей Владимирович — к.м.н., врач-офтальмолог высшей категории Калужского филиала «Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, ORCID: 0000-0002-8391-9498

248007 Калуга, ул. им. Святослава Федорова, д. 5

### Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы результаты офтальмологического мониторинга 979 недоношенных детей с массой тела при рождении 460–2200 г. и сроком гестации 22–36 нед, находившихся на выхаживании в условиях высокотехнологичного перинатального центра ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» с 2021 по 2023 г.

Все пациенты находились под наблюдением офтальмологов Калужского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» с момента первичного скрининга до полного регресса заболевания в случаях его развития. Динамический мониторинг детей проводили начиная с 30–34-й недели постконцептуального возраста. Скрининговые осмотры осуществляли с использованием налобного офтальмоскопа Omega 500 (Heine, Германия) с линзой +20 дптр и широкопольной цифровой ретинальной педиатрической видеосистемы RetCam (Clarity medical systems, США).

Необходимое лечение (лазеркоагуляцию сетчатки, интравитреальные инъекции ранибизумаба) недоношенным детям проводили выездной бригадой офтальмохирургов Калужского филиала МНТК в боксе отделения реанимации и интенсивной терапии перинатального центра в условиях, максимально приближенных к условиям операционной. В тех случаях, когда состояние пациента позволяло проводить его транспортировку, лечение осуществляли на базе Калужского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза», куда пациента доставляла бригада врачей-реаниматологов перинатального центра. Показанием к проведению лечебных мероприятий служило выявление II и III стадий активной ретинопатии недоношенных с неблагоприятным типом течения, задней агрессивной ретинопатией недоношенных, ретинопатии недоношенных I-й зоны.

Лазеркоагуляцию в перинатальном центре выполняли диодным лазером Iridex IQ 810 (IRIDEX, США) с использованием налобного офтальмоскопа. Паттерновую транспупиллярную контактную лазеркоагуляцию сетчатки в условиях Калужского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» осуществляли при помощи навигационной лазерной системы Navilas 577S (Германия); ребенка располагали лежа на боку на специальном столике-приставке. Интравитреальные инъекции ранибизумаба выполняли в дозе 0,2 мг, что соответствует 0,02 мл раствора.

Таблица 1. Динамика рождаемости по высокотехнологичному перинатальному центру  
Table 1. Dynamics of birth rates for the high-tech perinatal center

Показатель	Год					
	2021		2022		2023	
Общее число родов	3791		3933		3783	
Доношенные дети	3418	90,1%	3539	90%	3402	90%
Недоношенные дети	373	9,9%	394	10%	381	10%

Последующее наблюдение осуществляли в условиях перинатального центра раз в неделю до наступления регресса ретинопатии недоношенных, либо до момента выписки пациента с последующим наблюдением в детском офтальмологическом отделении и кабинете катамнеза в Детском центре офтальмологии Калужского филиала МНТК.

### Результаты

Анализ статистических показателей рождаемости в Калужской области за период 2021–2023 гг. позволил выявить ее повышение, при этом число детей, родившихся недоношенными, в 2023 г. по-прежнему не превышает 10% (табл. 1). Число детей с экстремально низкой массой тела при рождении уменьшилось в 2023 г. до 6,1% (24 ребенка) по сравнению с 2022 г., когда этот показатель составил 9,4% (35 детей).

Анализ распределения детей по сроку гестации показал, что число детей, рожденных на 22–24-й неделе, уменьшилось в 2023 г. до 1,02%. Однако, согласно ранее опубликованным данным, число детей с глубокой степенью недоношенности (22–24-я недели гестации) существенно не изменилось в 2021–2023 гг. по сравнению с периодом 2017–2019 гг. и составило 2,3 и 2,9% соответственно [16]. Распределение детей по массе тела и сроку гестации на момент рождения в указанные периоды представлено в табл. 2.

При анализе результатов скрининговых осмотров 979 недоношенных детей за анализируемый период ретинопатия недоношенных зарегистрирована у 125 (12,77%). При этом в 2021 и 2023 гг. заболеваемость ретинопатией недоношенных в Калужском перинатальном центре не превышала 15%, а в 2022 г. этот показатель снизился до 4,8%. Ретинопатии I, II и III стадии развились у 48 (4,9%), 45 (4,6%) и 28 (2,86%) недоношенных детей соответственно от общего числа осмотренных. Задняя агрессивная форма ретинопатии недоношенных зарегистрирована в 4 (0,4%) случаях. В структуре заболеваемости на долю ретинопатии недоношенных с благоприятным типом течения пришлось 72% случаев (90 детей). При этом частота непрогрессирующего благоприятного типа течения ретинопатии недоношенных увеличивалась с 64,7% в 2020 г. до 76,4 и 79% в 2022 и 2023 гг. соответственно.

Частота развития активных стадий ретинопатии недоношенных с прогрессирующим течением в период с 2021 по 2023 г. представлена в табл. 3. Отмечается уменьшение числа больных с неблагоприят-

ным типом течения заболевания, требующими лечения, с 35,3% в 2021 г. до 23,6 и 21% в 2022 и 2023 гг. соответственно.

В группе крайне недоношенных детей (22–27 нед гестации) в 2021–2023 гг. частота развития ретинопатии недоношенных составила 51,5%, неблагоприятный тип течения активной ретинопатии (необходимо лечение) зарегистрирован в 19,6% случаев. При этом у детей с гестационным возрастом на момент рождения 22–24 нед ретинопатия недоношенных с неблагоприятным типом развивалась чаще — в 28,6% случаев. Таким образом, отмечается обратная зависимость между сроком гестации и частотой развития неблагоприятного типа течения активной ретинопатии недоношенных. У детей с гестационным возрастом 28–34 нед в анализируемый период ретинопатия недоношенных выявлена в значительно меньшем проценте случаев — 11,3%, а частота неблагоприятного типа течения патологии составила всего 2,3%. При этом у детей со сроком гестации более 33 нед ретинопатия недоношенных с прогрессирующим течением не зарегистрирована.

Тот или иной вид лечения активной ретинопатии недоношенных с неблагоприятным типом течения потребовался у 28% от всех младенцев с ретинопатией

недоношенных. Среди применявшихся методик лечения в 2021 г. лидирующее место принадлежит лазеркоагуляции сетчатки (табл. 4). Однако в 2022 г. методика интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза применялась уже в 46,2% случаев, а в 2023 г. достигла 100%.

Детям, рожденным с крайней степенью недоношенности в срок от 22 нед гестации (за 2021–2023 гг. в среднем  $25,3 \pm 2,7$  нед) с экстремально низкой массой тела при рождении, с тяжелой сочетанной общесоматической патологией, находящимся на выхаживании в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, лечение активной ретинопатии недоношенных потребовалось проводить в очень раннем постконцептуальном возрасте —  $34,5 \pm 1,9$  нед ( $9 \pm 1,8$  нед жизни). Возможности современного перинатального центра позволили его осуществить таким детям в полном объеме на месте.

У пациентов, пролеченных за аналогичный период в условиях Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза», средний срок гестации при рождении был больше, в среднем составив  $27,8 \pm 2,6$  нед; лечение пациентов этой группы было проведено также в возрасте  $9,2 \pm 3,1$  нед жизни, но в более позднем

Таблица 2. Распределение детей в зависимости от массы тела на момент рождения и срока гестации

Table 2. Distribution of children by body weight at birth and by gestational age

Характеристики	Год					
	2021		2022		2023	
Масса тела при рождении, г						
500–999	32	8,8%	35	9,4%	24	6,1%
1000–1499	51	14,1%	52	13,9%	57	14,5%
1500–1999	76	21,0%	78	20,9%	95	24,1%
>2000	203	56,1%	208	55,8%	218	55,3%
Срок гестации, нед						
22–24	12	3,31%	12	3,22%	4	1,02%
25–27	22	6,08%	24	6,43%	23	5,84%
28–29	29	8,01%	37	9,92%	33	8,38%
30–32	84	23,2%	90	24,13%	87	22,08%
33–34	68	18,78%	75	20,11%	97	24,62%

Таблица 3. Частота развития активных стадий ретинопатии недоношенных (РН) с прогрессирующим течением в период с 2021 по 2023 г.

Table 3. Frequency of development of active stages of retinopathy of prematurity with a progressive course in the period from 2021 to 2023

Показатель	Стадия ретинопатии недоношенных		
	II (неблагоприятный тип)	III (неблагоприятный тип)	задняя агрессивная форма
Масса тела при рождении, г	$630 \pm 140$	$956 \pm 120$	$1045 \pm 446$
Срок гестации, нед	$25,7 \pm 2,0$	$26,1 \pm 1,2$	$28,25 \pm 4,5$
Число детей	3	28	4
% от общего числа недоношенных детей	0,3	2,86	0,4
% в структуре РН	2,4	22,4	3,2

постконцептуальном возрасте —  $37 \pm 2,4$  нед. Сравнительные данные пациентов с ретинопатией недоношенных в зависимости от места проведения лечения в период с 2021 по 2023 г. представлены в табл. 5.

Лечение активной ретинопатии недоношенных методом лазеркоагуляции сетчатки в 2021–2023 гг. осуществлялось при выявлении II и III стадий заболевания с неблагоприятным типом течения с локализацией процесса во 2–3-й зоне глазного дна. Вне зависимости от места проведения (калужский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» или перинатальный центр) при первичном лечении лазеркоагуляция сетчатки была выполнена в полном объеме за один сеанс, достигнут полный регресс заболевания в 100% случаев.

При применении интравитреального введения ингибитора ангиогенеза в 2021 г. полный регресс заболевания достигнут в 40% случаев (при задней агрессивной ретинопатии недоношенных и ретинопатии недоношенных III стадии в 1-й зоне). У остальных 60% недоношенных детей (ретинопатия недоношенных III стадия 2-я зона) было вновь зафиксировано прогрессирование ретинопатии, что потребовало проведения второго этапа лечения в более позднем постконцептуальном возрасте и лучшем соматическом состоянии: лазеркоагуляция сетчатки — в 33%, повторного интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза — в 67%. В исходе у всех больных

наступил индуцированный регресс заболевания. Увеличение частоты применения методики интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза при первичном лечении в 2022 г. позволило достичь полного регресса ретинопатии недоношенных в 77,33% случаев, а к 2023 г. эффективность лечения достигла 100% (при задней агрессивной ретинопатией недоношенных и ретинопатии недоношенных в 1-й зоне).

### Обсуждение

Согласно протоколу Всемирной организации здравоохранения недоношенным считается ребенок, родившийся живым ранее 37-й полной недели беременности [17]. Частота преждевременных родов во всем мире составляет 10,6%, варьируя от 8,7% до 13,4% в разных регионах с тенденцией к увеличению в большинстве промышленно развитых стран [18, 19]. Существует тесная корреляция между массой тела при рождении и гестационным возрастом ребенка и частотой развития ретинопатии недоношенных.

Частота возникновения ретинопатии недоношенных различна в зависимости от массы тела при рождении. Так, по данным литературы, в Германии частота развития ретинопатии недоношенных в зависимости от массы тела при рождении составляет: до 1000 г — 67%, 1000–1200 г — 35%, 1250–1500 г — 19%, 1500–2000 г — 10%, а при массе 2000–2500 г —

Таблица 4. Динамика показателей применяемых методов лечения за 2021–2023 гг.

Table 4. Dynamics of indicators of used treatment methods for 2021–2023

Показатель	Год					
	2021		2022		2023	
Общее число случаев РН (% от числа недоношенных)	51 (14,1)		55 (14,7)		19 (4,8)	
Число пролеченных больных с РН	18	35,3%	13	23,6%	4	21%
ЛКС	13	72,2%	7	53,8%	0	0
ИВВЛ	5	27,8%	6	46,2%	4	100%

Примечание. РН — ретинопатия недоношенных; ЛКС — лазерная коагуляция сетчатки; ИВВЛ — интравитреальное введение лекарственных веществ.

Таблица 5. Сравнительные характеристики пролеченных пациентов в зависимости от места проведения лечения

Table 5. Comparative characteristics of treated patients depending on the place of treatment

Показатель	Год					
	2021		2022		2023	
	В КФ МНТК	В ПЦ	В КФ МНТК	В ПЦ	В КФ МНТК	В ПЦ
Масса тела при рождении, г	$892,9 \pm 215$	$508,8 \pm 74,7$	$1393,3 \pm 249,6$	$714,9 \pm 191$	$1370 \pm 169,7$	$560 \pm 99$
Срок гестации, нед	$26,6 \pm 2,4$	$23 \pm 0,8$	$30 \pm 1,3$	$26,9 \pm 2,8$	$29,55 \pm 2,1$	$24,5 \pm 0,7$
ПКВ при проведении лечения	$37,1 \pm 2,9$	$32,75 \pm 2,1$	$37,3 \pm 1,4$	$35,4 \pm 1,4$	35	$34,5 \pm 0,7$
Число пролеченных	14 (77,8%)	4 (22,2%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	2 (50%)	2 (50%)
ЛКС	10 (55,5%)	3 (16,7%)	5 (38,5%)	2 (15,3%)	0	0
ИВВЛ	4 (22,2%)	1 (5,6%)	1 (7,7%)	5 (38,5%)	2 (50%)	2 (50%)

Примечание. ПКВ — постконцептуальный возраст; ЛКС — лазерная коагуляция сетчатки; ИВВЛ — интравитреальное введение лекарственных веществ.

1% [20]. Чем более незрелым рождается ребенок, тем выше вероятность развития ретинопатии недоношенных [21].

Кроме того, заболеваемость ретинопатией недоношенных зависит от уровня ухода за новорожденными и имеющихся ресурсов. В Европейских странах ретинопатия недоношенных развивается примерно у 30% недоношенных детей в возрасте до 31 нед гестации, и только у 5% требуется лечение [22, 23].

Частота выявления ретинопатии недоношенных в перинатальных центрах и неонатальных отделениях регионов Российской Федерации у детей с массой тела 501–750 г составляет 81%, при массе тела при рождении 751–1000 г — 53%, у новорожденных с массой тела 1001–1250 г — 29%, при массе тела 1251–1500 г ретинопатия недоношенных выявлена в 14% случаев [2].

Анализ результатов данного исследования показал, что с 2021 по 2023 г. число недоношенных детей среди общего числа родившихся соответствует мировому уровню и составляет 9,7%. Как и в мировой практике, за указанные 3 года число детей в Калужском регионе, родившихся с экстремально низкой массой тела, остается высоким и варьирует от 6,1 до 9,4% [2–4].

Частота развития ретинопатии недоношенных у детей группы риска, находящихся на выхаживании в условиях перинатального центра в 2017–2019 гг., составила 9%, в 2021–2023 гг. — 12,77% [16]. Анализ распределения детей по сроку гестации показал, что число крайне недоношенных детей, рожденных на 22–27-й неделе, составляет 10%, из них 2,8% приходится на долю младенцев, рожденных до 24-й недели гестации, что существенно не отличается от периода 2017–2019 гг., когда этот показатель составлял 2,9% [16].

Следует подчеркнуть, что за 3 последовательных года (2021–2023 гг.), проанализированных в ходе исследования, отмечается уменьшение числа пациентов с активными стадиями ретинопатии недоношенных в общей структуре заболеваемости, нуждающихся в лечении, что указывает на повышение уровня выхаживания недоношенных детей в Калужском регионе. Этот показатель уменьшился с 35,3% в 2021 г. до 21% в 2023 г. Однако число детей с неблагоприятным типом ретинопатии недоношенных у глубоконедоношенных младенцев (22–27 нед) остается на высоком уровне — 19,6%. При этом у детей, рожденных до 24-й недели гестации, ретинопатия недоношенных обуславливала необходимость лечения в большем проценте случаев — 28,6%. Данные ряда исследований как в России, так за рубежом также указывают на увеличение количества тяжелых стадий ретинопатии недоношенных в течение последних лет в связи с увеличением числа глубоконедоношенных детей [2, 3]. Согласно опубликованным данным крайне недоношенные дети нуждаются в лечении в 3 раза чаще, чем недоношенные дети, рожденные в сроке более 28 нед (29,7% против 9,9%;

$p < 0,0001$ ) [24]. В Калужском регионе у детей с гестационным возрастом 28–34 нед за анализируемый период частота выявления неблагоприятного типа ретинопатии недоношенных была также сопоставимо ниже и составляла 2,3%.

Следует отметить, что в группу риска развития ретинопатии недоношенных, согласно федеральным клиническим рекомендациям, входят дети до 35-й недели гестации, однако, по результатам нашего исследования, за 2021–2023 гг. ретинопатия недоношенных не зарегистрирована ни у одного младенца, рожденного после 34-й недели гестации, что является следствием совершенствования технологического уровня реанимационной помощи и интенсивной терапии недоношенных младенцев.

В лечении активной ретинопатии недоношенных лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки по-прежнему считается «золотым стандартом». Однако в последние годы отмечается увеличение доли применения анти-VEGF-терапии в лечении активной ретинопатии недоношенных. В ряде исследований выявлена высокая эффективность интравитреального введения анти-VEGF-препаратов с 74 до 91%, в том числе при применении в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки [5, 8, 9]. Эффективность интравитреального введения препарата ранибизумаб в дозе 0,2 мг составила 82,9–89,3%, эффективность лазерной коагуляции — 87% [25, 26]. В исследованиях, проведенных в последние годы, эффективность интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при активной ретинопатии недоношенных (I, II и III стадии, 1-я зона и задняя агрессивная ретинопатия недоношенных) даже при однократном применении составила 82,2% [27].

При использовании ингибиторов ангиогенеза дальнейшее прогрессирование патологического процесса и необходимость повторной терапии, по сообщениям ряда авторов, наблюдается лишь у 30% детей [28]. При этом наибольшая эффективность анти-VEGF-терапии продемонстрирована при задней агрессивной ретинопатии недоношенных и ретинопатии недоношенных в 1-й зоне [29–31].

В представленном нами исследовании первичная монотерапия ингибиторами ангиогенеза также была высокоэффективна в лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных и ретинопатии недоношенных 1-й зоны. Прогрессирование ретинопатии недоношенных после первичной инъекции анти-VEGF-препарата в 2021 г. составило 60% при III стадии во 2-й зоне, регресса заболевания удалось достичь в 40% случаев (при задней агрессивной ретинопатии недоношенных и ретинопатии недоношенных III стадия в 1-й зоне). Первичная терапия анти-VEGF-препаратом в 2022 г. позволила достичь полного регресса ретинопатии недоношенных в 77,33% случаев, а в 2023 г. эффективность лечения составила 100% (при задней агрессивной ретино-

пации недоношенных, II и III стадиях ретинопатии недоношенных в I-й зоне).

Проведение лечения в ранние сроки при выявлении неблагоприятного типа течения ретинопатии недоношенных также обеспечивает его высокую эффективность. Согласно данным литературы у крайне недоношенных детей ретинопатия недоношенных диагностируется раньше, в среднем на 33,6-й неделе постконцептуального возраста (от 33,4 до 33,9 нед), чем у недоношенных с гестационным возрастом более 28 нед, — в среднем на 36,0-й неделе постконцептуального возраста [24]. Результаты проведенного исследования показали, что условия современного перинатального центра исключили необходимость транспортировки ребенка в специализированный офтальмологический центр и позволили осуществить раннее лечение методом интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза детям в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с экстремально низкой массой тела при рождении, со средним сроком гестации  $23 \pm 0,8$  нед, постконцептуальный возраст на момент лечения составил  $32,75 \pm 2,1$  нед. Так, в течение 3 лет прогрессивно увеличилась доля пациентов, которые получили офтальмологическое лечение активной ретинопатии недоношенных в условиях современного перинатального центра.

Интравитреальное введение анти-VEGF-препарата — малоинвазивный метод лечения активной ретинопатии недоношенных с минимальной продолжительностью наркозного пособия недоношенному ребенку с тяжелой сопутствующей соматической патологией, сохраняет возможности для продолжения роста физиологической сосудистой сети сетчатки, что некоторые авторы относят к ее преимуществам перед лазеркоагуляцией сетчатки [22, 26, 32].

Исходя из изложенного широкое использование методики интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у детей с неблагоприятным течением активной ретинопатии недоношенных, на основе нашего опыта, является целесообразным. Ранняя анти-VEGF-терапия при определении первых при-

знаков прогрессирующего течения заболевания у глубоконедоношенных детей в условиях высокотехнологичного современного перинатального центра обеспечивает снижение вероятности развития далеко зашедших стадий ретинопатии недоношенных. Проведенный анализ показал, что применение этой методики в ранние сроки в условиях перинатального центра позволило полностью исключить развитие тяжелых стадий ретинопатии недоношенных.

Данные, полученные при анализе изменений заболеваемости и структуры активной ретинопатии недоношенных у детей, находящихся на выхаживании в условиях современного высокотехнологичного центра, показали необходимость дальнейшей оценки эффективности методов лечения ретинопатии недоношенных (лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки и интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза) и объективного всестороннего изучения течения заболевания в послеоперационном периоде.

### Заключение

Модернизация неонатальной службы и организация в субъектах Российской Федерации высокотехнологичных перинатальных центров, обладающих новейшими технологиями выхаживания, способствуют росту выживаемости глубоконедоношенных детей, вследствие чего моменты манифестации и необходимости проведения лечения ретинопатии недоношенных наступают в более ранние сроки после рождения ребенка. Современные высокотехнологичные возможности оказания помощи недоношенным младенцам в перинатальных центрах в комплексе с применением передовых технологий специализированных офтальмологических центров позволяют своевременно проводить высокотехнологичное лечение активной ретинопатии недоношенных, что обеспечивает сведение к минимуму частоты развития тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания, как, например, в Калужской области, где на протяжении 10 лет не было ни одного случая инвалидизации вследствие тяжелой ретинопатии недоношенных.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cao G., Liu J., Liu M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990–2019. *JAMA Pediatr* 2022; 8(176): 787–796. DOI: 10.1001/jama-pediatrics.2022.1622
2. Шилова Н.А., Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Чаша Т.Ю., Чуракова Е.В., Межинский С.С. Частота и исходы ретинопатии у глубоконедоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(5): 51–54. [Shilova N.A., Kharlamova N.V., Fisyuk Yu.A., Chasha T.Yu., Churakova E.V., Mezinsky S.S. Frequency and outcomes of retinopathy in very premature newborns in the context of specialized medical care. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(5): 51–54. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–51–54
3. Kim S.J., Port A.D., Swan R., Campbell J.P., Chan R.V.P., Chiang M.F. Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance. *Surv Ophthalmol* 2018; 63(5): 618–637. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002
4. Raghuvveer T.S., Zackula R. Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. *Neoreviews* 2020; 21(4): 249–263. DOI: 10.1542/neo.21–4–e249
5. Chang E.T., Josan A.S., Purohit R., Patel C.K., Xue K.A. Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2022; 129(12): 1389–1401. DOI: 10.1016/j.opthta.2022.06.042
6. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2. *Российский вестник*

- перинатологии и педиатрии 2017; 62(4): 43–48. [Sakhrova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Ziborova M.I. Prematurity as a medical and social health problem. Part 2. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62(4): 43–48. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–37–42
7. Daruich A., Bremond-Gignac D., Behar-Cohen F., Kermorvant E. Retinopathy of prematurity: from prevention to treatment. *Med Sci (Paris)* 2020; 36(4): 900–907. DOI: 10.1051/medsci/2020163
  8. Dammann O., Hartnett M.E., Stahi A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65(5): 625–631. DOI: 10.1111/dmcn.15468
  9. Ahmed S.B., Higham A., Mulvihill A., Chan T.K.J., Adams G., Patel C.K. The UK practice of Anti-VEGF therapy for treatment of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2021; 35(9): 2451–2453. DOI: 10.1038/s41433–021–01543–9
  10. Tran K.D., Cernichiaro-Espinosa L.A., Berrocal A.M. Management of Retinopathy of Prematurity--Use of Anti-VEGF Therapy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018; 7(1): 56–62. DOI: 10.22608/APO.2017436
  11. Gundlach B.S., Kokhanov A., Altendahi M., Sun S.Y., Fung S., Demer J. et al. Real-World Visual Outcomes of Laser and Anti-VEGF Treatments for Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol* 2022; 238: 86–96. DOI: 10.1016/j.ajpo.2021.11.015
  12. Barnett J.M., Hubbard G.B. Complications of Retinopathy of Prematurity Treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(5): 475–481. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000783
  13. Tsiropoulos G.N., Seliniotaki A.K., Haidich A.B., Ziakas N., Mataftsi A. Comparison of adverse events between intravitreal anti-VEGF and laser photocoagulation for treatment-requiring retinopathy of prematurity: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2023; 43(3): 1027–1062. DOI: 10.1007/s10792–022–02480–6
  14. Stahl A., Suken E., Wu W.C., Lepore D., Nakanishi H., Maze-la J. et al. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The Firefleye Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 4(328): 248–359. DOI: 10.1001/jama.2022.10564
  15. Сидоренко Е.Е., Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка. *Вестник оренбургского государственного университета* 2014; 12(173): 240–243. [Sidorenko E.E., Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I. Use of a vascular endothelial growth factor inhibitor for abnormal proliferative angioretinopathy in a premature infant. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2014; 12(173): 240–243. (in Russ.)]
  16. Исаев С.В., Новикова М.В. Оптимизация мониторинга недоношенных детей в условиях современных высокотехнологичных перинатальных центров. *Современные технологии в офтальмологии* 2020; 4(35): 211–212. [Isaev S.V., Novikova M.V. Optimization of monitoring of premature babies in modern high-tech perinatal centers. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* 2020; 4(35): 211–212. (in Russ.)] DOI: 10.25276/2312–4911–2020–4–211–212
  17. World Health Organization. Preterm birth. Published February 19, 2018. Accessed January 1, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> / Ссылка активна на 22.02.2024.
  18. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7(1): e37–e46. DOI: 10.1016/S2214–109X(18)30451–0
  19. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9606): 75–84. DOI: 10.1016/S0140–6736(08)60074–4
  20. Seiberth V., Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214(2): 131–135. DOI: 10.1159/000027482
  21. Quinn G. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye and Brain* 2016; 8: 31–36. DOI: 10.2147/EB.S94436
  22. Chan H., Cougnard-Grégoire A., Korobelnik J.F., Delyfer M.N., Touboul D., Coste V. et al. Screening for retinopathy of prematurity by telemedicine in a tertiary level neonatal intensive care unit in France: review of a six-year period. *J Fr Ophtalmol* 2018; 41: 926–932. DOI: 10.1016/j.jfo.2018.02.020
  23. Holmström G., Tornqvist K., Al-Hawasi A., Nilsson Å., Wallin A., Hellström A. Increased frequency of retinopathy of prematurity over the last decade and significant regional differences. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(2): 142–148. DOI: 10.1111/aos.13549
  24. Venincasa V.D., Bugg V., Dvorak J., Ding K., Bhatti F., Siatkowski R.M. Temporal profile of retinopathy of prematurity in extremely premature compared to premature infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2019; 56(2): 116–123. DOI: 10.3928/01913913–20190205–01
  25. Barnett J.M., Hubbard G.B. Complications of Retinopathy of Prematurity Treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(5): 475–481. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000783
  26. Chang E., Josan A.S., Purohit R., Patel C.K., Xue K. A Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2022; 129(12): 1389–1401. DOI: 10.1016/j.ophtha.2022.06.042
  27. Stahl A., Sukgen E.A., Wu W.C. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLEYE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 328(4): 348–359. DOI: 10.1001/jama.2022.10564
  28. Wood E.H., Chang E.Y., Beck K., Hadfield B., Quinn A., Harper 3rd C. et al. 80 Years of vision: preventing blindness from retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2021; 41(6): 1216–1224. DOI: 10.1038/s41372–021–01015–8
  29. Gunay M., Sukgen E.A., Celik G., Kocluk Y. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. *Curr Eye Res* 2017; 42(3): 462–469. DOI: 10.1080/02713683.2016.1196709
  30. Chow S.C., Lam P.Y., Lam W.C., Fung N.S.K. The role of anti-vascular endothelial growth factor in treatment of retinopathy of prematurity—a current review. *Eye (Lond)* 2022; 36(8): 1532–1545. DOI: 10.1038/s41433–021–01922–2
  31. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1(1): CD009734. DOI: 10.1002/14651858
  32. Sato T., Wada K., Arahori H., Kuno N., Imoto K., Iwahashi-Shima C., Kusaka S. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(2): 327–333. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.005

Поступила: 14.03.24

Received on: 2024.03.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

## Особенности дебюта ювенильного псориазического артрита

С.Н. Чебышева<sup>1</sup>, Н.А. Геппе<sup>1</sup>, И.М. Корсунская<sup>2,3</sup>, В.В. Соболев<sup>2</sup>, А.В. Полянская<sup>1</sup>,  
Л.Г. Хачатрян<sup>1</sup>, М.Н. Николаева<sup>1</sup>, Е.Ю. Афонина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», Москва, Россия

## Features of the onset of juvenile psoriatic arthritis

S.N. Chebysheva<sup>1</sup>, N.A. Geppe<sup>1</sup>, I.M. Korsunskaya<sup>2,3</sup>, V.V. Sobolev<sup>2</sup>, A.V. Polyanskaya<sup>1</sup>,  
L.G. Khachatryan<sup>1</sup>, M.N. Nikolaeva<sup>1</sup>, E.Yu. Afonina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Ювенильный псориазический артрит — хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, суставов позвоночника и энтезисов, которое встречается у 10–25% больных псориазом. Изучение особенностей дебюта ювенильного псориазического артрита повысит раннюю диагностику и позволит избежать инвалидизации, социализировать и интегрировать ребенка в общество.

Цель исследования. Выявить зависимость между вариантом дебюта ювенильного псориазического артрита и возрастом и полом ребенка, проследить характер суставного синдрома у пациентов от дебюта до разгара заболевания.

Методы исследования. Обследованы 155 пациентов с диагнозом ювенильный псориазический артрит. Для анализа данных были использованы универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-Карло.

Результаты. Удалось выявить зависимость между вариантом дебюта и полом ребенка. Частота развития асимметричного олигоартрита у мальчиков и девочек в дебюте была приблизительно одинаковой — 68 и 59% соответственно и достоверно не различалась. У девочек в дебюте была выше частота развития ревматоидоподобного артрита (37%;  $p < 0,005$ ), у мальчиков — спондилоартрита (26%;  $p < 0,005$ ). Кроме того, выявлена зависимость между дебютом, полом и возрастом ребенка. У девочек в возрасте 0–6 лет чаще всего ювенильный псориазический артрит дебютировал с асимметричным олигоартритом (90%;  $p < 0,005$ ), а в возрасте 11–15 лет — с ревматоидоподобным (полиартикулярным) вариантом (73%;  $p < 0,005$ ). У мальчиков в возрасте 0–6 и 7–10 лет заболевание всегда дебютировало с асимметричным олигоартритом (100 и 100% соответственно;  $p < 0,005$ ), а в возрасте 11–15 лет чаще встречался спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%;  $p < 0,005$ ). Выявлена трансформация суставного синдрома: если в дебюте болезни наиболее часто встречался асимметричный олигоартрит (63%), то через 5 лет от начала болезни у 40,7% наблюдаемых детей встречался ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант. Заключение. На течение ювенильного псориазического артрита могут влиять пол и возраст ребенка в дебюте. Выявлена определенная модель течения ювенильного псориазического артрита от олигоартрита до полиартикулярного (ревматоидоподобного) варианта.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный псориазический артрит, псориаз, Ванкуверские диагностические критерии.

**Для цитирования:** Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М., Соболев В.В., Полянская А.В., Хачатрян Л.Г., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю. Особенности дебюта ювенильного псориазического артрита. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(3): 94–100. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-94-100

Juvenile psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease of the peripheral joints, spinal joints and entheses, which occurs in 10–25% of patients with psoriasis. Studying the features of the juvenile psoriatic arthritis debut will increase early diagnosis and will help to avoid disability, socialize and integrate the child into society.

**Purpose.** To identify the relationship between the onset of juvenile psoriatic arthritis and the age and gender of the child, to trace the nature of the articular syndrome in our patients from the onset to the height of the disease.

**Methods.** 155 patients with an established diagnosis of juvenile psoriatic arthritis were examined. To analyze the data, universal non-parametric (randomization-permutation) algorithms for constructing confidence intervals (CI) and statistical comparisons based on the bootstrap and Monte Carlo methods were used.

**Results.** It was possible to identify a relationship between the onset variant and the gender of the child. The incidence of asymmetric oligoarthritis in boys and girls at onset was approximately the same, 68% and 59%, respectively, and did not differ significantly. At onset, girls had a higher incidence of rheumatoid-like arthritis (37%) ( $p < 0.005$ ), and boys had a higher incidence of spondyloarthritis (26%) ( $p < 0.005$ ). A relationship was also revealed between the onset, gender and age of the child. Girls aged 0–6 years most often debuted with asymmetric oligoarthritis (90%) ( $p < 0.005$ ), and at the age of 11–15 years — with the rheumatoid-like (polyarticular) variant (73%) ( $p < 0.005$ ). In boys aged 0–6 and 7–10 years, asymmetric oligoarthritis predominated (100% and 100%, respectively) ( $p < 0.005$ ), and at the age of 11–15 years, spondyloarthritis with damage to peripheral joints was more common (73%) ( $p < 0.005$ ). A transformation of the articular syndrome was revealed: if at the onset of the disease asymmetric oligoarthritis was most common (63%), then 5 years from the onset of the disease, 40.7% of the observed children had a rheumatoid-like (polyarticular) variant of the disease.

**Conclusion.** The course of juvenile psoriatic arthritis may be influenced by the gender and age of the child at onset; a certain pattern of the course of juvenile psoriatic arthritis from oligoarthritis to the polyarticular (rheumatoid-like) variant has been identified.

**Key words:** children, juvenile psoriatic arthritis, psoriasis, Vancouver diagnostic criteria.

**For citation:** Chebysheva S.N., Geppe N.A., Korsunskaya I.M., Sobolev V.V., Polyanskaya A.V., Khachatryan L.G., Nikolaeva M.N., Afonina E.Yu. Features of the onset of juvenile psoriatic arthritis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(3): 94–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-94-100

**П**сориатический артрит представляет собой хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, суставов позвоночника и энтезисов, которое встречается у 10–25 % больных псориазом. Ювенильный псориатический артрит — по классификации International League of Associations for Rheumatology (ILAR; 1998, 2001 г., Дурбан) входит в структуру ювенильного идиопатического артрита [1].

На долю ювенильного псориатического артрита у детей приходится от 4 до 9% от всех ювенильных артритов. Распространенность ювенильного псориатического артрита в общей популяции США составляет 0,25%, а среди пациентов с псориазом — 11% [2]. По данным объединенного регистра США и Канады (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance — CARRA), ювенильный псориатический артрит встречается в 5%, а по данным немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию Biologics in Paediatric Rheumatology (BIKER), — в 7,4% случаев [3–5]. По данным Многоцентрового регистра Союза педиатров в России, доля ювенильного псориатического артрита составляет 0,4% в общей структуре ювенильного идиопатического артрита [6]. По данным Московского регистра, среди пациентов с ювенильным идиопатическим артритом больные с ювенильным псориатическим артритом встречаются с частотой 1% [7]. В Сеченовском центре мате-

ринства и детства Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова это заболевание зарегистрировано у 6% детей среди всех пациентов с ювенильным идиопатическим артритом [8].

В педиатрической практике для постановки диагноза ювенильного псориатического артрита чаще используются Ванкуверские диагностические критерии, но в практическом здравоохранении этот диагноз выставляется по мере развития клинического фенотипа заболевания [9, 10]. Считается, что почти 50% пациентов с ювенильным псориатическим артритом имеют анамнез, отягощенный по псориазу, и почти 20% — по заболеванию суставов. Однако исследования не выявили постоянно увеличивающейся частоты лейкоцитарных антигенов человека (HLA) [9–11].

Заболеваемость ювенильным псориатическим артритом носит бимодальный характер и наблюдается в пубертатном периоде и старшем дошкольном возрасте [1, 9]. Девочки страдают ювенильным псориатическим артритом в 2 раза, чаще чем мальчики [1, 9]. Считается, что для этого заболевания характерны различия в зависимости от возраста его манифестации. Наиболее значимый возраст начала болезни приходится на 2–3-й годы жизни, менее заметный пик наблюдается в подростковом возрасте. В зависимости от возраста дебюта болезни могут наблюдаться различия в клинических проявлениях. Так, ранней манифестацией ювенильного псориатического артрита чаще страдают маленькие девочки и суставной синдром представлен у них олигоартритом с возможным прогрессированием до полиартрита. У этих пациентов могут наблюдаться дактилит, поражение мелких суставов, хронический передний увеит и положительный антинуклеарный фактор. Для поздней манифестации ювенильного псориатического артрита характерно приблизительно равное гендерное распределение; пациенты с поздним началом с более высокой вероятностью имеют олигоартрит нижних конечностей, энтезиты, поражение позвоночника и положительный HLA-B27. Сначала описывали сходство этих подгрупп с подгруппами ювенильного идиопатического артрита. Однако различия все же есть. При позднем варианте начала ювенильного псориатического артрита только 40% детей являются HLA-B27-положительными и почти 30% имеют антинуклеарные антитела, тогда как в подгруппе без псориаза HLA-B27 встречается у 80% пациентов и тест на антинуклеарные антитела обычно отрицательный [10].

**Цель исследования:** выявить зависимость между вариантом дебюта ювенильного псориатического артрита и возрастом и полом ребенка, проследить характер суставного синдрома у пациентов от дебюта до разгара заболевания

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Чебышева Светлана Николаевна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5669–4214

Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0547–3686

Полянская Ангелина Валерьевна — к.м.н., доц., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4125–0335

Хачатрян Лусине Грачиговна — д.м.н., проф. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0218–9092

Николаева Мария Николаевна — зав. первым ревматологическим отделением Сеченовского центра материнства и детства Первого Московского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6696–1950

Афониная Елена Юрьевна — зав. вторым ревматологическим отделением Сеченовского центра материнства и детства Первого Московского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9643–5567

111991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Соболев Владимир Васильевич — к.б.н., ст. науч. сотр. Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии, ORCID: 0000–0002–4125–0335

Корсунская Ирина Марковна — д.м.н., проф., зав. лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии; вед. науч. сотр. Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, ORCID: 0000–0002–6583–0318

109029 Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

### Характеристика детей и методы исследования

Под нашим наблюдением в Сеченовском центре материнства и детства Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и в филиале Московского научно-практического Центра дерматовенерологии и косметологии клинике им. В.Г. Короленко находились 155 пациентов с диагнозом «ювенильный псориатический артрит. Проведено клиническое обследование пациентов».

Для анализа данных были использованы универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-Карло. Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки. Описательные характеристики количественных показателей рассчитывали по всему традиционному набору: среднее значение ( $M$ ), разброс данных или стандартное отклонение ( $SD$ ), минимум ( $Min$ ), максимум ( $Max$ ), медиана ( $Me$ ) и квартили [Q1 — нижний квартиль; Q3 — верхний квартиль]. Для категориальных признаков в каждой группе проверена равномерность распределения с помощью точного критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Нулевая гипотеза — частота всех уровней категориального признака одинакова, альтернативная гипотеза — частота хотя бы одного уровня категориального признака отличается от остальных. Сравнение групп по бинарным и категориальным признакам выполняется с помощью точного критерия Фишера для таблиц  $2 \times 2$  или точного критерия Фишера–Фримана–Холтона для таблиц  $r \times c$ . Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) оценивали непараметрическим методом Манна–Уитни. Апостериорные попарные сравнения долей для таблиц  $r \times c$  в отдельных группах выполнены с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

### Результаты

Диагноз определенного ювенильного псориатического артрита, согласно Ванкуверским диагностическим критериям, был выставлен 125 (80,6%) пациентам из 155, вероятного псориатического артрита — 30 (19,4%). В группе детей с ювенильным псориатическим артритом в возрасте от 3 до 17 лет преобладали девочки — 93 (60%), соответственно мальчиков было 62 (40%). Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1,5 (табл. 1).

Средний возраст начала заболевания составил  $7,5 \pm 0,2$  года (min 5 мес, max 15 лет). В возрасте младше 7 лет включительно заболели 84 (54,2%) пациента, т.е. начало заболевания у большинства детей с ювенильным псориатическим артритом приходилось

на старший дошкольный возраст, и второй наименьший пик — на возраст 13–14 лет. Средняя длительность заболевания составила  $7,3 \pm 0,4$  года (1:9 лет).

В группе детей с определенным ювенильным псориатическим артритом у 87 (69,6%) из 125 пациентов заболевание началось с поражения суставов, кожный синдром присоединялся в среднем через  $4,6 \pm 0,7$  года. У 38 (30,4%) детей из 125 заболевание началось с изменений кожи, суставной синдром присоединился в среднем через  $2,5 \pm 0,2$  года.

Под нашим наблюдением находились две пациентки, у которых временная разница между развитием кожного и суставного синдромов составила 8 лет. Это максимальный период в наших наблюдениях. В исследовании J.R. Lambert и соавт. [11] максимальный срок присоединения кожного синдрома к суставному составил 10–15 лет. Минимальный срок присоединения кожного или суставного синдромов составил 2 нед.

В нашей работе решено было проследить динамику характера суставного синдрома от дебюта до разгара заболевания. В дебюте у 98 (63,2%) детей наблюдался олигоартикулярный, иногда асимметричный суставной синдром с вовлечением в процесс преимущественно коленных, голеностопных и тазобедренных суставов, мелких суставов кистей. У 35 (22,5%) наблюдаемых пациентов суставной синдром начинался постепенно. В клинической картине у больных преобладали артралгии и миалгии, а также повышенная утомляемость; у остальных детей отмечались типичный суставной синдром с отеками, скованность в суставах, нарушение функции, болезненность в пораженных суставах и наличие утренней скованности. У 37 (23,9%) детей отмечался ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант заболевания и у 20 (12,9%) — псориатический спондилит с поражением периферических суставов.

Данные о динамике суставного синдрома у детей с ювенильным псориатическим артритом за 5-летний период представлены в табл. 2. У пациентов выявлялась прямая корреляция между числом пораженных суставов и длительностью заболевания. В дебюте,

Таблица 1. Демографические показатели пациентов с ювенильным псориатическим артритом (юПсА)

Table 1. Demographic indicators of patients with juvenile psoriatic arthritis

Показатель	Значение
Число пациентов	155
Соотношение мальчики/девочки	62:93 (1:1,5)
Средний возраст начала юПсА	$7,5 \pm 0,2$ года (5 мес : 15 лет)
Средняя длительность юПсА	$7,3 \pm 0,4$ года (1:9)
Диагноз определенный юПсА	125 (80,6%)
Диагноз вероятный юПсА	30 (19,4%)

через 1, 2 и 3 года от дебюта заболевания у большего числа пациентов выявлялся асимметричный олигоартрит — 63,2, 57,4, 51,4 и 40,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно; начиная с 4-го года от дебюта лидирует ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант заболевания — 38,3%; к 5-му году от дебюта доля ревматоидоподобного (полиартикулярного) варианта составляла уже 40,7% ( $p < 0,05$ ). Через 5 лет от дебюта выявлялся мутилирующий артрит — 5,1%. Кроме того, отмечалась обратная корреляция числа пациентов, имеющих соответствующую длительность заболевания (в дебюте 155, через 5 лет от дебюта — 118 пациентов). Таким образом, видна определенная модель развития суставного синдрома от асимметричного олигоартрита до ревматоидоподобного (полиартикулярного варианта).

Проведены апостериорные попарные (табл. 3) сравнения вариантов ювенильного псориатического артрита, которые показали, что частота развития асимметричного олигоартрита в дебюте и через год после дебюта выше, чем других вариантов ( $p < 0,005$ ), а мутилирующий артрит встречается через 5 лет от дебюта реже других вариантов ( $p < 0,05$ ).

Чтобы изучить зависимость варианта дебюта ювенильного псориатического артрита от возраста и пола

ребенка, мы распределили всех пациентов по возрасту дебюта от 0 до 6 лет, от 7 до 10 лет и от 11 до 15 лет. В группу пациентов в возрасте от 0 до 6 лет вошли 67 детей (27 мальчиков, 40 девочек). В группу детей в возрасте от 7 до 10 лет — 33 пациента (13 мальчиков, 20 девочек), в возрасте от 11 до 15 лет — 55 больных (22 мальчика и 33 девочки).

Ревматоидоподобный вариант заболевания в дебюте наблюдался всего у 38 пациентов (у 4 мальчиков и 34 девочек); спондилоартрит с поражением периферических суставов выявлен у 20 больных (16 мальчиков и 4 девочек) и асимметричный олигоартрит — всего у 97 пациентов (42 мальчиков и 55 девочек табл. 4).

Далее отдельно изучили зависимость дебюта от пола и возраста у мальчиков (табл. 5) и девочек (табл. 6).

### Обсуждение

У большинства наших пациентов в дебюте превалировал асимметричный олигоартрит, который трансформировался в полиартикулярную форму на 5-м году от начала заболевания.

На течение ювенильного псориатического артрита могут влиять пол и возраст ребенка в дебюте.

Таблица 2. Динамика суставного синдрома у детей с ювенильным псориатическим артритом в зависимости от длительности заболевания

Table 2. Dynamics of the development of joint syndrome in children with juvenile psoriatic arthritis depending on the duration of the disease

Синдром	Число с 95% ДИ					
	дебют (n=155)		через 1 год от дебюта (n=155)		через 2 года от дебюта (n=140)	
	абс.	% от числа пациентов в периоде	абс.	% от числа пациентов в периоде	абс.	% от числа пациентов в периоде
Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант	27 <sup>37</sup> <sub>48</sub>	17,2 <sup>23,9</sup> <sub>31,0</sub>	33 <sup>43</sup> <sub>54</sub>	21,2 <sup>27,7</sup> <sub>35,2</sub>	32 <sup>42</sup> <sub>53</sub>	22,9 <sup>30,0</sup> <sub>37,9</sub>
Спондилоартрит с поражением периферических суставов	13 <sup>20</sup> <sub>29</sub>	8,3 <sup>12,9</sup> <sub>18,9</sub>	15 <sup>23</sup> <sub>33</sub>	9,9 <sup>14,9</sup> <sub>21,1</sub>	17 <sup>26</sup> <sub>37</sub>	13,0 <sup>18,6</sup> <sub>23,4</sub>
Асимметричный олигоартрит	86 <sup>98</sup> <sub>109</sub>	55,4 <sup>63,2</sup> <sub>70,5</sub>	77 <sup>89</sup> <sub>101</sub>	49,6 <sup>57,4</sup> <sub>65,0</sub>	51 <sup>72</sup> <sub>74</sub>	46,2 <sup>51,4</sup> <sub>62,6</sub>
Мутилирующий артрит	0 <sup>0</sup> <sub>3</sub>	0 <sup>0</sup> <sub>2,1</sub>	0 <sup>0</sup> <sub>3</sub>	0 <sup>0</sup> <sub>2,1</sub>	0 <sup>0</sup> <sub>3</sub>	0 <sup>0</sup> <sub>2,3</sub>

Синдром	Число с 95% ДИ					
	через 3 года от дебюта (n=132)		через 4 года от дебюта (n=120)		через 5 лет от дебюта (n=118)	
	абс.	% от числа пациентов в периоде	абс.	% от числа пациентов в периоде	абс.	% от числа пациентов в периоде
Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант	38 <sup>48</sup> <sub>59</sub>	28,5 <sup>36,4</sup> <sub>44,8</sub>	36 <sup>46</sup> <sub>57</sub>	30,0 <sup>38,3</sup> <sub>47,2</sub>	38 <sup>48</sup> <sub>59</sub>	32,1 <sup>40,7</sup> <sub>49,7</sub>
Спондилоартрит с поражением периферических суставов	21 <sup>30</sup> <sub>40</sub>	16,2 <sup>22,7</sup> <sub>30,4</sub>	20 <sup>28</sup> <sub>38</sub>	16,5 <sup>23,4</sup> <sub>31,5</sub>	20 <sup>28</sup> <sub>38</sub>	16,8 <sup>23,7</sup> <sub>32,0</sub>
Асимметричный олигоартрит	43 <sup>54</sup> <sub>65</sub>	32,8 <sup>40,9</sup> <sub>49,4</sub>	36 <sup>46</sup> <sub>57</sub>	30,0 <sup>38,3</sup> <sub>47,2</sub>	27 <sup>36</sup> <sub>46</sub>	22,7 <sup>30,5</sup> <sub>39,2</sub>
Мутилирующий артрит	0 <sup>0</sup> <sub>3</sub>	0 <sup>0</sup> <sub>2,3</sub>	0 <sup>0</sup> <sub>3</sub>	0 <sup>0</sup> <sub>2,7</sub>	3 <sup>6</sup> <sub>12</sub>	2,1 <sup>5,1</sup> <sub>10,2</sub>

**Таблица 3. Результаты апостериорных попарных сравнений вариантов ювенильного псориатического артрита**  
**Table 3. Results of post hoc pairwise comparisons of juvenile psoriatic arthritis variants**

Вариант	Сравнения пропорций по столбцам <sup>b</sup>					
	Период					
	дебют	через 1 год от дебюта	через 2 года от дебюта	через 3 года от дебюта	через 4 года от дебюта	через 5 лет от дебюта
	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)
Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант						A (.045)
Спондилоартрит с поражением периферических суставов						
Асимметричный олигоартрит	c (.017) D (.002) E (.001) F (.000)	e (.025) F (.000)				
Мутилирующий артрит	.a	.a	.a	.a	.a	

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.  
 Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): 0,005.  
 Уровень значимости для букв нижнего регистра (a, b, c): 0,05.

a. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице.  
 b. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.

**Таблица 4. Структура пациентов разного пола по возрасту и типу дебюта**  
**Table 4. Structure of patients of different genders by age and type of onset**

Признак	Уровень	Число с 95% ДИ						Двусторонняя значимость точного критерия Фишера–Фримана–Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		мальчики		девочки		всего			
		абс.	% от числа в группе	абс.	% от числа в группе	абс.	% от числа в группе		
Возраст дебюта, годы	0–6	19 <sup>27</sup> <sub>37</sub>	32 <sup>44</sup> <sub>56</sub>	30 <sup>40</sup> <sub>51</sub>	33 <sup>43</sup> <sub>53</sub>	55 <sup>67</sup> <sub>79</sub>	36 <sup>43</sup> <sub>51</sub>	1,0	—
	7–10	7 <sup>13</sup> <sub>21</sub>	12 <sup>21</sup> <sub>32</sub>	13 <sup>20</sup> <sub>29</sub>	14 <sup>22</sup> <sub>31</sub>	24 <sup>33</sup> <sub>44</sub>	15 <sup>21</sup> <sub>28</sub>		
	11–15	15 <sup>22</sup> <sub>32</sub>	24 <sup>35</sup> <sub>48</sub>	24 <sup>33</sup> <sub>44</sub>	26 <sup>35</sup> <sub>46</sub>	44 <sup>55</sup> <sub>67</sub>	28 <sup>35</sup> <sub>43</sub>		
	Всего	62	100	93	100	155	100		

Признак	Уровень	Число с 95% ДИ						Двусторонняя значимость точного критерия Фишера–Фримана–Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		мальчики		девочки		Всего			
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы		
Тип дебюта	Ревматоидоподобный	4 <sup>9</sup>	2 <sup>6</sup> <sub>15</sub>	25 <sup>34</sup> <sub>45</sub>	27 <sup>37</sup> <sub>47</sub>	28 <sup>38</sup> <sub>49</sub>	18 <sup>25</sup> <sub>32</sub>	3,7·10 <sup>-7</sup>	0,42
	Спондилоартрит	10 <sup>16</sup> <sub>25</sub>	16 <sup>26</sup> <sub>38</sub>	4 <sup>9</sup>	4 <sup>10</sup>	13 <sup>20</sup> <sub>29</sub>	8 <sup>13</sup> <sub>19</sub>		
	Асимметричный олигоартрит	32 <sup>42</sup> <sub>53</sub>	56 <sup>68</sup> <sub>78</sub>	44 <sup>55</sup> <sub>67</sub>	49 <sup>59</sup> <sub>69</sub>	85 <sup>97</sup> <sub>108</sub>	55 <sup>63</sup> <sub>70</sub>		
	Всего	62	100	93	100	155	100		

Таблица 5. Сопряженность возраста и типа дебюта у мальчиков  
Table 5. Correlation between age and type of onset in boys

Признак	Уровень	Число с 95% ДИ						Двусторонняя значимость точного критерия Фишера–Фримана–Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		0–6 лет		7–10 лет		11–15 лет			
		абс.	% от числа в группе	абс.	% от числа в группе	абс.	% от числа в группе		
Тип дебюта	Ревматоидоподобный	0 <sub>3</sub>	0 <sub>11</sub>	0 <sub>3</sub>	0 <sub>20</sub>	4 <sub>9</sub>	6 <sub>38</sub>	2,5·10 <sup>-14</sup>	0,66
	Спондилоартрит	0 <sub>3</sub>	0 <sub>11</sub>	0 <sub>3</sub>	0 <sub>20</sub>	10 <sub>25</sub>	52 <sub>88</sub>		
	Асимметричный олигоартрит	27 <sub>27</sub>	89 <sub>100</sub>	7 <sub>13</sub>	80 <sub>100</sub>	2 <sub>6</sub>	9 <sub>26</sub>		
	Всего	27	100	13	100	22	100		

Таблица 6. Сопряженность возраста и типа дебюта у девочек  
Table 6. Correlation between age and type of onset in girls

Признак	Уровень	Число с 95% ДИ						Двусторонняя значимость точного критерия Фишера–Фримана–Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		0–6 лет		7–10 лет		11–15 лет			
		абс.	% от числа в группе	абс.	% от числа в группе	абс.	% от числа в группе		
Тип дебюта	Ревматоидоподобный	4 <sub>9</sub>	3 <sub>22</sub>	6 <sub>12</sub>	14 <sub>52</sub>	16 <sub>34</sub>	56 <sub>86</sub>	2,2·10 <sup>-10</sup>	0,49
	Спондилоартрит	0 <sub>3</sub>	0 <sub>8</sub>	0 <sub>3</sub>	0 <sub>14</sub>	4 <sub>9</sub>	4 <sub>26</sub>		
	Асимметричный олигоартрит	27 <sub>39</sub>	78 <sub>97</sub>	8 <sub>22</sub>	48 <sub>86</sub>	5 <sub>11</sub>	6 <sub>30</sub>		
	Всего	40	100	20	100	33	100		

Если заболевание развивается в дошкольный период, то типичный пациент — это девочка с олигоартритом, у которой с течением времени суставной синдром может прогрессировать до полиартрита, чаще наблюдаются дактилиты, энтезиты и увеиты (возможно выявить положительный антинуклеарный фактор). Если ювенильный псориатический артрит возникает в подростковом возрасте, то пациентами одинаково часто становятся и девочки, и мальчики при этом возможно развитие спондилоартрита и энтезитов. Эта тенденция наблюдалась у обследованных нами пациентов.

Среди наблюдаемых нами пациентов с ювенильным псориатическим артритом наиболее часто встречались девочки, дебют ювенильного псориатического артрита носил бинарный характер, пик заболеваемости был более высоким в старшем дошкольном возрасте и более пологим в пубертатный период (11–15 лет). Тип дебюта у наших пациентов зависел от возраста и пола ребенка: частота развития асимметричного олигоартрита у мальчиков и девочек статистически значимо не различалась. У девочек в дебюте заболевания чаще встречался ревматоидоподобный артрит, а у мальчиков — спондилоартрит.

У мальчиков в возрасте 0–6 лет и 7–10 лет превалировал асимметричный олигоартрит, в возрасте 11–15 лет чаще остальных встречался спондилоартрит с поражением периферических суставов. У девочек в возрасте 0–6 лет чаще выявлялся асимметричный олигоартрит, в возрасте 11–15 лет преобладал ревматоидоподобный (полиартикулярный) артрит.

Выявлена трансформация суставного синдрома: если в дебюте болезни наиболее часто встречался асимметричный олигоартрит (63%), то через 5 лет от начала болезни у наблюдаемых детей чаще встречался ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант заболевания (40,7%).

### Заключение

Нам удалось выявить зависимость между вариантом дебюта и полом ребенка. Частота развития асимметричного олигоартрита у мальчиков и девочек в дебюте была приблизительно одинаковая — 68 и 59% соответственно и статистически значимо не различалась. У девочек в дебюте была выше частота развития ревматоидоподобного артрита (37%;  $p < 0,005$ ), у мальчиков — спондилоартрита (26%;  $p < 0,005$ ).

Кроме того, выявлена зависимость между дебютом, полом и возрастом ребенка. У девочек в возрасте 0–6 лет заболевание чаще всего дебютировало с асимметричного олигоартрита (90%;  $p < 0,005$ ), а в возрасте 11–15 лет — с ревматоидоподобного (полиартикулярного) варианта (73%;  $p < 0,005$ ). У мальчиков в возрасте 0–6 и 7–10 лет имелся асимметричный олигоартрит ( $p < 0,005$ ), а в возрасте 11–15 лет чаще

встречался спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%;  $p < 0,005$ ).

Выявлена модель развития суставного синдрома: если в дебюте болезни наиболее часто встречается асимметричный олигоартрит (63%), то через 5 лет от начала болезни у наблюдаемых детей чаще встречался ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант заболевания (40,7%).

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Чебышева С.Н., Генне Н.А., Жолобова Е.С., Алексанян К.В., Мелешкина А.В., Дагбаева Д.В. Клинические особенности псориатического артрита в детском возрасте. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 22–26. [Chebysheva S.N., Geppe N.A., Zholobova E.S., Aleksanyan K.V., Meleshkina A.V., Dagbaeva D.V. Clinical Features of Psoriatic Arthritis in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 22–26. (in Russ.)] DOI: 10.31550/1727–2378–2020–19–10–22–26.
2. Gelfand J.M., Gladman D.D., Mease P.J., Smith N., Margolis D.J., Nijsten T. et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol 2005; 53(4): 573. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.03.046
3. Prakken B.J., Martini A., Malattia C. Juvenile idiopathic arthritis: pathogenesis and clinical aspects. EULAR Textbook on Paediatric Rheumatology. Amsterdam; 2018: 24.
4. Beukelman T., Kimura Y., Ilowite N.T., Mieszkalski K., Natter M.D., Burrell G. et al. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months. Pediatr Rheumatol Online J 2017; 15(1): 30. DOI: 10.1186/s12969–017–0160–6
5. Horneff G., Klein A., Oommen P. T., Hospach A., Foeldvari I., Feddersen I. et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. Clin Exp Rheumatol 2016; 34(6): 1113–1120.
6. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(1): 78–94. [Alexeeva E.I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treat-
- ment. Voprosy sovremennoi pediatrii 2015; 14(1): 78–94. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1266
7. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. Рус мед журн Медицинское обозрение 2017; 1: 6–10. [Sevostyanov V.K., Zholobova E.S., Melik-Huseynov D.V. Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow. Meditsinskoe obozrenie 2017; 1: 6–10. (in Russ.)]
8. Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Мелешкина А.В. Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей. Доктор.Ру. 2012; 9(77): 32–36. [Chebysheva S.N., Zholobova E.S., Meleshkina A.V. Psoriatic Arthritis in Children: Diagnosis, Clinical Features, and Treatment. Doctor. Ru. 2012; 9(77): 32–36. (in Russ.)]
9. Чебышева С.Н. Псориатический артрит. Руководство по детской ревматологии. Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.А. Лыскина. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 285–299. [Chebysheva S.N. Psoriatic arthritis. A guide in paediatric rheumatology. Editors N.A. Geppe, N.S. Podchernyaeva, G.A. Lyskina. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 285–299. (in Russ.)]
10. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М., Переверзева Н.О. Псориаз. Москва; ГЭОТАР-Медиа, 2022; 320. [Kruglova L.S., Bakulev A.L., Korotaeva T.V., Lila A.M., Pereverzeva N.O. Psoriasis. Moscow; GEOTAR-Media, 2022; 320. (in Russ.)]
11. Lambert J.R., Ansell B.M., Stephenson E., Wright V. Psoriatic arthritis in childhood. Clin Rheum Dis 1976; 2: 339–352.

Поступила: 22.03.24

Received on: 2024.03.22

### Конфликт интересов:

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

### Conflict of interest:

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

## Курение детей и подростков как современная мультидисциплинарная проблема

Р.М. Файзуллина<sup>1</sup>, Н.А. Геппе<sup>2</sup>, А.В. Санникова<sup>1</sup>, З.А. Шангареева<sup>1</sup>, Т.Н. Кожевникова<sup>3</sup>,  
О.Ю. Панчихина<sup>4</sup>, О.А. Арсланова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

<sup>4</sup>Общество при уполномоченном по правам ребенка в Республике Башкортостан, Уфа, Россия

## Smoking among children and adolescents as a modern multidisciplinary problem

R.M. Fayzullina<sup>1</sup>, N.A. Geppe<sup>2</sup>, A.V. Sannikova<sup>1</sup>, Z.A. Shangareeva<sup>1</sup>, T.N. Kozhevnikova<sup>3</sup>,  
O.Yu. Panchikhina<sup>4</sup>, O.A. Arslanova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Tula State University, Tula, Russia;

<sup>4</sup>Community under the Commissioner for Children's Rights in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Распространенность курения, употребления табака и никотинсодержащей продукции среди детей и подростков представляет социально значимую проблему современности. Сохраняющаяся высокая распространенность детского и подросткового курения и противоречивые статистические данные по отдельным регионам Российской Федерации определяют необходимость изучения указанной темы.

Цель исследования: оценка распространенности и факторов риска курения среди детей и подростков в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. Проведено одномоментное сплошное исследование табакокурения среди детей в возрасте от 7 до 17 лет методом анонимного добровольного онлайн-анкетирования школьников с использованием google-формы анкеты. В исследовании приняли участие 76 543 респондента.

Результаты. Исследование показало, что 2,5% детей и подростков являются курильщиками. Более 3/4 из них курят ежедневно, большинство предпочитают электронные сигареты. У каждого четвертого ребенка отсутствует мотивация к отказу от курения. Почти 50% курящих детей впервые пробуют курить в возрасте 12–17 лет, 1/3 — в возрасте младше 10 лет. Причинами приобщения детей к курению служат пример родителей, друзей и одноклассников, доступность курительных изделий. Каждый третий курящий ребенок чувствует ухудшение в состоянии своего здоровья. Каждый второй ребенок открыт к общению со взрослыми и готов прислушаться к врачебным беседам.

Заключение. Для сокращения распространенности курения среди детей и подростков необходима грамотная научнообоснованная мультидисциплинарная работа с внедрением региональных многокомпонентных профилактических программ.

**Ключевые слова:** дети, табакокурение, электронные сигареты, распространенность, профилактика.

**Для цитирования:** Файзуллина Р.М., Геппе Н.А., Санникова А.В., Шангареева З.А., Кожевникова Т.Н., Панчихина О.Ю., Арсланова О.А. Курение детей и подростков как современная мультидисциплинарная проблема. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 101–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-101-109

The prevalence of smoking, use of tobacco and nicotine-containing products among children and adolescents is a significant problem of our time. The continuing high prevalence of child and adolescent smoking and contradictory statistical data for certain regions of the Russian Federation determine the need to study this topic.

**Purpose.** To study the prevalence and risk factors of smoking among children and adolescents in the Republic of Bashkortostan.

**Material and methods.** A one-stage continuous study of tobacco smoking among children aged 7 to 17 years was conducted using an anonymous voluntary online questionnaire of schoolchildren using the Google questionnaire form. 76 543 respondents took part in the study. **Results.** The study showed that 2.5% of children and adolescents are smokers. More than 3/4 of them smoke daily, most of them prefer electronic cigarettes. Every fourth child is not motivated to quit smoking. Half of smoking children first try smoking at the age of 12–17 years, 1/3 — at the age of 10 years. The reasons for introducing children to smoking are the example of parents, friends and classmates, the availability of smoking products. Every third child who smokes feels a deterioration in their health. Every second child is open to communication with adults and is ready to listen to medical conversations.

**Conclusion.** To reduce the prevalence of smoking among children and adolescents, competent, scientifically based multidisciplinary work is needed with the introduction of regional multicomponent prevention programs.

**Key words:** children, tobacco smoking, electronic cigarettes, prevalence, prevention.

**For citation:** Fayzullina R.M., Geppe N.A., Sannikova A.V., Shangareeva Z.A., Kozhevnikova T.N., Panchikhina O.Yu., Arslanova O.A. Smoking among children and adolescents as a modern multidisciplinary problem. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(3): 101–109 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-101-109

Распространенность курения, употребления табака и никотинсодержащей продукции среди детей и подростков составляет социально значимую проблему современности [1]. Деятельность

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), направленная на снижение бремени смертей, болезней и инвалидности, ассоциированных с одним из главных факторов риска развития неинфекци-

онных заболеваний — табаком — привела к созданию Рамочной конвенции по борьбе против табака [2]. Для получения масштабных репрезентативных периодических данных по распространенности употребления табака ВОЗ разработана Глобальная система эпиднадзора за потреблением табака (Global Tobacco Surveillance System — GTSS), компонентами которой стали Глобальное обследование употребления табака среди взрослых (GATS) и Глобальное обследование употребления табака среди молодежи (GYTS и GHPS) [2].

Мониторинг табакокурения среди подростков в Российской Федерации на регулярной основе начался с 1999 г. после создания Центра мониторинга вредных привычек среди детей и подростков [1]. В 2004 и 2015 гг. в рамках GTSS было проведено Глобальное обследование молодежи 13–15 лет (GYTS) в 5 географических регионах РФ, в результате которого были получены усредненные данные по регионам, позволяющие оценить ситуацию с табакокурением в России. По данным проведенного исследования, распространенность употребления табака среди молодежи 13–15 лет в РФ с 2004 до 2015 г. снизилась в 2 раза (с 27,3 до 15,1%). Отмечено быстрое распространение употребления электронных сигарет, так как к 2015 г. число подростков, курящих классические сигареты и электронные системы доставки никотина, практически сравнялись, тогда как в 2004 г. «электронных сигарет» на рынке еще не было. Изменения в структуре курения молодых людей 13–15 лет привели к увеличению доли подростков с никотиновой зависимостью с 10,6% в 2004 г. до 64,4% в 2015 г. На 42,9% уменьши-

лась распространенность пассивного курения среди подростков в 2015 г. по сравнению с 2004 г. Выявились уменьшение доступности табачных изделий для подростков, увеличилась их информированность об опасностях употребления табака [3, 4].

Присоединение РФ к Рамочной конвенции по борьбе против табака ВОЗ, принятие Концепции осуществления государственной политики противодействия употреблению табака, принятыми и вступившими в силу законодательствами в отношении табакокурения, запрета рекламы табачных изделий и табакокурения, развернутой широкой пропаганде здорового образа жизни, физкультуры и спорта — все это позволило снизить распространенность курения среди детей и подростков, изменить отношение подрастающего поколения к табакокурению [1]. Так, распространенность табакокурения среди городских подростков-школьников в РФ в 1999–2000 гг. и 2010–2011 гг. снизилась на 48% у мальчиков и на 33% у девочек [5]. За период с 1999 по 2017 г. среди подростков 15–17 лет наблюдалось значительное сокращение числа курящих, в том числе ежедневно курящих, увеличение возраста приобщения к табакокурению.

Одним из последних законодательных документов в отношении борьбы против курения стал Федеральный закон № 178-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 28.04.2023 г., основными пунктами которого стали запрет рекламы никотинсодержащей продукции с использованием специальных устройств (вейпов), продажи специальных устройств для курения несовершеннолетним — как никотинсодержащих, так и безникотиновых, запрет на продажу никотинсодержащей продукции по ценам ниже установленной минимальной цены, определение перечня запрещенных добавок и веществ, усиливающих никотиновую зависимость и повышающих привлекательность никотинсодержащих и безникотиновых жидкостей, растворов никотина и др. [6]. Внедрение данного закона должно привести к уменьшению доли подростков, использующих электронные сигареты как современную тенденцию курения.

Замена подростками табака на использование электронных сигарет и других альтернативных методов курения, получивших в последние годы наиболее широкое распространение, вызывает тревогу. Пары аэрозоля электронных сигарет содержат глицерин, пропиленгликоль, ароматизаторы и другие химические вещества, в большинстве случаев никотин. Согласно «Международной классификации болезней» ВОЗ никотин признан наркотическим веществом, однако мнение подростков о безопасности электронных сигарет, вейпов и других альтернативных методов курения ведет к активному их использованию, существенному многократному увеличению доли курящих подростков с выраженными призна-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Файзуллина Резеда Мансафовна — д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии и неонатологии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9001-1437  
e-mail: fayzullina@yandex.ru

Санникова Анна Владимировна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии и неонатологии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1207-8134  
e-mail: sannikovanna@yandex.ru

Шангареева Зилия Асгатовна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии и неонатологии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8745-9989  
450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Гелпе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0547-3686  
119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Кожевникова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии медицинского факультета Тульского государственного университета, ORCID: 0000-0002-2660-3104  
300062 Тула, ул. Дегтярева, д. 52

Панчихина Ольга Юрьевна — уполномоченный по правам ребенка в Республике Башкортостан

Арсланова Ольга Анатольевна — секретарь уполномоченного по правам ребенка в Республике Башкортостан  
450008 Уфа, ул. Пушкина, д. 95

ками зависимости [1]. К сожалению, имеющиеся данные о негативном влиянии электронных сигарет весьма ограничены и требуют дополнительных исследований для изучения.

Вместе с тем имеются многочисленные данные о пагубном влиянии табака на организм человека. Доказано, что частицы сигаретного дыма, содержащие тысячи молекул свободных радикалов и химических соединений, размер которых не превышает 0,5 мкм, способны проникать в глубокие отделы дыхательных путей, вызывая их гиперреактивность, провоцируя развитие и обострения таких заболеваний, как бронхиальная астма, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких [7, 8]. Курение в 3–4 раза увеличивает частоту развития органических изменений и нарушение функций органов дыхания у курящих подростков и взрослых, в молодом возрасте в 2,6 раза чаще приводит к развитию легочной патологии, в 9–10 раз увеличивает смертность [9–13]. Употребление табака способствует развитию хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, снижению резервных возможностей сердечно-сосудистой, иммунной систем организма [14, 15]. Наиболее сильно воздействию табачного дыма, в том числе при пассивном курении, подвержены дети и подростки. Все перечисленное служит основанием для исследования распространенности табакокурения среди детей и подростков в Республике Башкортостан.

**Цель исследования:** оценка распространенности и факторов риска курения среди детей и подростков в Республике Башкортостан.

### Характеристика детей и методы исследования

В 2023 г. при участии Общественного совета при уполномоченном по правам ребенка Республики Башкортостан, Министерства образования Республики Башкортостан проведено исследование по оценке распространенности курения среди детей и подростков. Ответственными исполнителями обследования были сотрудники Башкирского государственного медицинского университета. Был составлен вопросник (анкета) на основе анкет и тестов, рекомендованных для изучения табакокурения у детей и подростков и представленных экспертным советом Российского респираторного общества, Педиатрического респираторного общества, Московского общества детских врачей, ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» [1]. Анкета состояла из 22 вопросов с несколькими вариантами ответов и содержала общие сведения, вопросы об употреблении табака, альтернативных методах курения, употреблении некурительных табачных изделий, факторах риска курения, приобретении табач-

ных изделий, отношении к употреблению табака и к отказу от курения. Анкетирование проводилось сплошным методом среди школьников в возрасте от 7 до 18 лет, чтобы получить надежные данные по распространенности курения среди всех детей школьного возраста, а не только детей-подростков. Процедура проведения обследования была построена на принципах анонимного и добровольного участия методом онлайн-анкетирования школьников с использованием google-формы анкеты, ссылка на которую была направлена в чат Детского общественного совета при уполномоченном по правам ребенка в Республике Башкортостан. Сбор данных проводился на протяжении 2 нед. В исследовании приняли участие 76 543 респондента. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи цифровых программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics.

### Результаты и обсуждение

Среди 76 543 респондентов было 54,9% ( $n=41\,998$ ) девочек и 45,1% ( $n=34\,545$ ) мальчиков. Доля детей, прошедших анкетирование, в возрасте до 10 лет составила 11,0% ( $n=8\,389$ ), 10–12 лет — 24,0% ( $n=18\,336$ ), 12–14 лет — 30,4% ( $n=23\,296$ ), 14–17 лет — 34,6% ( $n=26\,522$ ). Практически одинаковое число детей, принявших участие в анкетировании, проживали в городе — 52,5% ( $n=40\,211$ ) и сельской местности — 44,6% ( $n=34\,113$ ), а 2,9% ( $n=2219$ ) детей были жителями пригорода.

Как показывают исследования, в настоящее время дети и подростки употребляют различные формы табака: курительный табак, некурительные табачные изделия, электронные сигареты и др. В нашем исследовании обращает внимание достаточно большое число детей и подростков, которые пробовали курить классические сигареты — 9,3% ( $n=7097$ ). Кроме классических сигарет, значительное число детей пробовали курить альтернативную продукцию: электронные сигареты — 9,9% ( $n=7584$ ), кальян — 1,7% ( $n=1330$ ), системы нагревания табака (IQOS) — 0,2% ( $n=161$ ), другое — 0,7% ( $n=506$ ). Различные некурительные табачные изделия, такие как загубный табак, жевательный табак и нюхательный табак, пробовали 1,7% ( $n=1320$ ) опрошенных детей.

В целом разные виды сигарет (классические, электронные, системы нагревания табака и др.), а также некурительные табачные изделия пробовали 13,2% ( $n=10\,125$ ) детей из общего числа респондентов, что указывает на использование нескольких видов курения и употребления некурительных табачных изделий одновременно. Среди всех опрошенных многие впервые пробовали курить в возрасте 12–14 лет (31,6%,  $n=3200$ ), в 14–17 лет (26,1%,  $n=2646$ ) и 10–12 лет (23,5%,  $n=2378$ ). Около 1/5 детей впервые «знакомились» с курением в возрасте до 10 лет (18,8%,  $n=1901$ ).

Ведущей целью проведенного исследования было изучение распространенности курения среди детей и подростков, в связи с чем одним из основных стал вопрос «Курите ли Вы в настоящее время?», на который положительно ответили 2,5% ( $n=1901$ ) респондентов, т.е. данная часть детей и подростков курят и открыто «признают» себя курильщиками. Однако на такой вопрос, как, например, «Планируете ли Вы бросить курить?», положительный ответ дали 34,2% (26186) опрошенных, тем самым предполагаемая доля курящих детей и подростков значительно больше. Это дает нам основание сделать заключение, что не все респонденты отвечали честно или не причисляли себя к курильщикам, несмотря на использование различных вариантов курения и парения.

Анализ опроса детей, признавших себя курящими, показал, что девочек среди них было больше (58,1%), чем мальчиков (41,9%). В возрастном аспекте более 80% курящих детей составили подростки старше 12 лет (рис. 1). Полученные результаты отражают современные тенденции в курении детей и подростков, такие как сглаживание гендерных различий и раннее начало курения [16].

В РФ, как и в других странах, наблюдается быстрое распространение употребления электронных сигарет, что представляет еще одну современную особенность в курении детей и подростков. По данным нашего исследования, большинство курящих детей отдают предпочтение электронным сигаретам — 72,3% ( $n=1738$ ), меньшая доля — классическим сигаретам — 23,5% ( $n=565$ ) и небольшая часть — системам нагревания табака (IQOS), 4,2% ( $n=101$ ).

По результатам проведенного анкетирования настораживает то, что более 50% курящих детей курят ежедневно, т.е. являются постоянными курильщиками (рис. 2). На вопрос: «Планируете ли Вы бросить курить?» более чем 1/3 курящих детей и подростков ответили, что не хотят бросать курить вообще (31,9%;

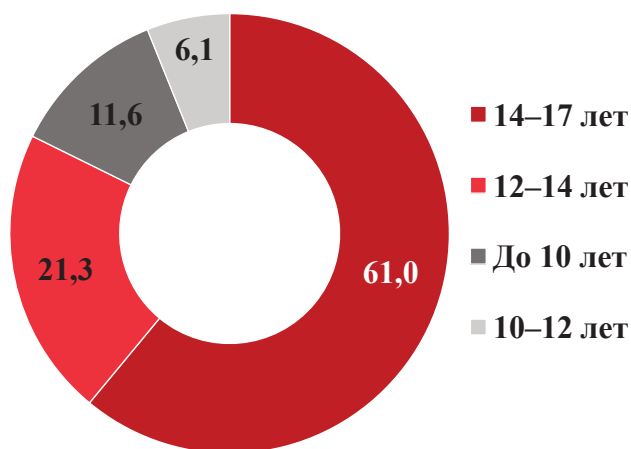


Рис. 1. Распределение курящих детей по возрасту, % ( $n=1946$ ).  
Fig. 1. Distribution of smoking children by age, % ( $n=1946$ ).

$n=621$ ), 16,1% ( $n=313$ ) детей не хотят бросать курить, так как считают, что курение не вредно, 26,6% ( $n=518$ ) «планируют» бросить курить в ближайшее время, 25,4% ( $n=494$ ) «планируют» бросить курить. Прослеживается очевидная низкая мотивация детей к отказу от курения, что, вероятно, отражает в большей степени выбор подростками курения как рискованной формы поведения в своей социальной среде.

По данным исследований, информированность подростков в отношении основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний остается низкой (30–40%), что, в частности, не позволяет мотивировать их к поддержанию здорового образа жизни [1]. Многие курящие дети и подростки (65,5%;  $n=1275$ ) отмечают, что были полностью здоровы до начала курения, у 22,4% ( $n=436$ ) были «проблемы» со здоровьем и у 12,1% ( $n=235$ ) имелись хронические заболевания. Субъективная оценка состояния здоровья курящих детей показала, что после начала курения 28,5% ( $n=555$ ) из них отметили ухудшение своего

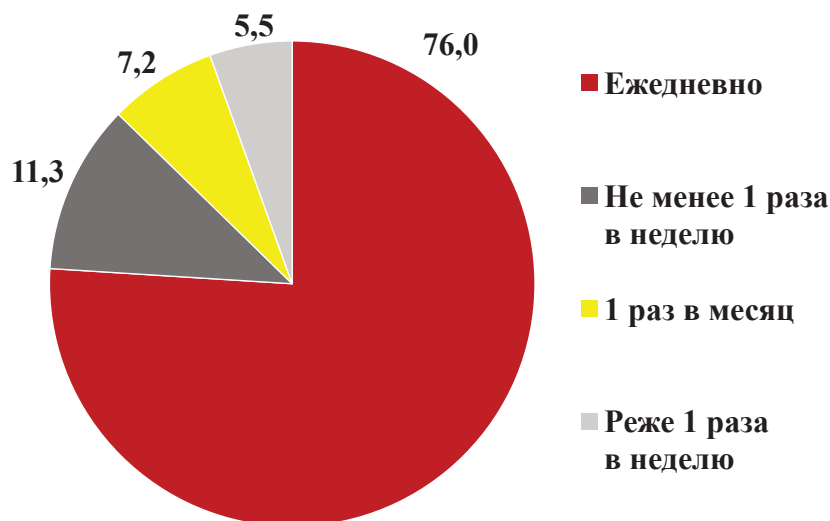


Рис. 2. Частота курения среди детей и подростков, % ( $n=1946$ ).  
Fig. 2. Smoking rate among children and adolescents, % ( $n=1946$ ).

здоровья в виде снижения физической активности, появлению усталости, кашля, частого сердцебиения и болей в животе.

При этом выявлена обратная сильная корреляция возраста, в котором дети впервые пробовали курить, и частотой курения ( $R = -0,045; p = 0,049$ ), т.е., по нашим данным, чем раньше дети начинали курить, тем чаще они становились постоянными курильщиками. Частота курения также коррелировала с состоянием здоровья у курящих детей: чем чаще курил ребенок, тем хуже он оценивал состояние своего здоровья ( $R = 0,076; p = 0,001$ ). Проведенное исследование показало, что частотой факторами начала курения было отношение к курению как вызову определенным нормам поведения, проявлению независимости: чувство «уверенности в себе» отметили 19,5% ( $n = 379$ ) курящих детей, чувство «взрослости» — 6,7% ( $n = 130$ ) и «самостоятельности» — 4,2% ( $n = 81$ ), 8,6% ( $n = 168$ ) ответили, что хотят быть как все друзья, 61,0% ( $n = 1188$ ) — другое. Анализ ответов респондентов указывает также на важную роль доступности курительных изделий как фактора приобщения детей к курению. Так, 55,8% ( $n = 1087$ ) курящих детей покупают сигареты в магазине, 15,7% ( $n = 305$ ) берут у друга или брата, 11,0% ( $n = 214$ ) просят друга купить им сигареты, 5,9% ( $n = 115$ ) берут у родителей, 2,3% ( $n = 44$ ) покупают в автомате, 9,3% ( $n = 181$ ) — другое.

Для дальнейшего анализа полученных данных по результатам ответов респондентов дети были разделены на 2 группы: 1-я группа — курящие дети ( $n = 1946$ ), 2-я группа — некурящие дети ( $n = 74\ 597$ ). При сравнении групп курящих и некурящих детей выяснилось, что достоверно чаще курят городские дети и дети, проживающие в пригородной зоне, дети из сельской местности курят значительно реже (табл. 1).

Как в группе курящих, так и в группе некурящих детей имелись попытки курения, однако для каждой группы выявились определенные закономерности. Так, в группе некурящих детей 11,1% пробовали курить или пробовали какие-либо некурительные табачные изделия, однако в большинстве случаев

возраст «первого знакомства» с вредной привычкой у них составил от 12 до 14 лет и старше 14 лет. В группе курящих детей, напротив, пик приобщения к курению приходился на возраст младше 10 лет, что, вероятно, было причиной формирования пагубной привычки в будущем (рис. 3). Полученные данные позволяют сделать выводы, что чем раньше ребенок пробует курить, тем выше риск поддержания курения в более старшем возрасте.

При сравнении 1-й и 2-й групп установлено, что в группе курящих достоверно чаще дети проявляют высокий интерес не только к курительным изделиям, таким как классические сигареты, электронные сигареты, кальян, но и к другим видам табачных изделий — загубный табак, жевательный табак, нюхательный табак — по сравнению с группой некурящих детей (табл. 2). Такая тенденция, вероятно, связана с девиантным поведением подростков, желанием попробовать что-то новое.

Дети и подростки зачастую оценивают риск для здоровья, обусловленный курением, как отдаленную потенциальную опасность и не придают этому серьезного значения. Так, 97,1% ( $n = 74\ 346$ ) всех опрошенных детей и подростков считают, что курение вредит здоровью, но тем не менее часть из них курят. Отмечается разница и в отношении к курению в группе курящих и некурящих детей: 97,8% ( $n = 72\ 961$ ) детей 2-й группы уверены, что курение вредит здоровью, в то время как в 1-й группе на этот вопрос положительно ответили только 71,2% ( $n = 1385; \chi^2 = 87,654; p < 0,0001$ ).

Вместе с тем доказано, что компоненты табачного дыма оказывают раздражающее действие на дыхательные пути, существенно повышают выработку бронхиального секрета, вызывая воспалительную обструкцию бронхов, парализуют движение ресничек, нарушая мукоцилиарный клиренс [10, 17]. Предполагается, что курение усиливает продукцию иммуноглобулина Е через поражение слизистой оболочки носа, что предрасполагает к возникновению у курильщиков аллергических заболеваний.

Таблица 1. Сравнение групп детей в зависимости от места жительства, абс., % ( $n = 76\ 543$ )

Table 1. Comparison of groups of children depending on the place of residence, abs., % ( $n = 76\ 543$ )

Место жительства	Группа	1-я	2-я	Итого	$\chi^2$ Пирсона	$p$ (двустороннее)
Город	абс.	1119	39 092	40 211	83,794	<0,0001
	%	57,5	52,4	52,5		
Пригород	абс.	108	2111	2219		
	%	5,5	2,8	2,9		
Село	абс.	719	33 394	34 113		
	%	36,9	44,8	44,6		
Итого	абс.	1946	74 597	76 543		
	%	100,0	100,0	100,0		

Таблица 2. Число детей, которые пробовали курительные и некурительные табачные изделия, абс., % ( $n=76543$ )  
 Table 2. The number of children who have tried smoking and non-smoking tobacco products, абс., % ( $n=76543$ )

Табачные изделия	1-я группа		2-я группа		$\chi^2$ Пирсона	$p$ (двустороннее)	
	%	абс.	%	абс.			
Курительные	Классические сигареты	87,6	1705	7,2	5392	14 568,812	<0,0001
	Электронные сигареты	71,0	1382	8,3	6202	12 599,805	<0,0001
	Кальян	16,0	311	1,4	1019	12 599,805	<0,0001
	Системы нагревания табака (IQOS)	2,7	52	0,1	109	12 599,805	<0,0001
	Другие	5,1	101	0,5	405	12 599,805	<0,0001
Некурительные	Загубный табак	21,5	419	0,2	170	22 442,306	<0,0001
	Жевательный табак	12,6	245	0,3	188	22 442,306	<0,0001
	Нюхательный табак	11,0	214	0,1	84	22 442,306	<0,0001

Результаты нашего исследования показали следующее: в группе курящих детей аллергические заболевания встречаются достоверно чаще, чем у некурящих (рис. 4). Кроме того, по сравнению с группой некурящих курящие дети достоверно чаще отмечают реакции на различные аллергены (табл. 3).

По данным ВОЗ, определение факторов, способствующих началу и приобщению детей к курению, — важная часть построения профилактических мероприятий. Установлено, что на формирование пристрастия к курению большое влияние оказывают семья и ближайшее окружение, увеличивая риск курения до 4 раз [18–20]. По полученным нами данным, основными факторами, способствующими началу и поддержанию курения у детей и подростков, были курение друзей (39,8%;  $n=774$ ) и одноклассников (26,8%;  $n=521$ ), в то время как курение родителей и других членов семьи одинаково часто встречалось в группах курящих и некурящих детей и, следовательно, не оказывало существенного влияния на форми-

рование пагубной привычки (рис. 5). Анализ интересов и увлечений в группах курящих и некурящих детей показал, что курящие школьники достоверно чаще не имеют интересов и увлечений в виде хобби (27,0%) по сравнению с некурящими детьми и подростками (15,3%;  $p<0,0001$ ).

В анкете дети высказали свое мнение о врачебных беседах; так, каждый второй ребенок из всех опрошенных считает, что они помогают в понимании вреда курения, более 1/3 детей относятся к врачебным беседам положительно и могли бы сами помочь в этой работе и лишь 13,6% не прислушиваются к ним (рис. 6). Однако в группе курящих каждый второй ребенок не прислушивается к врачебным беседам, в группе некурящих — только 12,7% ( $p<0,0001$ ).

Большинство детей, которые не курят, отрицательно относятся к курению: 52,2% ( $n=38 966$ ) из них не собираются курить вообще, 9,9% ( $n=7415$ ) не собираются курить в ближайшее время, 32,3% ( $n=24 106$ ) против курения и применения электронных сигарет и лишь 1,6% ( $n=1174$ ) хотят попробовать курить.

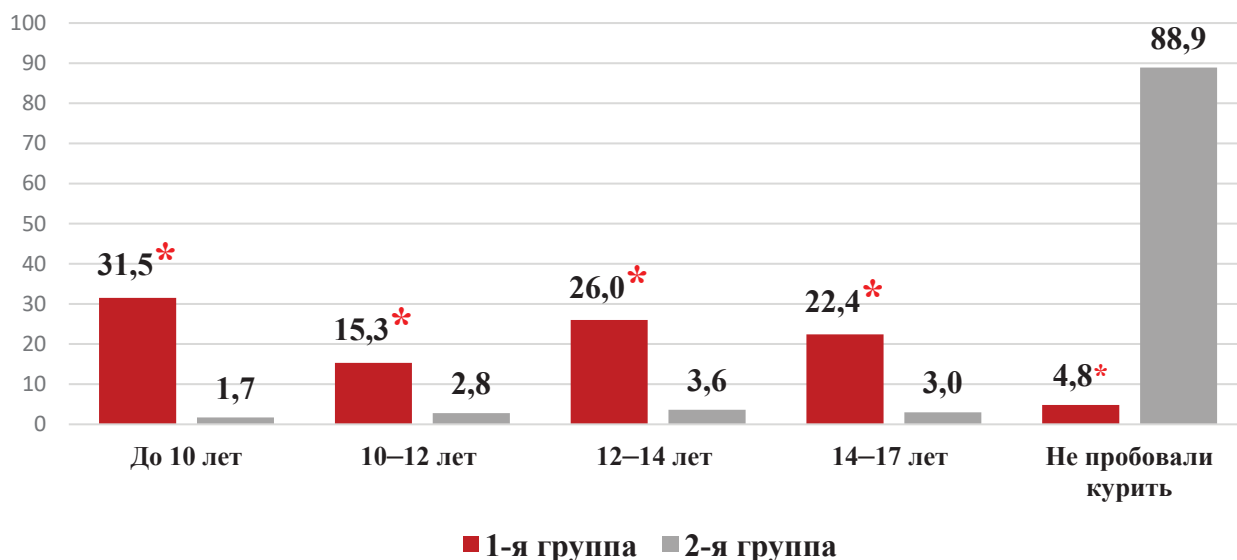


Рис. 3. Возраст, в котором дети впервые пробовали курить, % (\* —  $p<0,0001$ ).  
 Fig. 3. The age at which children first tried smoking, % (\* —  $p<0,0001$ ).

Таблица 3. Частота реакций на аллергены у детей, абс., % (n=76 543)  
 Table 3. The frequency of reactions to allergens in children, n, % (n=76 543)

Аллергены	1-я группа (n=1946)		2-я группа (n=74 597)		$\chi^2$ Пирсона	p (двустороннее)
	%	абс.	%	абс.		
Пищевые	10,4	203	7,3	5464	125,179	<0,0001
Шерсть животных	6,4	125	4,3	3187		
Пыльца растений	6,0	117	4,1	3068		
Домашняя пыль	5,6	109	3,1	2335		
Другие	8,5	165	8,0	5934		
Ничего из перечисленного	63,1	1227	73,2	54609		

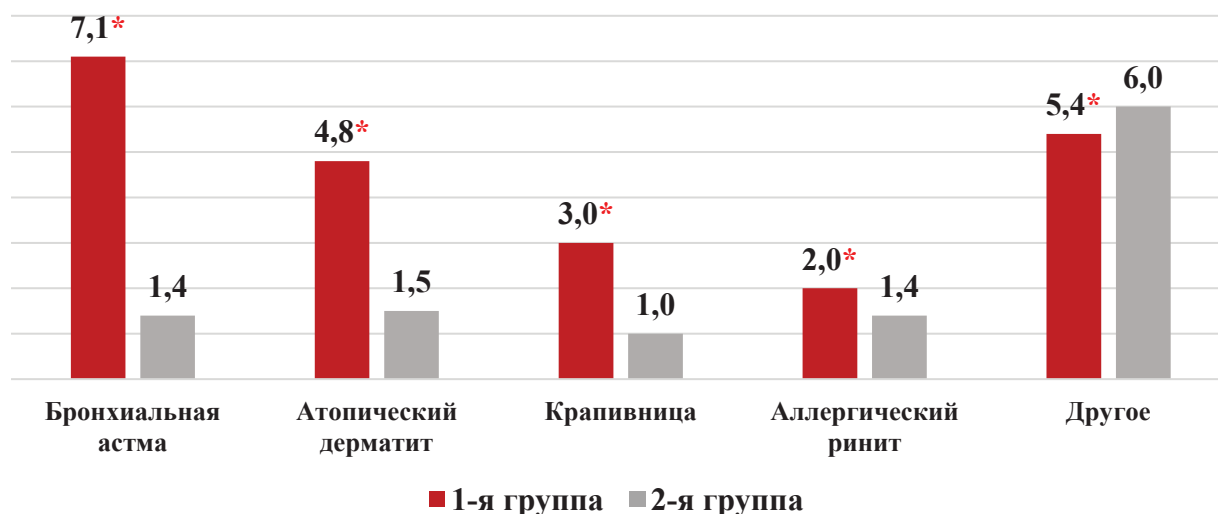


Рис. 4. Частота развития аллергических заболеваний у детей, % (\* — p<0,0001).  
 Fig. 4. Prevalence of allergic diseases in children, % (\* — p<0,0001).

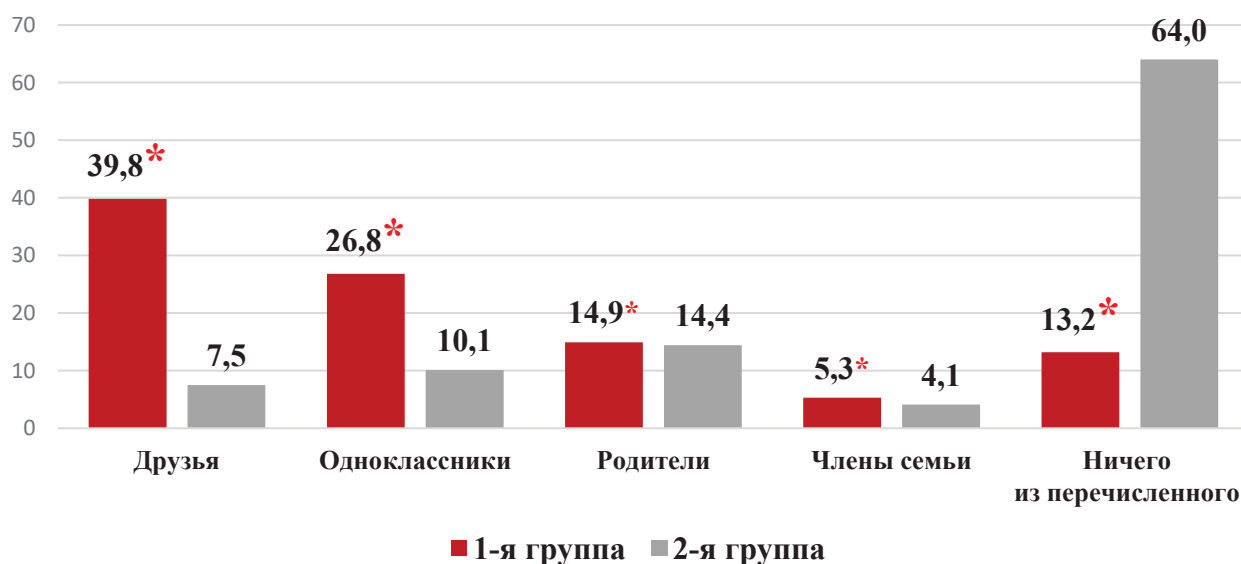


Рис. 5. Курение близкого окружения у детей, % (\* — p<0,0001).  
 Fig. 5. Smoking in children's close environment, % (\* — p<0,0001).



Рис. 6. Мнение детей и подростков о врачебных беседах, % (\* —  $p < 0,0001$ ).

Fig. 6. The opinion of children and adolescents about medical conversations, % (\* —  $p < 0,0001$ ).

### Заключение

Таким образом, результаты исследования по оценке распространенности курения среди детей и подростков в Республике Башкортостан показали, что 2,5% детей и подростков признают себя курильщиками, но с высокой вероятностью курят более 30%. Более 70% курящих детей употребляют курительные изделия ежедневно, 72,3% предпочитают электронные сигареты. При этом каждый четвертый ребенок не планирует бросать курить. Первая выкуренная сигарета курящих детей в половине случаев приходится на подростковый возраст, 35,5% впервые пробуют курить в возрасте младше 10 лет. Впервые дети одинаково часто проявляют интерес как к электронным, так и к классическим сигаретам. Причиной приобщения детей к курению служат пример друзей и влияние близкого окружения, а также доступность курительных изделий. Каждый третий курящий ребенок чувствует ухудшение в состоянии своего здоровья. Каждый второй ребенок открыт к общению со взрослыми и готов прислушаться к врачебным беседам.

Полученные региональные результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения всесторонней профилактикой работы по сокращению распространенности курения среди детей и подростков с привлечением широкого круга

специалистов: педагогов, психологов, и главным образом медицинских работников. Ввиду значительного числа детей, подвергающихся воздействию табачного дыма в семье, профилактические меры должны быть направлены на родителей и других членов семьи для повышения мотивации к отказу от курения.

Важно повышать осведомленность школьного сообщества, включая учеников, учителей, родителей, о вреде разных видов курения и употребления никотинсодержащих продуктов. Медицинским работникам целесообразно внедрять мероприятия по профилактике и снижению распространенности употребления табака среди детей и подростков на базе центров здоровья, отделений профилактики, поликлиник, дневных стационаров, стационаров, проводить профилактические медицинские осмотры с целью раннего выявления курения у детей, выявлять изменения в состоянии их здоровья, оказывать медицинскую и обеспечивать психологическую помощь, назначать комплекс реабилитационных мероприятий и осуществлять диспансерное наблюдение за детьми с вредной привычкой. Для эффективной профилактики необходимо привлечение различных организаций по борьбе против табака на всех уровнях с разработкой мультидисциплинарных профилактических программ.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Профилактика табакокурения у детей и подростков — проблема современности. Под ред. Н.А. Геппе, И.М. Османова, Н.Ф. Герасименко. М.: МедКом-Про, 2021; 126 с. [Tobacco smoking prevention in children and adolescents is a modern problem. Editors N.A. Geppe, I.M. Osmanova, N.F. Gerasimenko. M.: MedKom-Pro, 2021; 126. (in Russ.)]
2. WHO Framework Convention on Tobacco Control. WHO, 2003. Assessed at: [www.who.int/ftc](http://www.who.int/ftc). / Ссылка активна на 18.04.2024.
3. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи (GYTS). Российская Федерация, Бюллетень, 2004. [Global survey of tobacco uses among young people (GYTS). Russian Federation, Bulletin, 2004. (in Russ.)] <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2024-8404-48176-71508> / Ссылка активна на 1.05.2024.
4. Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы.

- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 сентября 2010 г. № 1563-р г. Москва. [The concept of the implementation of the state policy on combating tobacco consumption for 2010–2015. Order of the Government of the Russian Federation dated September 23, 2010 No. 1563-r Moscow. (in Russ.)] <http://government.ru/docs/all/74093/> / Ссылка активна на 1.05.2024.
5. Ильенкова Н.А., Мазур Ю.Е. Распространенность употребления табачных изделий среди детей и подростков: анализ влияния табакокурения на состояние здоровья подрастающего поколения. Вопросы современной педиатрии 2011; 10(5): 5–9. [Ilenkova N.A., Mazur Yu.E. Prevalence of tobacco use among children and adolescents: analysis of the impact of tobacco smoking on the health of the younger generation. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2011; 10(5): 5–9. (in Russ.)]
  6. Федеральный закон от 28.04.2023 № 178-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». [Federal Law No. 178-FZ dated 04/28/2023 “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation”. (in Russ.)] <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202304280052?ysclid=lvb0plex1a200591759/> / Ссылка активна на 1.05.2024.
  7. Никифорова Т.И., Озерская И.В., Геппе Н.А., Ханды М.В., Черноградский А.И. Влияние табакокурения на состояние цилиарного эпителия респираторного тракта у подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 4(65): 94–100. [Nikiforova T.I., Ozerskaja I.V., Geppe N.A., Handy M.V., Chernogradskij A.I. The effect of tobacco smoking on the condition of the ciliary epithelium of the respiratory tract in adolescents. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 4(65):94–100 (in Russ.)].
  8. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания и табакокурение. Терапевтический архив 2009; 3(81): 5–8. [Chuchalin A.G. Respiratory diseases and tobacco smoking. *Terapevticheskii arkhiv* 2009; 3(81): 5–8. (in Russ.)]
  9. Кожевникова Т.Н., Гривас И.В., Помогаев И.В., Малышев В.С. Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков. Доктор.ру 2017; 4: 6–11. [Kozhevnikova T.N., Grivas I.V., Pomogaev I.V., Malyshev V.S. The effect of tobacco smoking on respiratory function in adolescents. *Doktor.ru* 2017; 4: 6–11. (in Russ.)]
  10. Профилактика табакокурения среди детей и подростков: руководство для врачей. Под ред. Н.А. Геппе. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 144 с. [Tobacco smoking prevention among children and adolescents: a guide for doctors. Editors N.A. Geppe. M.: GEOTAR-Media, 2008; 144. (in Russ.)]
  11. Ильенкова Н.А., Мазур Ю.Е., Петрова М.М., Демко И.В., Данилова Л.К., Штарик С.Ю. и др. Распространенность табакокурения и его влияние на состояние здоровья детей, подростков и взрослого населения Красноярского края (эпидемиологические данные). Красноярск: КрасГМУ, 2015; 161. [Ilenkova N.A., Mazur Yu.E., Petrova M.M., Demko I.V., Danilova L.K., Shtarik S.Yu. et al. The prevalence of tobacco smoking and its impact on the health of children, adolescents and adults of the Krasnoyarsk Territory (epidemiological data). *Krasnojarsk: KrasGMU*, 2015;161 s. (in Russ.)]
  12. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Социально-медицинские аспекты табакокурения у подростков. Сибирское научное обозрение 2012; 76(4): 45–50. [Batozhargalova B.C., Mizernickij Ju.L. Socio-medical aspects of tobacco smoking in adolescents. *Sibirskoe nauchnoe obozrenie* 2012; 76(4): 45–50. (in Russ.)]
  13. Rahman I., Adcock I. Oxidative stress, and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006; 28: 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805
  14. Кузина Е.Н., Кондратьева Г.А., Хатанзейская И.В. Динамика показателей физического здоровья подростков с табачной зависимостью в ходе оздоровления в условиях загородного летнего лагеря. Известия Самарского научного центра РАН 2012; 5(2): 376–381. [Kuzina E.N., Kondrat'eva G.A., Hatanzejskaja I.V. Dynamics of indicators of physical health of adolescents with tobacco addiction during rehabilitation in a country summer camp. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN* 2012; 5(2): 376–381. (in Russ.)]
  15. Rabinoff M., Caskey N., Rissling A., Park C. Pharmacological and chemical effects of cigarette additives. *Am J Pub Health* 2007; 97: 1981–1991. DOI: 10.2105/AJPH.2005.078014
  16. Шаранова О.В. Охрана здоровья школьников в Российской Федерации. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского 2006; 3: 4–6. [Sharapova O.V. Health protection of schoolchildren in the Russian Federation. *Pediatrija. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo* 2006; 3: 4–6. (in Russ.)]
  17. Шиленкова В.В. О некоторых функциях полости носа у детей. Детская оториноларингология 2013; 2: 23–26. [Shilenkova V. V. About some functions of the nasal cavity in children. *Detskaya otorinolaringologiya* 2013; 2: 23–26. (in Russ.)]
  18. Скворцова Е.С., Постникова Л.К. Положение с потреблением психоактивных веществ среди городских подростков-школьников 9–11 классов в Российской Федерации в 2011 году: (данные мониторинга 2010–2011 гг.). М.: ЦНИИОИЗ, 2012; 31. [Skvortcova E.S., Postnikova L.K. The situation with the use of psychoactive substances among urban adolescents in grades 9–11 in the Russian Federation in 2011: (monitoring data 2010–2011). M.: CNIIOIZ, 2012; 31. (in Russ.)]
  19. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Рашид М.А., Аринина Е.Е. Поведенческие и физиологические факторы риска для здоровья у подростков: результаты массового опроса. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 3(65): 91–99. [Habriev R.U., Jagudina R.I., Rashid M.A., Arinina E.E. Behavioral and physiological health risk factors in adolescents: results of a mass survey. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 3(65): 91–99. (in Russ.)]
  20. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. и др. Сравнительная оценка экономических последствий табакокурения в Российской Федерации (с 2008 по 2018 гг.). Фармакоэкономика 2019; 3(7): 19–22. [Habriev R.U., Jagudina R.I., Kulikov A.Yu. et al. Comparative assessment of the economic consequences of tobacco smoking in the Russian Federation (from 2008 to 2018). *Farmakoeconomika* 2019; 3(7): 19–22. (in Russ.)]

Поступила: 22.03.24

Received on: 2024.03.22

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## X-сцепленная фронтометафизарная дисплазия 1-го типа

О. Ч. Мазур<sup>1</sup>, С. В. Байко<sup>2</sup>, А. В. Кильчевский<sup>1</sup>, Е. П. Михаленко<sup>1</sup>, С. Л. Морозов<sup>3,4</sup>,  
Ю. С. Станкевич<sup>1</sup>, Т. С. Курсова<sup>3</sup>, Ю. А. Полещук<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Институт генетики и цитологии Национальной академии наук, Минск, Беларусь;

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь;

<sup>3</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>УЗ «2-я городская детская клиническая больница», Минск, Беларусь

## X-linked frontometaphyseal dysplasia 1

O. Ch. Mazur<sup>1</sup>, S. V. Baiko<sup>2</sup>, A. V. Kilchevsky<sup>1</sup>, E. P. Mikhailenko<sup>1</sup>, S. L. Morozov<sup>3,4</sup>,  
Yu. S. Stankevich<sup>1</sup>, T. S. Kursova<sup>3</sup>, Yu. A. Poleshchuk<sup>5</sup>

<sup>1</sup>The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Belarus;

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

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

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>2<sup>nd</sup> City Pediatric Clinical Hospital, Minsk, Belarus

X-сцепленные филаминопатии представляют собой разнообразную группу редких (орфанных) заболеваний, вызванных мутациями гена *FLNA*, кодирующего активсвязывающий белок цитоскелета филамин А. Патогенные варианты этого гена вызывают широкий спектр генетических синдромов с признаками поражения органов и систем: костные дисплазии, аномалии сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыводящих путей. К группе X-сцепленных филаминопатий относится фронтометафизарная дисплазия 1-го типа (ОММ 305620). Представлен клинический случай мальчика 15 лет с врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей: клапаны задней уретры, двусторонний мегауретер, нейрогенный мочевой пузырь. Кроме того, у пациента имелся врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки, клапанный стеноз легочной артерии, а также вторичный хронический рубцово-зернистый стеноз гортани. Фенотипические отклонения проявлялись аномалиями скелета, которые включали лицевой дисморфизм — выступающие надбровные дуги, широкую переносицу, орбитальный гипертелоризм, маленький заостренный подбородок; сколиоз высокой степени; вальгусную деформацию нижних конечностей; контрактуры различных суставов. У ребенка отмечалась низкорослость и имелись множественные врожденные особенности развития. Полноэкзомное секвенирование нового поколения (Illumina, NextSeq 550) позволило обнаружить несинонимичный гемизиготный вариант гена *FLNA*: с.3557G>A (p.S1186L, rs137853312). Выявленная мутация подтверждена секвенированием по Сэнгеру. Проведено генетическое тестирование родителей, и у матери пациента обнаружена гемизиготная мутация с.3557G>A. Использование секвенирования нового поколения позволяет выявить редкие наследственные синдромы и поставить точный диагноз, что очень важно для выбора правильной тактики ведения больного.

**Ключевые слова:** дети, фронтометафизарная дисплазия 1-го типа, лицевой дисморфизм, врожденные аномалии мочевых путей и почек, врожденный порок сердца, костная дисплазия, полноэкзомное секвенирование.

**Для цитирования:** Мазур О. Ч., Байко С. В., Кильчевский А. В., Михаленко Е. П., Морозов С. Л., Станкевич Ю. С., Курсова Т. С., Полещук Ю. А. X-сцепленная фронтометафизарная дисплазия 1-го типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 110–117. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-110-117

X-linked filaminopathies are a diverse group of orphan diseases caused by mutations in the *FLNA* gene which encodes the cytoskeletal actin-binding protein filamin A. Pathogenic variants in this gene cause a wide range of genetic syndromes with signs of organ and tissue damage — skeletal dysplasia, cardiovascular and renal abnormalities. One of a group X-linked filaminopathies is frontometaphyseal dysplasia 1 (OMIM 305620). A clinical case of a 15-year-old boy with congenital anomalies of the kidney and urinary tract: posterior urethral valves, bilateral megaureter, neurogenic bladder was presented. In addition, the patient had congenital heart disease: atrial septal defect, valvular pulmonary artery stenosis and secondary chronic cicatricial-granular stenosis of the larynx. Phenotypic deviations were manifested by skeletal abnormalities that included facial dysmorphism — prominent brow ridges, wide bridge of the nose, orbital hypertelorism, small pointed chin; high-degree scoliosis; valgus deformity of the lower extremities; contractures of various joints. The child was short stature and had multiple congenital developmental features. New-generation whole-exome sequencing (Illumina, NextSeq 550) made it possible to detect a non-synonymous hemizygous variant of the *FLNA* gene: c.3557G>A (p.S1186L, rs137853312). The identified mutation was confirmed by Sanger sequencing. Genetic testing of the parents was carried out and the c.3557G>A hemizygous mutation was found in the patient's mother. The use of NGS makes it possible to identify rare hereditary syndromes and make an accurate diagnosis, which is very important for choosing the right management of patient.

**Key words:** children, frontometaphyseal dysplasia type 1, facial dysmorphism, congenital anomalies of the urinary tract and kidneys, congenital heart disease, bone dysplasia, whole exome sequencing.

**For citation:** Mazur O. Ch., Baiko S. V., Kilchevsky A. V., Mikhailenko E. P., Morozov S. L., Stankevich Y. S., Kursova T. S., Poleshchuk Yu. A. X-linked frontometaphyseal dysplasia 1. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 110–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-110-117

**В** 1969 г. ученые из города Миннеаполис (США) Роберт Горлин и Михаэль Кохен (R. Gorlin и M. Cohen) опубликовали статью под названием: «Фронтометафизарная дисплазия. Новый синдром», в которой описали нигде ранее не упомянутое сочетание симптомов: заметно выступающие надбровные дуги, нейросенсорная тугоухость, деформация скелета с множественными контрактурами и врожденный порок сердца [1]. Заболевание выявили у 19-летнего юноши, в семье которого никто подобных симптомов не имел. Помимо упомянутых признаков, отмечалось недоразвитие наружных половых органов и крипторхизм, арахнодактилия, гипотрофия скелетных мышц и характерные челюстно-лицевые проявления (неправильный прикус, агенезия постоянных зубов и сохраненные молочные зубы). Интеллект оставался в пределах нормы, и мальчик обучался в школе бизнеса. На основании ключевых отличительных черт (выступающие надбровные дуги лобной кости и истончение метафизов на рентгенограммах) исследователи назвали данный синдром фронтометафизарной дисплазией.

Фронтометафизарная дисплазия 1-го типа относится к X-сцепленным филаминопатиям, которые развиваются вследствие мутаций в гене филамина A *FLNA*. Дефекты этого гена служат причиной ряда синдромов, в том числе перивентрикулярных

узловых гетеротопий (periventricular nodular heterotopia type 1 и 4), X-сцепленной дисплазии клапанов сердца, отопалатодигитальных синдромов (otopalatodigital syndrome, type 1 и 2), фронтометафизарной дисплазии 1-го типа, синдрома Мельника–Нидлса (Melnick–Needles syndrome), кожно-пальцевой дисплазии (digitocutaneous dysplasia, ранее называвшейся терминальной костной дисплазией), врожденного синдрома короткой кишки, также называемого X-сцепленной врожденной идиопатической кишечной псевдообструкцией [2–5]. В связи с локализацией гена на X-хромосоме и ее асимметричной инактивацией у женщин наблюдается широкая фенотипическая вариабельность, в то время как у большинства мужчин мутации часто являются летальными внутриутробно или в младенчестве либо представляют собой очень редкие жизнеспособные фенотипы [3, 6].

С 1969 г. и по сей день в литературе описано чуть более 100 клинических случаев филаминопатий, среди которых не более 15 с фронтометафизарной дисплазией 1-го типа [7–11]. Целью настоящей работы было обобщение данных литературы по фенотипическим проявлениям и особенностям генетической диагностики фронтометафизарной дисплазии 1-го типа, а также представление клинического случая ребенка с этим заболеванием и врожденными аномалиями мочевых путей и почек.

### Этиопатогенез фронтометафизарной дисплазии

Фронтометафизарная дисплазия — гетерогенная группа заболеваний, обусловленная мутациями в генах *FLNA*, *MAP3K7* и *TAB2* [12, 13]. Заболевание представлено тремя вариантами (1, 2 и 3), отличающимися типом наследования и геном, в котором произошла мутация. Мутации гена *MAP3K7* приводят к развитию фронтометафизарной дисплазии 2-го типа, а гена *TAB2* — фронтометафизарной дисплазии 3-го типа. Фронтометафизарные дисплазии 2-го и 3-го типов имеют аутосомно-доминантный тип наследования [14]. Фронтометафизарная дисплазия 1-го типа относится к ухо-небно-пальцевому спектру расстройств (X-otopalatodigital spectrum disorders), включающему также отопалатодигитальные синдромы, синдром Мельника–Нидлса, кожно-пальцевую дисплазию, которые имеют общие клинические проявления: нарушения слуха ввиду пороков развития слуховых косточек и аномалии строения скелета [15].

Ген *FLNA* расположен на хромосоме Xq28 и состоит из 47 экзонов с двумя транскриптами. Оба транскрипта кодируют образование филамина А (рис. 1), который является белком цитоскелета и участвует в регуляции адгезии и миграции клеток во время эмбриогенеза, развитии сердечно-сосудистой системы и поддержании целостности соединительной ткани. Филамин А в соединении с активном образует разветвленную сеть волокон, которая составляет основу цитоскелета [16–18].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Байко Сергей Валерьевич — д.м.н., проф. 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5860–856X  
e-mail: baiko@yandex.ru

220016 Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Мазур Оксана Чеславовна — науч. сотр. лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси, ORCID: 0000–0002–6093–4548

Кильчевский Александр Владимирович — д.б.н., акад. Национальной академии наук Беларуси, зам. председателя Президиума НАН Беларуси, ORCID: 0000–0002–0175–9786.

Михаленко Елена Петровна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси, ORCID: 0000–0003–4543–2862

Станкевич Юлия Сергеевна — мл. науч. сотр. лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси, ORCID: 0009–0004–1675–3987

220072 Беларусь, Минск, ул. Академическая, д. 27

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

Тел.: +7 (903) 1387732, e-mail: mser@list.ru

Курсова Татьяна Сергеевна — лаборант-исследователь отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–2059–8121

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Полещук Юлия Анатольевна — врач 2-й городской детской клинической больницы Минска, ORCID: 0009–0002–2279–9979

220020 Беларусь, Минск, ул. Нарочанская, д. 17

Мутации в гене *FLNA* с развитием фронтометафизарной дисплазии 1-го типа приводят к усилению активности филамина А и приобретению несвойственных для белка функций («мутации приобретения функции») с возникновением множественных изменений структуры и функции тканей, включая костную [4, 7, 14, 17, 18]. Белок *FLNA* состоит из двух субъединиц (см. рис. 1), каждая из которых содержит N-концевой актинсвязывающий домен (ABD), за которым следуют 24 повторяющихся иммуноглобулиновых (Ig) домена, каждый из которых включает около 96 аминокислот [18]. Между доменами 15 и 16, а также 23 и 24 имеются два коротких участка с уникальной последовательностью, которые разделяют каждую субъединицу белка на сегменты ROD1 (домены 1–15) и ROD2 (домены 16–23), а также на С-концевой повтор (24-й) — сайт димеризации субъединиц [16–18].

Благодаря своей V-образной гибкой структуре основная функция *FLNA* заключается в сшивании актиновых нитей для обеспечения целостности мембраны, защиты клеток от механического стресса и поддержания формы клеток. Кроме того, филамин А соединяет трансмембранные каналы и рецепторы с подкорковым актиновым цитоскелетом. Способность *FLNA* связываться с несколькими внутриклеточными белками придает ему способность работать в качестве каркаса для различных сигнальных путей: участвовать в регуляции и интеграции множества процессов в клетках, включая миграцию, адгезию, дифференцировку, пролиферацию и транскрипцию [16–18].

Мутации *FLNA*, вызывающие фронтометафизарную дисплазию 1-го типа, в отличие от других отопалато-дигитальных синдромов, широко распространены по всему гену и обуславливают белковые изменения в кластерах ABD, ROD-1 (домены 3, 9, 10, 14, 15) и ROD-2 (21, 22 и 23; см. рис. 1) [18].

### Клинические проявления и диагностика фронтометафизарной дисплазии

Фронтометафизарная дисплазия 1-го типа характеризуется системной дисплазией костной ткани, глухотой и пороками развития органов мочеполовой системы [19]. Симптомы поражения различных органов и систем у мужчин с указанным заболеванием обычно более выражены, чем у женщин [20–22]. Это подтверждает клинический случай описания рождения 3 детей, унаследовавших от матери фронтометафизарную дисплазию 1-го типа: у девочки отмечались лишь выступающие надбровные дуги, а два младших близнеца мужского пола, помимо характерных скелетных нарушений, имели несовместимые с жизнью пороки развития сердца и почек [21]. Кроме того, у лиц мужского пола чаще проявляются пороки развития мочевой системы (уретральная и/или мочеточниковая обструкция, чаще в области пузырно-

мочеточникового соединения), врожденные пороки сердца и тугоухость (сенсоневральная, кондуктивная или смешанная) [23].

Нарушение слуха, исходя из описания нескольких клинических случаев, манифестирует в более позднем возрасте, чем иные проявления [1, 24]. Из патологии опорно-двигательного аппарата выделяют множественные контрактуры крупных и мелких суставов, арахнодактилию и гипотрофию скелетных мышц [1, 24]. Клинически значимым проявлением фронтометафизарной дисплазии 1-го типа могут быть искривления позвоночника в виде быстро прогрессирующего кифосколиоза, торсионного грудно-поясничного сколиоза, которые требуют оперативной коррекции уже через 4–5 лет от появления первых изменений [24, 25].

Описан случай ошибочной диагностики синдрома Марфана у пациента с фронтометафизарной дисплазией 1-го типа ввиду наличия арахнодактилии,

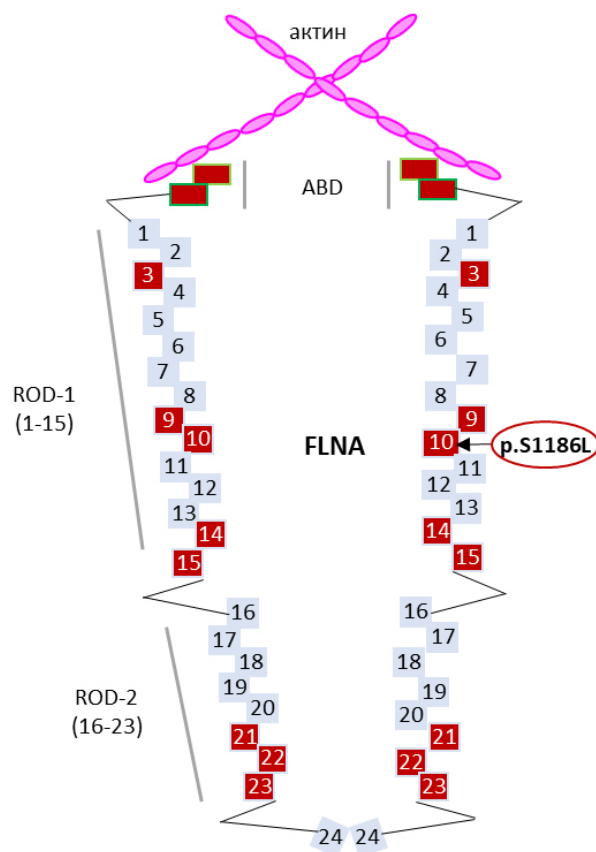


Рис. 1. Строение белка филамина А (FLNA).

Красным цветом выделены домены, наиболее часто изменяющиеся при мутации гена *FLNA* с развитием фронтометафизарной дисплазии 1-го типа (адаптировано по [16, 18]).

Fig. 1. Filamin A structure (FLNA).

The domains that most often change during mutation of the *FLNA* gene with the development of frontometaphyseal dysplasia type 1 are highlighted in red (adapted from [16, 18]).

изменений опорно-двигательного аппарата и пролапса митрального клапана [24]. Некоторые исследователи считают патогномоничным для заболевания симптом длинных I и II пальцев на ступнях [23].

Для этого синдрома нехарактерны проявления нарушений центральной нервной системы (ЦНС), в том числе ментальные нарушения, однако описан случай с поражением ЦНС в виде краниосиностоза и мальформации Арнольда—Киари 1-го типа в сочетании с сирингомиелией [26]. Т. Kanemura и соавт. [27] считают отличительной особенностью фронтометафизарной дисплазии 1-го типа увеличение переднезаднего размера основания черепа и уменьшение поперечного размера верхней челюсти по данным рентгенографии.

Кроме того, к очень частым проявлениям фронтометафизарной дисплазии 1-го типа, по мнению R.B. Glass и K.N. Rosenbaum [21], можно отнести особенности отхождения ребер от позвоночного столба в виде «вешалки» при рентгенологическом исследовании [19]. Для черепов пациентов с фронтометафизарной дисплазией 1-го типа, по данным рентгенологических исследований, характерен выраженный гиперостоз надбровных дуг и области черепных швов, а также склерозирование области основания черепа [22]. R.B. Glass и K.N. Rosenbaum [21] также считают, что наличие костной шпоры на подбородке по данным рентгенографии костей черепа служит патогномоничным признаком заболевания. Авторы также считают характерным признаком фронтометафизарной дисплазией 1-го типа у новорожденных увеличение плотности костной ткани.

## Лечение

Лечение данного синдрома только симптоматическое и заключается в коррекции соответствующих пороков развития систем и органов с целью достижения максимально возможного качества жизни.

**Клинический случай.** Пациент К. (рис. 2; см. таблицу), 15 лет (07.2007 г.р.) с рождения наблюдается во 2-й городской детской клинической больнице Минска (2 ГДКБ) с диагнозом на момент последней госпитализации: врожденные аномалии мочевых путей (клапаны задней уретры, двусторонний мегауретер, нейрогенный мочевой пузырь), вторичный пиелонефрит, рецидивирующее течение. Хроническая болезнь почек С3аА2 (расчетная скорость клубочковой фильтрации — рСКФ<sub>ш-л</sub> 40,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Состояние после множества реконструктивных операций на мочевых путях: трансуретральное рассечение клапанов задней уретры, антирефлюксная операция по Леадбеттера—Политано, илеоцистоаугментация, аппендикозикостомия по Митрофанову. Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки, клапанный стеноз легочной артерии, состояние после оперативного лечения. Вторичный хронический

**Таблица. Сравнение фенотипов фронтометафизарной дисплазией 1-го типа в ОММ и у пациента К.**

**Table. Comparison of frontometaphyseal dysplasia I phenotypes in OMIM and in patient K.**

Клинический синописис ОММ	Фенотип
<b>Лицо</b>	
грубые черты лица	Да
выдающиеся надглазничные гребни	Да
гипертелоризм	Да
широкая переносица	Да
маленький заостренный подбородок	Да
<b>Зубы</b>	
селективная агенезия	Да
задержка прорезывания зубов	Да
сохранение молочных зубов	Да
неправильный прикус	Да
<b>Скелет</b>	
сколиоз	Да
крыловидные лопатки	Да
вальгусная деформация нижних конечностей	Да
большой размер стопы (39-й размер при росте 150 см)	Да
частичное сращение предплюсны	Да
локтевые контрактуры	Да
нарушение супинации/пронации	Да
арахнодактилия	Да
широкие и удлинённые фаланги	Да
прогрессирующая контрактура пальцев	Да
частичное сращение запястных костей	Да
<b>Сердце</b>	
пролапс митрального клапана	Да
ДМПП (хирургическое лечение)	Да
<b>Дыхательные пути</b>	
сужение подскладочного отдела трахеи	Да
<b>Почки</b>	
клапаны задней уретры (хирургическое лечение)	Да
мегауретер	Да
<b>Мышцы</b>	
атрофия мышц, чаще нижних и верхних конечностей	Нет
<b>Слух</b>	
прогрессирующая тугоухость	Нет
<b>Неврология</b>	
умственная отсталость	Нет

рубцово-гранулярный стеноз гортани, состояние после восстановления просвета гортани и трахеи. Врожденные аномалии развития грудного и поясничного отделов позвоночника с нарушением формы и сегментации. Правосторонняя сколиотическая деформация позвоночника (основная дуга  $L_1$   $70^\circ$ ) 4-й степени с кифотической деформацией нижнегруднопоясничного отдела позвоночника ( $60^\circ$ ) 4-й степени. Прогрессирующая нестабильная форма. Вальгусная деформация левого и правого коленного суставов, состояние после оперативного лечения. Начальные дистрофические изменения (остеохондроз) в двигательном сегменте  $L_1-L_{II}$ . Выраженная низкорослость смешанного генеза. Множественные врожденные особенности развития.

Из анамнеза жизни известно, что беременность у матери ребенка протекала с некоторыми особенностями: на сроке 13 нед проведено удаление кисты правого яичника из-за ее больших размеров и давления на плод, на сроке 14–15 нед мать перенесла грипп. Мальчик родился в срок путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 3480 г, длина 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении у ребенка отмечался лицевой дисморфизм: верхняя челюсть заметно выступала вперед.

На 35-й день жизни появилось прерывистое, болезненное мочеиспускание и пациент был госпитализирован во 2 ГКБ с диагнозом: двусторонний мегауретер, гидронефроз, вторичный пиелонефрит. Ребенку неоднократно выполнялись операции на мочевых путях: двусторонняя нефростомия (10.2007, 04.2008), антирефлюксная операция по Леадбеттера–Политано (05.2008), лазерное рассечение клапанов задней уретры (9.2008). Травматическое повреждение гортани при проведении интубации трахеи (10.2007) привело к хроническому рубцово-гранулярному стенозу и потребовало наложения трахеостомы, которую удалось закрыть только через 2,8 года (6.2010). В 2-летнем возрасте ребенку была выполнена коррекция дефекта межпредсердной перегородки и клапанного стеноза легочной артерии.

С 6 лет родители стали отмечать вальгусную деформацию левого коленного сустава, детским ортопедом рекомендовано проведение корригирующей остеотомии. После коррекции непродолжительное время сохранялась положительная динамика, однако через 6 мес деформация появилась уже с обеих сторон, после чего было проведено повторное хирургическое вмешательство — установление титановых пластин в зоны роста. Последняя операция оказалась



Рис. 2. Фенотипические проявления фронтометафизарной дисплазии 1-го типа у ребенка К.

а, б — заметно выступающие надбровные дуги, микрогнатия; в — нарушение прикуса, деформация молочных зубов; г — тяжелый сколиоз, крыловидные лопатки; д — вальгусная деформация нижних конечностей; е, ж — длинные вторые пальцы стоп, частичная синдактилия II и III пальца стоп; з, и — арахнодактилия, двусторонние контрактуры проксимальных межфаланговых суставов V пальцев кистей (получено письменное разрешение от родителей ребенка на демонстрацию фото ребенка, включая лицо).

Fig. 2. Frontometaphyseal dysplasia type 1 phenotype in child K.:

а, б — noticeably protruding brow ridges, micrognathia; в — malocclusion, deformation of baby teeth; г — severe scoliosis, pterygoid blades; д — valgus deformity of the lower extremities; е, ж — long second toes, partial syndactyly of the second and third toes; з, и — arachnodactyly, bilateral contractures of the proximal interphalangeal joints of the fifth fingers (written permission has been received from the child's parents to display a photo of the child, including the face).

успешной, и деформация нижних конечностей визуально практически не определялась и в дальнейшем не прогрессировала (см. рис. 2, д).

В 8-летнем возрасте ребенку проведены реконструктивные операции на мочевых путях: илеоцистоаугментация и аппендикоевезикостомия по Митрофанову. Несмотря на это, скорость клубочковой фильтрации прогрессивно снижалась.

С возраста 9 лет стала отмечаться деформация позвоночника, диагностированы грудной кифоз, поясничный гиперлордоз, выраженная S-образная сколиотическая деформация (см. рис. 2, г). С этого же возраста пациент стал отставать в росте от сверстников, диагностирована выраженная низкорослость смешанного генеза. В возрасте 13 лет выявлена частичная адентия постоянных зубов, нарушение соотношения зубных дуг, прикуса и положения зубов (см. рис. 2, в).

При осмотре подростка обращают внимание проявления лицевого дисморфизма: выступающие надбровные дуги, широкая переносица, признаки орбитального гипертелоризма, маленький заостренный подбородок (см. рис. 2, а, б). У пациента отсутствуют постоянные и сохранены молочные зубы, отмечается выраженная деформация грудной клетки и позвоночника (см. рис. 2, г), левый и правый коленные суставы имеют признаки вальгусной деформации (см. рис. 2, д), II и III пальцы на стопе удлинены и сращены (см. рис. 2, е, ж). Отмечаются нарушение пронации локтевых суставов (определяются контрактуры), удлиненные и широкие фаланги пальцев

рук, есть признаки арахнодактилии и контрактуры V пальца правой руки (см. рис. 2, з, и).

Патология слуха у ребенка не выявлена, интеллектуальное развитие соответствует возрасту (см. таблицу). Масса тела 38 кг (SDS= -2,43), рост 150 см. (SDS= -2,48), размер ноги при относительно невысоком росте 39.

В 2022 г. с учетом наличия множественных врожденных особенностей развития, системности поражения различных органов (пороки развития мочевой системы и сердца, тяжелые изменения костной системы, низкорослость) было принято решение о проведении молекулярно-генетического исследования. После получения информированного согласия законных представителей ребенку проведено полноэкзомное секвенирование по протоколу Exome sequencing Nextera plus IDT на платформе NextSeq 550 (Illumina). Биоинформатическая обработка полученных fastQ-файлов была проведена в облачном сервере BaseSpace, в приложении Dragene (Illumina) — пайплайн Dragene Enrichment версии 4.0.3. Аннотирование полученных данных осуществлялось в онлайн-сервисе Wannovar. Полученные vcf-файлы фильтровались согласно разработанному алгоритму, включавшему анализ 101 гена, ассоциированного с врожденными аномалиями мочевых путей и почек, согласно рекомендациям NHS GMS Panel Resource (<https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/234>). Поскольку поиск патогенных вариантов в данном фильтре не дал положительных результатов, был

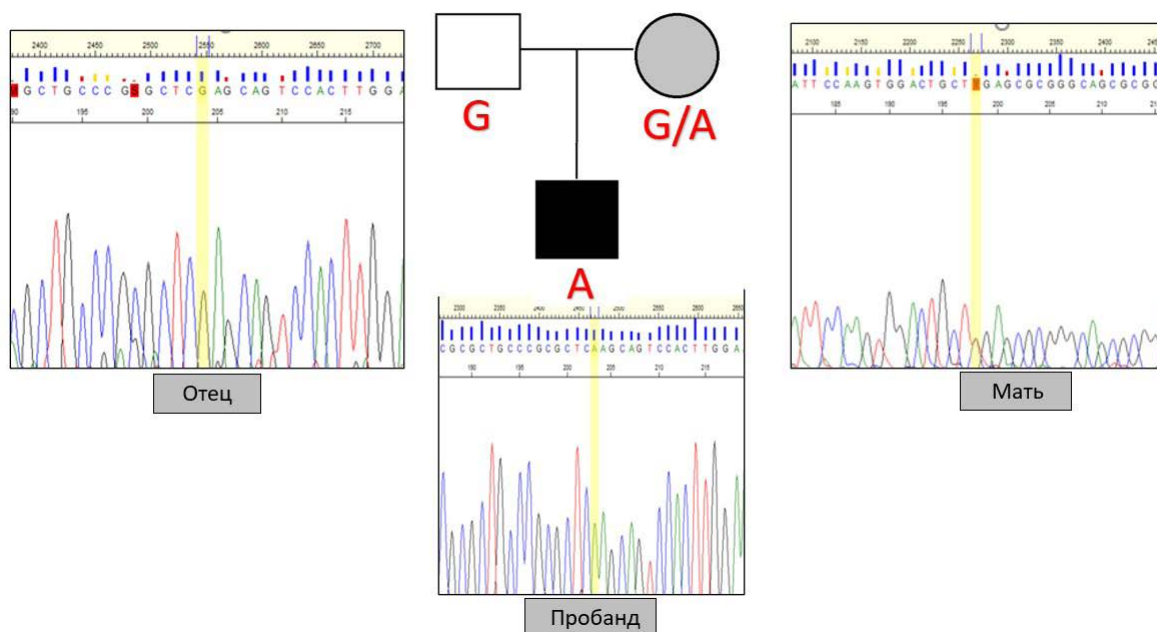


Рис. 3. Секвенирование гена FLNA по Сэнгеру: электрофореграммы семьи пациента с фронтотемпафизарной дисплазией 1-го типа. G — здоровый аллель, A — мутантный аллель.

Fig. 3. Sanger sequencing of the FLNA gene: electropherograms of the family of a patient with frontometaphyseal dysplasia type 1. G — healthy allele, A — mutant allele.

проведен поиск патогенных вариантов в полном vcf-файле. Секвенирование по Сэнгеру в гене *FLNA* проводилось с использованием генетического анализатора ABI PRISM 3500 Applied Biosystems (Thermo Fisher).

В результате генетического исследования у пациента был выявлен несинонимичный гомизиготный вариант в 22-м экзоне гена *FLNA* (см. рис. 1): с.3557G>A (p.S1186L) с частотой в популяции 0,000009%. Выявленная мутация подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру у ребенка и его матери (рис. 3). Фенотипически у матери ребенка имеются проявления лицевого дисморфизма в виде выраженных надбровных валиков и гипертелоризма. При устном опросе мать отрицала наличие существенных проблем со здоровьем.

Обнаруженный вариант нуклеотидной замены в гене *FLNA* — известный патогенный вариант, зафиксированный в базе данных ClinVar и относящийся к группе X-сцепленных филаминопатий [12, 23, 28, 29]. Согласно базе данных Varsome известно о 311 патогенных и вероятно патогенных вариантах в гене *FLNA* (включая варианты, смоделированные *in silico*). Патогенный вариант с. 3557G>A,

вызывающий фронтометафизарную дисплазию 1-го типа, относится к мутации с усилением функции гена и упоминается только в 7 источниках литературы [3, 6, 21, 28–31].

На основании клинических и генетических результатов обследования ребенку был выставлен окончательный диагноз «X-сцепленная фронтометафизарная дисплазия 1-го типа» (MIM 305620).

### Заключение

В связи с широкой фенотипической разнородностью и очень редкой встречаемостью фронтометафизарной дисплазии 1-го типа постановка точного диагноза без таких дополнительных диагностических инструментов, как NGS, бывает затруднительна. Возможность применения современных генетических методов позволяет выявить причинный ген при наследственных синдромах, поставить точный диагноз, оценить прогноз заболевания и возможные лечебные мероприятия. Полученные нами данные о фенотипе пациента с фронтометафизарной дисплазией 1-го типа пополняют информацию о клинической характеристике данной патологии и вносят вклад в разработку алгоритма диагностики и лечения.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Gorlin R.J., Cohen M.M. Jr. Frontometaphyseal dysplasia. A Onev syndrome. *Am J Dis Child* 1969; 118(3): 487–494. DOI: 10.1001/archpedi.1969.02100040489014
- Robertson S.P., Jenkins Z.A., Morgan T., Adès L., Aftimos S., Boute O. et al. Frontometaphyseal dysplasia: mutations in *FLNA* and phenotypic diversity. *Am J Med Genet A* 2006; 140(16): 1726–1736. DOI: 10.1002/ajmg.a.31322
- Wade E.M., Jenkins Z.A., Morgan T., Gimenez G., Gibson H., Peng H. et al. Exon skip-inducing variants in *FLNA* in an attenuated form of frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2021; 185(12): 3675–3682. DOI: 10.1002/ajmg.a.62424.
- FLNA* filamin A. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2316/> / Ссылка активна на 08.01.2024 г.
- Wade E.M., Halliday B.J., Jenkins Z.A., O'Neill A.C., Robertson S.P. The X-linked filaminopathies: Synergistic insights from clinical and molecular analysis. *Hum Mutat* 2020; 41(5): 865–883. DOI: 10.1002/humu.24002
- Iqbal N.S., Jascur T.A., Harrison S.M., Edwards A.B., Smith L.T., Choi E.S. et al. Prune belly syndrome in surviving males can be caused by Hemizygous missense mutations in the X-linked Filamin A gene. *BMC Med Genet* 2020; 21(1): 38. DOI: 10.1186/s12881-020-0973-x
- Robertson S.P. Otopalatodigital syndrome spectrum disorders: otopalatodigital syndrome types 1 and 2, frontometaphyseal dysplasia and Melnick-Needles syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(1): 3–9. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201654
- Kim J., Lee D.W., Jang D.H. Case Report: Pansynostosis, Chiari I Malformation and Syringomyelia in a Child With Frontometaphyseal Dysplasia 1. *Front Pediatr* 2021; 9: 574402. DOI: 10.3389/fped.2021.574402
- Ye Q., Zhao J., Chang G., Wang Y., Ding Y., Li J. et al. [Frontometaphyseal dysplasia 1 caused by variant of *FLNA* gene in a case]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2021; 38(4): 355–358. (Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200523-00374
- Kim J., Lee D.W., Jang J.H., Kim M., Yim J., Jang D.H. Case Report: Co-occurrence of Duchenne Muscular Dystrophy and Frontometaphyseal Dysplasia 1. *Front Pediatr* 2021; 9: 628190. DOI: 10.3389/fped.2021.628190
- Yapjakis C., Vylliotis A., Angelopoulou A., Adamopoulou M., Chrousos G.P., Voumvourakis C. Phenotype and Genotype Study in a Case of Frontometaphyseal Dysplasia 1. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1339: 319–323. DOI: 10.1007/978-3-030-78787-5\_38
- Robertson S.P., Twigg S.R., Sutherland-Smith A.J., Biancalana V., Gorlin R.J., Horn D. et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet* 2003; 33(4): 487–491. DOI: 10.1038/ng1119
- Wade E.M., Daniel P.B., Jenkins Z.A., McInerney-Leo A., Leo P., Morgan T. et al. Mutations in *MAP3K7* that alter the activity of the TAK1 signaling complex cause frontometaphyseal dysplasia. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 392–406. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.024
- Frontometaphyseal dysplasia. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/frontometaphyseal-dysplasia/#inheritance/> / Ссылка активна на 08.01.2024 г.
- Robertson S. X-Linked Otopalatodigital Spectrum Disorders. 2005 Nov 30 [Updated 2019 Oct 3]. In: M.P. Adam, J. Feldman, G.M. Mirzazadeh et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1393>.
- Nakamura F., Stossel T.P., Hartwig J.H. The filamins: organizers of cell structure and function. *Cell Adh Migr* 2011; 5(2): 160–169. DOI: 10.4161/cam.5.2.14401
- Baldassarre M., Razinia Z., Burande C.F., Lamsoul I., Lutz P.G., Calderwood D.A. Filamins regulate cell spreading and initiation of cell migration. *PLoS One* 2009; 4(11): e7830. DOI: 10.1371/journal.pone.0007830

18. Zhou J., Kang X., An H., Lv Y., Liu X. The function and pathogenic mechanism of filamin A. *Gene* 2021; 784: 145575. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145575
19. Frontometaphyseal dysplasia 1; FMD 1. <https://www.omim.org/entry/305620?search=FMD1&highlight=fmd1> / Ссылка активна на 31.01.2024 г.
20. Gorlin R.J., Winter R.B. Frontometaphyseal dysplasia — evidence for X-linked inheritance. *Am J Med Genet* 1980; 5(1): 81–84. DOI: 10.1002/ajmg.1320050111
21. Glass R.B., Rosenbaum K.N. Frontometaphyseal dysplasia: neonatal radiographic diagnosis. *Am J Med Genet* 1995; 57(1): 1–5. DOI: 10.1002/ajmg.1320570102
22. Morava E., Illés T., Weisenbach J., Kárteszi J., Kosztolányi G. Clinical and genetic heterogeneity in frontometaphyseal dysplasia: severe progressive scoliosis in two families. *Am J Med Genet A* 2003; 116A(3): 272–277. DOI: 10.1002/ajmg.a.10831
23. Dissanayake R., Senanayake M.P., Fernando J., Robertson S.P., Dissanayake V.H.W., Sirisena N.D. Frontometaphyseal dysplasia 1 in a patient from Sri Lanka. *Am J Med Genet A* 2021; 185(4): 1317–1320. DOI: 10.1002/ajmg.a.62058
24. Morava E., Illés T., Weisenbach J., Kárteszi J., Kosztolányi G. Clinical and genetic heterogeneity in frontometaphyseal dysplasia: severe progressive scoliosis in two families. *Am J Med Genet A* 2003; 116A(3): 272–277. DOI: 10.1002/ajmg.a.10831
25. Medlar R.C., Crawford A.H. Frontometaphyseal dysplasia presenting as scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60(3): 392–394.
26. Kim J., Lee D.W., Jang D.H. Case Report: Pansynostosis, Chiari I Malformation and Syringomyelia in a Child With Frontometaphyseal Dysplasia 1. *Front Pediatr* 2021; 9: 574402. DOI: 10.3389/fped.2021.574402
27. Kanemura T., Orii T., Ohtani M. Frontometaphyseal dysplasia with congenital urinary tract malformations. *Clin Genet* 1979; 16(6): 399–404. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1979.tb01348.x
28. Giuliano F., Collignon P., Paquis-Flucklinger V., Bardot J., Philip N. A new three-generational family with frontometaphyseal dysplasia, male-to-female transmission, and a previously reported FLNA mutation. *Am J Med Genet A* 2005; 132A(2): 222. DOI: 10.1002/ajmg.a.30396
29. Zenker M., Nährlich L., Sticht H., Reis A., Horn D. Genotype-epigenotype-phenotype correlations in females with frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2006; 140(10): 1069–1073. DOI: 10.1002/ajmg.a.31213
30. Narang A., Uppilli B., Vivekanand A., Naushin S., Yadav A., Singhal K. et al. Frequency spectrum of rare and clinically relevant markers in multiethnic Indian populations (ClinIndb): A resource for genomic medicine in India. *Hum Mutat* 2020; 41(11): 1833–1847. DOI: 10.1002/humu.24102
31. Ehrenstein T., Mäurer J., Liokumowitsch M., Mack M., Felix R., Bier J. CT and MR findings in frontometaphyseal dysplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(2): 218–220. DOI: 10.1097/00004728-199703000-00009

Поступила: 13.02.24

Received on: 2024.02.13

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Муколипидоз IV типа в практике педиатров и медицинских генетиков

А.Н. Семячкина<sup>1</sup>, Е.А. Николаева<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Воскобоева<sup>3,4</sup>, Р.Г. Курамагомедова<sup>1</sup>, С.В. Боченков<sup>1</sup><sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии

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

<sup>2</sup>Институт непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;<sup>4</sup>ООО «ГенЛаб», Москва, Россия

## Mucopolipidosis type IV in the practice of pediatricians and medical geneticists

A.N. Semyachkina<sup>1</sup>, E.A. Nikolaeva<sup>1,2</sup>, E.Yu. Voskoboeva<sup>3,4</sup>, R.G. Kuramagomedova<sup>1</sup>, S.V. Bochenkov<sup>1</sup><sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Institute of Continuing Education and Professional Development Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>3</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;<sup>4</sup>Genlab, Moscow, Russia

Муколипидоз IV типа — редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное нарушением работы катионного канала вследствие мутаций в гене *MCOLN1*. Основу клинического симптомокомплекса составляет сочетание неврологической симптоматики (нарушение психоречевого и моторного развития, спастика, ригидность), помутнения роговицы и ахлоргидрии с железодефицитной анемией. Представлены LFYYST литературы об этом заболевании и история болезни девочки 13 лет, наблюдавшейся в отделении клинической генетики Института Вельтищева. У ребенка имелась характерная клиническая картина, включающая поражение нервной системы — снижение интеллекта, мышечную дистонию и спастичность, слюнотечение, страбизм, гипоплазию мозолистого тела; поражение органа зрения — помутнение роговицы, катаракту, миопию, светобоязнь в сочетании со стойкой железодефицитной анемией (по-видимому, вследствие ахлоргидрии). Диагноз подтвержден результатами ДНК-диагностики — в гене *MCOLN1* выявлена известная патогенная мутация NM\_02533.3: c.304C>T (p.Arg102Term) в гомозиготном состоянии, у матери девочки — в гетерозиготном. Проведен дифференциальный диагноз с фенотипически сходными заболеваниями, прежде всего с детским церебральным параличом, мукополисахаридозами, другими типами муколипидозов. Дальнейшее медицинское наблюдение за ребенком следует проводить с обязательным участием невропатолога, окулиста, гастроэнтеролога, ортопеда и нефролога. Знание клинических особенностей патологии обеспечивает более успешное оказание медицинской помощи с профилактикой осложнений.

**Ключевые слова:** дети, лизосомные болезни, муколипидоз IV типа, ген *MCOLN1*, мутация c.304C>T (p.Arg102Term), клиническая симптоматика, диагностика.

**Для цитирования:** Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., Курамагомедова Р.Г., Боченков С.В. Муколипидоз IV типа в практике педиатров и медицинских генетиков. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(3): 118–124. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–118–124

Mucopolipidosis type IV is a rare autosomal recessive disease from the group of lysosomal accumulation diseases caused by a malfunction of the cation channel due to mutations in the *MCOLN1* gene. The clinical symptom complex includes a combination of neurological symptoms (impaired speech and motor development, spasticity, rigidity), corneal opacity and achlorhydria with iron deficiency anemia. The literature data on this disease and the medical history of a 13-year-old girl who was observed in the Department of Clinical Genetics of the Veltischev Institute are presented. The child had a characteristic clinical picture, including damage to the nervous system: decreased intelligence, muscular dystonia and spasticity, salivation, strabismus, hypoplasia of the corpus callosum; damage to the organ of vision — corneal opacity, cataracts, myopia, photophobia in combination with persistent iron deficiency anemia (apparently due to achlorhydria). The diagnosis was confirmed by the results of DNA diagnostics — a known pathogenic mutation NM\_02533.3 was detected in the *MCOLN1* gene: c.304C>T (p.Arg102Term) in a homozygous state; in the girl's mother — in a heterozygous state. A differential diagnosis was made with phenotypically similar diseases, primarily with cerebral palsy, mucopolysaccharidosis, and other types of mucopolipidosis. Further medical supervision of the child should be carried out with the obligatory participation of a neurologist, an optometrist, a gastroenterologist, an orthopedist and a nephrologist. Knowledge of the clinical features of pathology ensures more successful medical care with the prevention of complications.

**Key words:** children, lysosomal diseases, mucopolipidosis type IV, *MCOLN1* gene, mutation c.304C>T (p.Arg102Term), clinical symptoms, diagnosis.

**For citation:** Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Voskoboeva E.Yu., Kuramagomedova R.G., Bochenkov S.V. Mucopolipidosis type IV in the practice of pediatricians and medical geneticists. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69(3): 118–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–118–124

**М**уколипидоз IV типа (E75.1 по МКБ-10) — редкое моногенное заболевание из группы лизосомных болезней накопления с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС), органа зрения и желудочно-

кишечного тракта. Синонимы заболевания: сиалолипидоз, фосфолипидоз.

Муколипидоз IV типа обусловлен нарушением работы катионного канала вследствие мутаций в гене *MCOLN1*, содержащем 14 экзонов и расположенном

на коротком плече хромосомы 19 (19p.13.2–13.3) [1, 2]. Продукт гена *MCOLN1* — протеин муколипин-1, состоящий из 580 аминокислот, молекулярной массой 65 кДа. Белок имеет 6 трансмембранных доменов, сериновый липазный домен и сигнал ядерной локализации. Муколипин-1 является членом семейства белков транзиторного рецепторного потенциала (TRP/TRPL), имеет повсеместное распространение в тканях организма, преимущественно локализуется на мембране поздних эндосом и лизосом. Функция эндосом: прелизосомальный этап разрушения макромолекул и их перенос в лизосому. Согласно современным данным муколипин-1 служит неселективным катионным каналом для ионов кальция, железа, натрия, калия, марганца, магния, цинка и водорода. Этот протеин играет важную роль в процессах эндоцитоза компонентов мембран, образования эндосом, ответствен за транспорт веществ из эндосом в лизосомы [3, 4].

Патогенез муколипидоза IV типа недостаточно изучен. Показано, что недостаточность муколипина-1 приводит к сложному патогенному каскаду, который способствует повреждению клеток, нарушая эндосомные и лизосомальные процессы деления/слияния и аутофагии, препятствуя передаче сигналов mTORC1/TFEB, вызывая расстройства в системе комплемента и интерферона. При мутациях гена *MCOLN1* происходит накопление органических соединений (в том числе липидов) в нейронах головного мозга, конъюнктиве, париетальных клетках желудка, ацинарных клетках поджелудочной железы, миоцитах [3–6].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Около 80% пациентов с муколипидозом IV типа — евреи-ашкенази, что связывают с «эффектом родоначальника». Предполагаемая частота гетерозигот в этой популяции составляет 1/100–1/127,

при частоте заболевания 1:40 тыс. новорожденных. В 95% случаев у этих пациентов выявляют два патогенных нуклеотидных варианта: NM\_020533.3:c.406–2A>G — мутация сайта сплайсинга, приводящая к делеции экзона 4 гена *MCOLN1* (77% случаев), и NM\_020533.2:c.-1015\_789del (chr19: 7521736 — 7528169 (GRCh38)) — протяженная делеция, затрагивающая первые 6 экзонов и 12 пар нуклеотидов 7-го экзона гена *MCOLN1* (18% случаев). Обе мутации приводят к нарушению синтеза муколипина-1 и формированию сходной клинической картины заболевания. В общей популяции пациентов остальные патогенные мутации зарегистрированы менее чем в 20% случаев болезни [4, 7, 8].

Первое сообщение о новой форме муколипидоза появилось в 1974 г. [9]. К настоящему времени заболевание подтверждено более чем у 100 пациентов. В типичных случаях муколипидоз IV типа имеет тяжелые проявления, хотя встречаются относительно легкие формы без выраженных психомоторных нарушений (5% наблюдений). Основу клинического симптомокомплекса составляет сочетание неврологической симптоматики, помутнения роговицы и ахлоргидрии с железодефицитной анемией. Заболевание имеет прогрессирующее течение. Выделяют несколько стадий [10]:

- стадия медленного развития ребенка с выраженной задержкой становления статико-моторных функций, появлением мышечной гипертонии и нарушением зрения — до 6-летнего возраста;
- стадия стабилизации состояния, с остановкой развития ребенка, превалированием спастики, ригидности и нарушения зрения — обычно до 16–20-летнего возраста (иногда дольше);
- стадия быстрого ухудшения состояния с нарастанием спастики, ригидности, появлением респираторных нарушений, потерей зрения.

Первые признаки отставания в психомоторном развитии отмечаются в возрасте 6–10 мес: появляется мышечная гипотония, задержка этапов становления двигательных и психоречевых функций. В 6 лет больные обычно не превышают уровень развития ребенка в возрасте 18–20 мес. Экспрессивная речь отсутствует или словарный запас ограничен несколькими словами, отмечаются нарушения мелкой моторики, апраксия рук. В неврологическом статусе отмечаются микроцефалия, диплегия/тетраплегия, страбизм. Во многих случаях пациенты не способны к самостоятельной ходьбе. Характерна повышенная саливация. В стадии ухудшения состояния прогрессируют нарушения жевания, глотания. В головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии определяются следующие нарушения: гипоплазия мозолистого тела, наличие измененных МР-сигналов в белом веществе, гипотрофия мозжечка, депозиты ферритина в таламусе и базальных ганглиях [11, 12].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Семякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Института Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4026–3791  
e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Института Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7146–7220

Курамагомедова Рабият Газимагомедовна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева, ORCID: 0000–0003–0198–2053

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева, ORCID: 0000–0002–7291–5459

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Воскобоева Елена Юрьевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, врач-лабораторный генетик, зав. молекулярной группы лаборатории ООО «ГенЛаб»; ORCID: 0000–0002–1713–5118

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Помутнение роговицы служит характерным симптомом муколипидоза IV типа. Этот клинический признак во многих случаях манифестирует рано (иногда при рождении) и может предшествовать появлению задержки психомоторного развития. Реже помутнение роговицы начинается в подростковом возрасте, уже после формирования неврологической симптоматики. Помутнение роговицы ограничивается эпителием, не затрагивая строму, является двусторонним, симметричным и наиболее заметным в центральной части роговицы [4, 12].

Поражение органа зрения прогрессирует на втором десятилетии жизни, даже при стабилизации неврологического статуса; появляется дегенерация сетчатки. Кроме того, у пациентов обнаруживаются атрофия дисков зрительных нервов, катаракта, птоз век, тяжелая близорукость, нистагм, светобоязнь и болезненные ощущения. Во многих случаях нарушение зрения ведет к слепоте.

Характерная для заболевания ахлоргидрия (отсутствие в желудочном соке соляной кислоты) проявляется болевыми ощущениями и тяжестью в желудке, тошнотой и отрыжкой. Из-за расстройства всасывания развивается дефицит железа, приводящий к железодефицитной анемии. В крови больных повышается уровень гастрина. Этот признак встречается в 100% случаев, в том числе при легкой форме болезни, появляется рано и может быть использован как диагностический маркер уже в первые месяцы жизни [6].

Во 2–3-м десятилетии жизни у многих пациентов обнаруживаются симптомы почечной недостаточности, которые довольно быстро прогрессируют. С возрастом более чем у 50% больных становится очевидной задержка роста. Черепно-лицевой дизморфизм встречается редко — может быть нерезко выраженный гурлерподобный лицевой синдром, открытый рот, вытянутое лицо, опухшие веки. Органомегалия и деформации скелета нехарактерны для пациентов.

В связи с клинической гетерогенностью заболевания и определенными сложностями биохимической диагностики муколипидоза IV типа для окончательного подтверждения диагноза крайне важно проведение молекулярно-генетического исследования. В качестве примера приводим выписку из истории болезни ребенка К., 13 лет, находившегося под наблюдением отдела клинической генетики Института Вельтищева.

**Клинический случай.** Матери девочки 32 года; здорова. Отец был также здоров, но умер в 26 лет в результате несчастного случая.

Девочка от первой беременности, протекавшей с анемией на всем ее протяжении и угрозой прерывания до 5 мес гестации. Роды наступили на 38-й неделе. Масса тела при рождении 3050 г, длина тела 52 см. Закричала после проведения реабилитационных мероприятий (санация верхних дыхательных

путей с использованием увлажненного кислорода), необходимость которых была обусловлена интранатальной асфиксией плода средней степени тяжести. Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой: голову стала держать с 3 мес, сидеть с 8 мес, ползать с 3,5 года. Навыки самостоятельной ходьбы и фразовой речи так и не сформировались.

На первом году жизни наблюдалась у офтальмолога по поводу сходящегося косоглазия; в возрасте 3 лет проведено оперативное устранение косоглазия левого глаза. В 4 года впервые диагностирована железодефицитная анемия, в связи с чем были назначены препараты железа. В 12 лет препараты железа были отменены из-за появления аллергической сыпи на коже кистей. В этом же возрасте впервые возникли запоры.

По поводу прогрессирующей задержки психоречевого и моторного развития девочка неоднократно консультировалась в медицинских учреждениях по месту жительства, но точный диагноз установить не удалось. В 4 года по данным компьютерной томографии головного мозга констатирована наружная гидроцефалия и высказано предположение о дисгенезии мозолистого тела. Год спустя на магнитно-резонансной томограмме головного мозга были выявлены атрофические изменения мозжечка, мозолистого тела и перивентрикулярная лейкопатия. В 7 лет методом тандемной хромато-масс-спектрометрии были исключены наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления. В 8 лет при консультации ребенка врачом-генетиком МГНЦ им. Н.П. Бочкова было высказано предположение о наличии у девочки нейрорегенеративного заболевания и рекомендовано проведение ДНК-диагностики. При секвенировании клинического экзота с использованием панели «Нейрорегенеративные заболевания» у ребенка в гене *MCOLN1* была выявлена известная патогенная мутация NM\_025333.3: c.304C>T (p.Arg102Term) в гомозиготном состоянии. Для верификации обнаруженной мутации было проведено секвенирование по Сэнгеру 3-го экзона гена *MCOLN1* для пробанда и его матери (рис. 1). У матери пробанда мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии. Патогенные мутации в гене *MCOLN1* ассоциированы с тяжелым заболеванием из группы лизосомных болезней накопления — муколипидозом IV типа. Для клинического обследования и уточнения диагноза в возрасте 13 лет девочка была госпитализирована в отделение клинической генетики Института Вельтищева. Мать предъявляла жалобы на снижение интеллекта ребенка, тугоподвижность суставов, отсутствие речи и способности самостоятельной ходьбы, навязчивые движения, слюнотечение, поперхивания во время еды, запоры.

При поступлении в стационар состояние ребенка было расценено как тяжелое по основному заболеванию. Показатели физического раз-

вития были низкими, дисгармоничными: длина тела составляла 147 см, что соответствовало 3–10-м перцентилям; масса тела равнялась 38 кг (10–25-й перцентили); окружность головы — 54 см (50–75-й перцентили). Фенотипические признаки девочки включали высокий лоб, узкие глазные щели, эпикант, широкие редкие брови, крупный нос с запавшим широким переносьем и вздернутым кончиком, тонкую верхнюю губу, высокий рост волос на лбу; обращали внимание сужение глазных щелей вследствие светобоязни, выраженная саливация (рис. 2). Девочка в сознании, контакт ограничен, экспрессивная речь отсутствует, самостоятельно не ходит, стоит с поддержкой. Отмечены сгибательные установки бедер и голеней, сгибательные контрактуры локтевых суставов, кистей, пальцев рук, эквинусно-варусная установка правой стопы, эквинусно-вальгусная — левой (рис. 3).

Электрокардиография зарегистрировала миграцию суправентрикулярного водителя ритма на фоне незначительной аритмии. Эхокардиография не выявила признаков пороков сердца, визуализированы дисфункция митрального клапана с 1+, тенденция

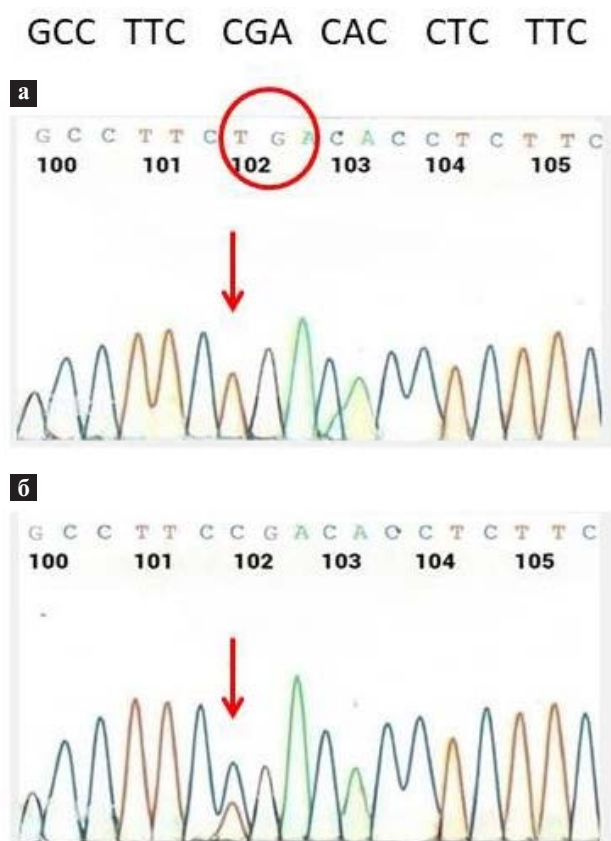


Рис. 1. Результаты секвенирования по Сэнгеру. Фрагмент 3-го экзона гена MCOLN1. Верификация патогенного варианта NM\_020533.3: с.304С>Т (р.Arg102Term) у пробанда (а) и его матери (б).

Fig. 1. Sanger sequencing results. Fragment of MCOLN1 gene (exon 3). Verification of the pathogenic variant NM\_020533.3: с.304С>Т (р.Arg102Term) in the proband (а) and his mother (б).



Рис. 2. Особенности лицевого фенотипа девочки К. с муколипидозом IV типа. Объяснения в тексте.

Fig. 2. Features of the facial phenotype of the girl K. with mucopolysaccharidosis IV. Explanations in the text.



Рис. 3. Общий вид ребенка К. с муколипидозом IV типа. Объяснения в тексте.

Fig. 3. General view of the child K. with mucopolysaccharidosis IV. Explanations in the text.

к гипертрофии межжелудочковой перегородки, диагональная трабекула и поперечная хорда в полости левого желудочка. При ультразвуковом исследовании отмечены невыраженные диффузные изменения паренхимы печени, увеличение объема левой почки. По данным электроэнцефалографии установлены дезорганизация основной активности, задержка формирования возрастной корковой ритмики в отсутствие эпилептиформной активности. Магнитно-резонансная томография головного мозга зафиксировала уменьшение объема белого вещества с признаками его диффузного поражения, истончение мозолистого тела и кисту прозрачной перегородки.

Клинический и биохимический анализы крови свидетельствовали о наличии у ребенка железодефицитной анемии: уровни гемоглобина колебались от 90 до 99 г/л (норма 115–160 г/л), гематокрит составлял 30,1–32,1% (норма 34–45%), средний объем эритроцита — 69,4–69,5 мкм (норма 77–95 мкм), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 20,8–21,4 пг (норма 26–32 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 300–308 г/л (норма 300–380 г/л). Содержание железа в сыворотке крови было низким — 6,3 мкмоль/л при норме 6,6–28,3 мкмоль/л. Уровень ферритина — 5 нг/мл (норма 16–160 нг/мл). Остальные лабораторные показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ, не имели клинически значимых отклонений от нормы, за исключением незначительного повышения уровня мочевины в сыворотке крови до 7,5 ммоль/л (норма 1,4–7,2 ммоль/л) и небольшого увеличения количества альбумина в моче — 30 мг/л (норма до 20 мг/л). Показатели мочевой экскреции гликозаминогликанов были в пределах нормы, в крови определялись нормальные уровни лизосомных ферментов — бета-галактозидазы и сфингомиелиназы.

Девочка была осмотрена врачами-специалистами. Окулист впервые диагностировал помутнение роговицы обоих глаз, двустороннюю диффузную приобретенную катаракту, светобоязнь; подтвердил наличие миопии высокой степени с астигматизмом, расходящегося непостоянного косоглазия. Невролог сделал вывод о наличии синдрома детского церебрального паралича. Психиатр установил диагноз атипичного аутизма с умственной отсталостью.

Таким образом, на основании клинических данных и результатов молекулярно-генетического анализа ребенку был установлен диагноз муколипидоза IV типа.

### Обсуждение

Клинический симптомокомплекс у пробанда указывает на муколипидоз IV типа и включает поражение нервной системы — снижение интеллекта, мышечную дистонию и спастичность, слюнотечение,

страбизм, гипоплазию мозолистого тела; поражение органа зрения — помутнение роговицы, катаракту, миопию, светобоязнь в сочетании с железодефицитной анемией (по-видимому, вследствие ахлоргидрии). Заболевание имеет типичное течение и характерные проявления.

Известно, что муколипидоз IV типа обычно манифестирует на первом году жизни ребенка задержкой моторного развития, появлением спастичности и ригидности. Это, как правило, приводит к постановке неправильного диагноза детского церебрального паралича, что наблюдалось и в данном случае. Сложности диагностики усугублялись сведениями о неблагоприятном течении внутриутробного и раннего неонатального периодов развития ребенка. Однако для детского церебрального паралича несвойственно сочетание с помутнением роговицы и стойкой железодефицитной анемией, плохо поддающейся лечению препаратами железа. У пробанда в течение многих лет были низкими все показатели, свидетельствующие о нарушенном обмене железа в организме (гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците, а также содержание железа в сыворотке крови). Следует обратить внимание на особенно низкие уровни ферритина сыворотки крови, не превышающие 5 нг/мл при норме 16–160 нг/мл. Установлено, что низкий уровень перечисленных показателей обусловлен высоким содержанием гормона гастрин в сыворотке крови и низким — в желудке. Недостаточность гастрин приводит к ахлоргидрии, нарушению всасывания и, как следствие, к железодефицитной анемии. На модели животных было показано, что при мутациях гена *MCOLN1* возникают транспортные нарушения желудочного протонного насоса в париетальных клетках, что приводит к снижению секреции желудочного сока и повышению уровня гастрин [13]. К сожалению, определить уровень гастрин в сыворотке крови у пробанда по объективным причинам не удалось.

Дифференциальный диагноз у нашей пациентки также проводился с другими лизосомными болезнями накопления, в первую очередь с мукополисахаридозами и муколипидозами II и III типов. Почти всем перечисленным заболеваниям свойственны снижение интеллекта, помутнение роговицы, поражение опорно-двигательного аппарата, задержка роста. Однако одним из критериев диагностики мукополисахаридозов служит повышенная экскреция с мочой гликозаминогликанов. Этот симптом отсутствовал у ребенка, что свидетельствовало против мукополисахаридозов. Для больных с муколипидозами II и III типов характерны очень высокие показатели активности ряда лизосомных гидролаз в сыворотке крови, что не встречается при муколипидозе IV типа, и эти нарушения у пробанда не выявлены [14].

Поражение мочевыделительной системы служит одним из кардинальных признаков муколипидоза IV типа, который обычно манифестирует на 2–3-м десятилетии жизни и быстро прогрессирует [12]. Возраст пробанда соответствует началу второго десятилетия его жизни. Анализ состояния мочевыделительной системы ребенка констатировал начальные признаки этого поражения, включающие небольшое увеличение объема левой почки, незначительное повышение уровня мочевины в сыворотке крови и небольшую альбуминурию, что требует дальнейшего медицинского наблюдения.

Методом секвенирования нового поколения (NGS) с использованием мультигенной панели «Нейродегенеративные заболевания» у ребенка в гене *MCOLN1* была выявлена и верифицирована по Сэнгеру известная патогенная мутация NM\_02533.3: c.304C>T (p.Arg102Term) в гомозиготном состоянии. Этот нуклеотидный вариант был впервые описан у пациента (не являющегося евреем-ашкенази) в состоянии генетического компаунда с вариантом NM\_020533.3:c.1084G>T (p.Asp362Tyr). Пациент имел типичные проявления муколипидоза IV типа [15].

Нуклеотидная замена NM\_02533.3: c.304C>T приводит к возникновению преждевременного стоп-кодона в положении 102 белковой цепи. Ожидается, что это обуславливает потерю нормальной функции протеина. Согласно базе данных gnomAD популяционная частота этого варианта составляет 0,007%. По указанным причинам вариант классифицирован как патогенный.

Мать пробанда является носителем данного варианта (см. рис. 1). Родственный брак со слов матери

исключается. ДНК отца пробанда была недоступна для исследования. При этом технические ограничения метода NGS не позволяют, в частности, выявлять протяженные делеции в генах. В связи с этим нельзя исключить, что второй аллель представлен не той же заменой, а, например, делецией с вовлечением по крайней мере 3-го экзона гена *MCOLN1*. Однако и в случае истинной гомозиготности по варианту NM\_02533.3: c.304C>T, и в случае генетического компаунда с предполагаемой делецией генетические повреждения гена *MCOLN1* обуславливают значительные нарушения функции муколипина-1, приводящие к развитию заболевания.

## Заключение

Муколипидоз IV типа — лизосомное заболевание с мультисистемными проявлениями. Диагностика вызывает трудности в связи с тем, что клинические признаки имеют сходство с детским церебральным параличом, а также с мукополисахаридозами и другими типами муколипидозов. Установление правильного диагноза избавляет пациентов от необоснованного обследования в поисках причины болезни и дает возможность провести членам семьи медико-генетическое консультирование.

К сожалению, к настоящему времени эффективное лечение всех типов муколипидоза находится только в стадии разработки. Больные дети нуждаются в наблюдении ряда врачей-специалистов: педиатра, гастроэнтеролога, диетолога, психоневролога, окулиста, ортопеда, нефролога. Знание клинических особенностей патологии обеспечивает более успешное оказание медицинской помощи с профилактикой осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Slaugenhaupt S.A., Acierno J.S., Helbling L.A., Bove C., Goldin E., Bach G. et al.* Mapping of the mucopolipidosis type IV gene to chromosome 19p and definition of founder haplotypes. *Am J Hum Genet* 1999; 65(3): 773–778. DOI: 10.1086/302549
2. *Bargal R., Avidan N., Olender T., Ben Asher E., Zeigler M., Raas-Rothschild A. et al.* Mucopolipidosis type IV: novel MCOLN1 mutations in Jewish and non-Jewish patients and the frequency of the disease in the Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat* 2001; 17(5): 397–402. DOI: 10.1002/humu.1115
3. *Bach G.* Mucopolipidosis type IV. *Mol Genet Metab* 2001; 73: 197–203.
4. *Jezela-Stanek A., Ciara E., Stepień K.M.* Neuropathophysiology, Genetic Profile, and Clinical Manifestation of Mucopolipidosis IV — A Review and Case Series. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): 4564. DOI: 10.3390/ijms21124564
5. *Wakabayashi K., Gustafson A.M., Sidransky E., Goldin E.* Mucopolipidosis type IV: an update. *Mol Genet Metab* 2011; 104(3): 206–213. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.06.006
6. *Boudewyn L.C., Walkley S.U.* Current concepts in the neuropathogenesis of mucopolipidosis type IV. *J Neurochem* 2019; 148(5): 669–689. DOI: 10.1111/jnc.14462
7. *Edelmann L., Dong J., Desnick R.J., Kornreich R.* Carrier screening for mucopolipidosis type IV in the American Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4): 1023–1027. DOI: 10.1086/339519
8. *Al-Alawi B., Harikrishna B., Al-Thihli K., Al Zuhab S., Ganesh A., Al Hashami Z. et al.* Mucopolipidosis Type IV in Omani Families with a Novel MCOLN1 Mutation: Search for Evidence of Founder Effect. *Genes (Basel)* 2022; 13(2): 248. DOI: 10.3390/genes13020248
9. *Berman E.R., Livni N., Shapira E., Merin S., Levij I.S.* Congenital corneal clouding with abnormal systemic storage bodies: A new variant of mucopolipidosis. *J Pediatr* 1974; 84: 519–526. DOI: 10.1016/S0022-3476(74)80671-2
10. *Misko A., Wood L., Kiselyov K., Slaugenhaupt S., Grishchuk Y.* Progress in elucidating pathophysiology of mucopolipidosis IV. *Neurosci Lett* 2021; 755: 135944. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135944
11. *Schiffmann R., Mayfield J., Swift C., Nestrasil I.* Quantitative neuroimaging in mucopolipidosis type IV. *Mol Genet Metab* 2014; 111(2): 147–151. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.11.007
12. *Misko A., Grishchuk Y., Goldin E., Schiffmann R.* Mucopolipidosis IV. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A. (eds).

GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1214/>

13. Chandra M., Zhou H., Li Q., Muallem S., Hofmann S.L., Soyombo A.A. A role for the Ca<sup>2+</sup> channel TRPML1 in gastric acid secretion, based on analysis of knockout mice. *Gastroenterology* 2011; 140(3): 857–867. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.040
14. Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.М., Николаева Е.А., Данцев И.С. и др. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(3): 71–78. [Semyachkina A.N., Voskoboeva E.YU., Bukina T.M., Bukina A.M., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S. et al. Clinical and genetic characteristics of mucopolipidosis of types II and IIIA in children. *Ros vestn perinatol i pedi-atr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 71–78. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–71–78
15. Sun M., Goldin E., Stahl S., Falardeau J.L., Kennedy J.C., Acierno J.S. et al. Mucopolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2471–2478. DOI: 10.1093/hmg/9.17.2471

Поступила: 20.03.24

Received on: 2024.03.20

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Редкий вариант первичного иммунодефицита с дефектом *STAT1* GOF в практике пульмонолога

Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, И.Е. Зорина<sup>1</sup>, А.Р. Шудуева<sup>1</sup>, Д.В. Богданова<sup>2</sup>, Д.В. Юхачева<sup>2</sup>,  
М.С. Фадеева<sup>2</sup>, Д.Е. Першин<sup>2</sup>, Ю.А. Родина<sup>2</sup>, А.Ю. Щербина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

## A rare variant of primary immunodeficiency with a *STAT1* GOF defect in the practice of a pulmonologist

Yu.L. Mizernitskiy<sup>1</sup>, I.E. Zorina<sup>1</sup>, A.R. Shudueva<sup>1</sup>, D.V. Bogdanova<sup>2</sup>, D.V. Yuhacheva<sup>2</sup>,  
M.S. Fadeeva<sup>2</sup>, D.E. Pershin<sup>2</sup>, Yu.A. Rodina<sup>2</sup>, A.Yu. Shcherbina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Rogachev National Medical and Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Хронический кожно-слизистый кандидоз — осложнение, встречающееся у пациентов с врожденными нарушениями иммунитета, характеризующееся рецидивирующими инфекциями кожи, ногтей и слизистых оболочек, вызванными *Candida albicans*. Дефект *STAT1* gain of function (GOF) — первичное иммунодефицитное состояние, возникающее в результате гетерозиготных мутаций с усилением функции в гене *STAT1*. *STAT1* является регуляторным фактором транскрипции и ключевым компонентом пути JAK-STAT, опосредующим интерферон- $\alpha/\beta/\gamma$  сигнализацию. GOF-мутации в гене *STAT1* приводят к гиперфосфорилированию одноименного белка и усилению передачи сигналов по пути JAK-STAT, что приводит в том числе к нарушению развития Т-хелперов 17-го типа (Th17). Это заболевание чаще всего дебютирует в детском возрасте и клинически характеризуется хроническим кожно-слизистым кандидозом, мультиорганными аутоиммунными осложнениями и повышенным риском развития инфекционных осложнений. В статье описывается клиническое наблюдение девочки с редким вариантом первичного иммунодефицита *STAT1* GOF.

**Ключевые слова:** дети, первичный иммунодефицит, дефект *STAT1* GOF, хронический кожно-слизистый кандидоз.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Шудуева А.Р., Богданова Д.В., Юхачева Д.В., Фадеева М.С., Першин Д.Е., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Редкий вариант первичного иммунодефицита с дефектом *STAT1* GOF в практике пульмонолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 125–131. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-125-131

Chronic mucocutaneous candidiasis is a complication occurring in patients with congenital immune disorders, characterized by recurrent infections of the skin, nails, and mucous membranes caused by *C. albicans*. The *STAT1* gain of function (GOF) defect is a primary immunodeficiency condition resulting from heterozygous gain of function mutations in the *STAT1* gene. *STAT1* is a regulatory transcription factor and a key component of the JAK-STAT pathway mediating interferon- $\alpha/\beta/\gamma$  signaling. GOF mutations in the *STAT1* gene lead to hyperphosphorylation of the protein of the same name and increased signaling along the JAK-STAT pathway, which also leads to impaired development of type 17 T helper cells (Th17). This disease most often debuts in childhood, and clinically, it is characterized by chronic mucocutaneous candidiasis, multiorgan autoimmune complications and an increased risk of infectious complications. The article describes the clinical observation of a girl with a rare variant of primary immunodeficiency *STAT1* GOF.

**Key words:** children, primary immunodeficiency, *STAT1* GOF-defect, chronic mucocutaneous candidiasis.

**For citation:** Mizernitskiy Yu.L., Zorina I.E., Shudueva A.R., Bogdanova D.V., Yuhacheva D.V., Fadeeva M.S., Pershin D.E., Rodina Yu.A., Shcherbina A.Yu. A rare variant of primary immunodeficiency with a *STAT1* GOF defect in the practice of a pulmonologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 125–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-125-131

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек был впервые описан еще в 60-х годах прошлого века, и в 2006 г. заболевание было отнесено к редким (орфанным) «легко выявляемым иммунодефицитным синдромам» с невыясненной причиной. Развитие иммунологии способствовало расширению возможностей поиска причин болезни [1, 2]. В 2011 г. F.L. van de Veerdonk и соавт. [3], а также L. Liu и соавт. [4] описали гетерозиготные патогенные варианты в гене *STAT1* у пациентов с хроническим кожно-слизистым кандидозом, вскоре после этого мутации в ДНК-связывающем домене были описаны у пациентов, страдающих

инвазивными грибковыми инфекциями и аутоиммунными осложнениями [5].

Анализ Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17, *ex vivo* и *in vitro*, выявил глубокий дефект в развитии этих клеток (Th17) у пациентов с дефектом в гене *STAT1*, связанном с усилением функции (gain-of-function — GOF). В связи с тем, что Th17 представляют собой клетки, осуществляющие противогрибковую защиту, данное наблюдение патогенетически объясняет развитие хронического кожно-слизистого кандидоза у пациентов с дефектами *STAT1* GOF [4]. Молекулы STAT (signal transducer and activator of transcription) — семейство сигнальных белков, осуществ-

вляющих функцию активаторов транскрипции и играющих важную роль в осуществлении иммунной защиты [6]. Белки STAT, в частности *STAT1*, являются ключевыми компонентами сигнального пути JAK-STAT, который опосредует сигнал более 50 цитокинов и факторов роста [7].

После внеклеточной сигнализации различными цитокинами через соответствующий рецептор запускается каскад реакций: молекулы *STAT1* фосфорилируются, димеризуются и транслоцируются в ядро для активации экспрессии генов, а затем дефосфорилируются и высвобождаются в цитоплазму. Провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и IL-21, активируют STAT3, впоследствии индуцируя транскрипцию IL-17 и IL-22 в Т-клетках, способствуя их развитию в клетки Th17. Некоторые интерфероны и цитокины (IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$  и IL-27) активируют *STAT1*, ингибируя транскрипцию IL-6 и IL-21 [8, 9]. Усиленная активация *STAT1* приводит к нару-

шению ответа на IL-6, IL-21, что способствует нарушению развития Th17 [10, 11]. Возможно действие и других механизмов, однако в ряде исследований четко установлено, что хронический кожно-слизистый кандидоз развивается у пациентов с дефектами *STAT1* GOF из-за нарушения развития Th17 [8].

Необходимо отметить, что в настоящее время известны также другие варианты дефекта *STAT1*, которые вызывают отличные от вышеописанного фенотипы: наследуемые аутосомно-рецессивно полный дефицит *STAT1* и частичный дефицит *STAT1*; наследуемый аутосомно-доминантно дефицит *STAT1* (или менделевская восприимчивость к микобактериальным заболеваниям — MSMD). Указанные дефекты возникают в результате мутаций по типу потери функции белка *STAT1* (loss of function, LOF). Ввиду наличия различных фенотипов в зависимости от характера мутаций в одном гене помощью в постановке диагноза служит функциональный тест — оценка фосфорилирования внутриклеточного *STAT1* [12]. По данным наиболее крупного многоцентрового исследования, в которое вошли 274 пациента с дефектом *STAT1* GOF, наиболее частыми клиническими проявлениями служат хронический кожно-слизистый кандидоз, повышенная восприимчивость к бактериальным и вирусным инфекциям, мультиорганные аутоиммунные осложнения, аневризмы сосудов головного мозга и повышенный риск злокачественных новообразований. Кроме того, в этом исследовании продемонстрировано, что практически у 50% пациентов наблюдается снижение содержания В-лимфоцитов памяти, и это обуславливает нарушение специфического антителообразования [13].

В связи с наличием аутоиммунных и инфекционных осложнений ведение таких пациентов составляет сложную задачу и требует сбалансированного использования противомикробной и иммуносупрессивной терапии, назначения регулярной заместительной терапии иммуноглобулином. В случае тяжелого течения заболевания единственной куративной опцией признана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). По данным исследования, проведенного в 2018 г., в котором описаны 15 пациентов с дефектом *STAT1*, после проведенной алло-ТГСК общая выживаемость составила 40% [14]. Однако описанная группа была малочисленной, чтобы делать выводы об эффективности и безопасности данной терапевтической опции у пациентов с дефектом *STAT1*, поэтому в дальнейшем необходимы исследования с участием большего числа пациентов.

Недавние исследования продемонстрировали связь между вариантами *STAT1* GOF и более широким спектром клинических проявлений, включая бронхоэктазы и респираторные инфекции [13, 15].

В последние годы применение ингибиторов янус-киназ (JAK) рассматривается как эффектив-

© Коллектив авторов, 2024

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

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

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  
125412 Москва, ул. Тагломская, д. 2

Богданова Дарья Валериевна — врач-аллерголог-иммунолог стационара кратковременного лечения Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0003–2897–5208

Юхачева Дарья Валерьевна — к.м.н., врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0001–9078–8206

Фадеева Мария Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики, лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: org/0000–0002–6553–2505

Першин Дмитрий Евгеньевич — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, мл. науч. сотр. лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0002–6148–7209

Родина Юлия Александровна — к.м.н., зав. отделением иммунологии, ст. науч. сотр. отдела оптимизации лечения иммунодефицитов, Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0001–9857–4456

Щербина Анна Юрьевна — д.м.н., проф. РАН, зам. дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0002–3113–4939  
117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1

ный вариант таргетного лечения пациентов со *STAT1* GOF. Ингибиторы JAK (JAKinibs) представляют собой небольшие молекулы, препятствующие процессу цитокинзависимой активации янус-киназ [16–18]. Известно применение у пациентов со *STAT1* GOF таких препаратов этой группы, как руксолинтиб, тофацитиниб, а также барицитиниб [19, 20]. Тем не менее клинический опыт применения этих препаратов в области врожденных иммунодефицитов ограничен, и важные вопросы, включая показания, дозировку и безопасность, остаются открытыми, особенно у педиатрических пациентов.

**Клинический случай.** Девочка Маша Б. родилась от второй протекавшей на фоне анемии беременности, вторых самостоятельных родов на сроке 39–40 нед, с массой тела 3640 г, длиной тела 54 см. В родильном доме сделаны прививки БЦЖ и от гепатита В; в дальнейшем профилактические прививки проводились по национальному календарю до 2 лет. В 11 мес в месте вакцинации развилась локальная БЦЖ-инфекция, разрешилась самостоятельно.

С 11 мес у ребенка наблюдались проявления атопического дерматита, а в 1 год 3 мес девочка перенесла герпесвирусную инфекцию с поражением кожи лица, разрешившуюся на фоне терапии ацикловиром.

С возраста 1 года 9 мес в клиническом анализе крови у ребенка эпизодически, преимущественно на фоне инфекционных эпизодов, отмечалась двухростковая цитопения: железодефицитная анемия минимально до 70 г/л, а также нейтропения, вплоть до агранулоцитоза (минимально 0,1 тыс/мкл). Ребенку проводилось цитологическое исследование пунктатов костного мозга, по данным которого костный мозг был представлен всеми ростками, нормоклеточный. Предположен иммунный генез нейтропении — проводилась терапия высокодозовым внутривенным иммуноглобулином 2 г/кг, без эффекта. В дальнейшем, к 3,5 годам, нейтропения разрешилась самостоятельно. Уровень гемоглобина нормализовался на фоне парентеральной терапии препаратами железа.

С 2 лет у ребенка наблюдались рецидивирующие афтозные стоматиты. При микроскопии мазка из афтозных элементов были получены споры и мицелий грибов — проводилась терапия флуконазолом.

Кроме того, с раннего возраста одной из основных проблем пациентки были рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, в том числе бронхиты, пневмонии, требующие госпитализаций в стационар до 2–3 раз в год и проведения антибактериальной терапии. После выписки у ребенка длительно сохранялись кашель, влажные хрипы в легких. В 3 года была диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с грибковым эзофагитом; был исключен муковисцидоз.

В возрасте 4 лет 3 мес с жалобами на рецидивирующие пневмонии, инфекции кожи и слизистых оболочек ребенок был впервые госпитализирован в НИКИ педи-

атрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева. При осмотре обращали внимание отстаивание в физическом развитии, деформация дистальных фаланг пальцев по типу часовых стекол, а также атрофические рубчики на коже после перенесенной пиодермии; аускультативно в легких отмечались влажные хрипы с обеих сторон. При лабораторном обследовании в клиническом, биохимическом анализе крови значимых изменений выявлено не было, специфической сенсибилизации, указывающей на аллергический процесс заболевания, также не выявлено. По данным спирометрии определялись умеренные обструктивные нарушения: ЖЕЛ — 84%; ФЖЕЛ — 92%; ОФВ<sub>1</sub> — 85%; МОС<sub>25</sub> — 60%; МОС<sub>50</sub> — 48%; МОС<sub>75</sub> — 41%. При этом проба с бронхолитиком отрицательная.

При рентгенологическом обследовании легких выявлены интерстициальные изменения; предположена гипоплазия правого легкого. На снимке придаточных пазух носа отмечалось снижение пневматизации (рис. 1).

По данным инструментального обследования (электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование щитовидной железы) изменений не выявлено, а по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости определялись увеличение желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы, увеличение селезенки. По данным фиброгастродуоденоскопии подтверждены эзофагит нижней трети пищевода, бульбит, дуоденит; экспресс-тест на *H. pylori* отрицательный.

Ребенок был консультирован оториноларингологом, установлен диагноз хронического ринита и хронического тонзиллита. Гастроэнтерологом подтвержден ранее установленный диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с эзофагитом. Дерматологом была диагностирована пиодермия, оставившая после себя атрофические рубчики на коже. Стоматологом диагностированы эксфолиативный хейлит и хронический генерализованный гингивит. Таким образом, клинический диагноз у ребенка был сформулирован как интерстициальная легочная болезнь на фоне синдрома микроаспирации, подозрение на врожденный порок развития правого легкого. Сопутствующими диагнозами были пиодермия; эксфолиативный хейлит; хронический генерализованный гингивит; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь III стадии с эзофагитом; хронический гастродуоденит; хронический ринит и тонзиллит. Была рекомендована постоянная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и муколитическими препаратами. На этом фоне состояние девочки несколько улучшилось, она стала реже болеть, однако сохранялись периодический кашель и хрипы в легких, явления пиодермии, кандидозного стоматита и рецидивирующее герпесвирусное поражение кожи, по поводу чего проводилась противовирусная терапия ацикловиром.

Исследование тиреоидного профиля гормонов выявило снижение функции щитовидной железы. В связи с этим была инициирована заместительная терапия левотироксином, на фоне которой показатели тиреоидного профиля полностью нормализовались.

Кроме того, с противовоспалительной целью был назначен азитромицин. При компьютерной томографии легких у девочки определялись буллезные изменения и бронхоэктазы в различных участках легких (рис. 2).

С учетом своеобразия клинической картины, полиорганности выявленных нарушений, рецидивирующих воспалительных заболеваний дыхательных путей, кожи и слизистых оболочек было проведено молекулярно-генетическое исследование — полногеномное секвенирование, при котором обнаружен вариант в гене *STAT1* с.1154C>T, p.Thr385Met в гетерозиготном состоянии. Этот вариант описан в литературе как патогенный и приводящий к развитию первичного иммунодефицита с дефектом *STAT1* GOF [21, 22]. Методом прямого секвенирования по Сенгеру у обоих родителей и родного брата данная мутация в гене *STAT1* не обнаружена. Таким образом, выявленный вариант у нашей пациентки возник *de novo*.

Для дальнейшего иммунологического обследования и подбора терапии ребенок был направлен в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ МЗ РФ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении клинически наблюдался интоксикационный синдром, частый малопродуктивный кашель, шейная лимфаденопатия, нутритивная недостаточность (в возрасте 10 лет рост 124 см, масса тела 20,8 кг, индекс массы тела 13 кг/м<sup>2</sup>).

При лабораторном обследовании показатели общего анализа крови были в пределах референсных значений, по данным биохимического анализа крови уровень С-реактивного белка был повышен до 49,6 мг/л (норма 0–5 мг/л).

По результатам иммунологического обследования у пациентки выявлено снижение общего числа Т-лимфоцитов, а также субпопуляций CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>; снижение числа В-лимфоцитов и практически полное отсутствие переключенных В-лимфоцитов памяти (см. таблицу). Несмотря на нормальный уровень общего сывороточного IgG, у девочки отсутствовали поствакцинальные IgG-антитела (к столбнячному токсину, дифтерийному токсину, вирусу кори, возбудителю паротита), что свидетельствует о нарушении специфического антителообразования.

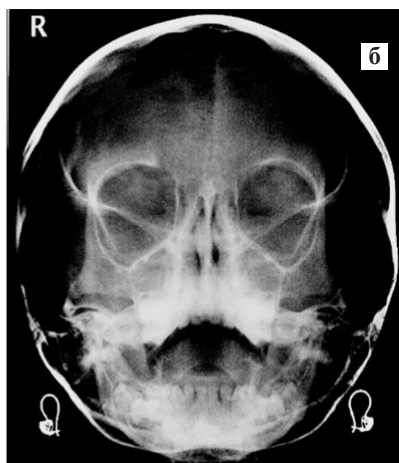
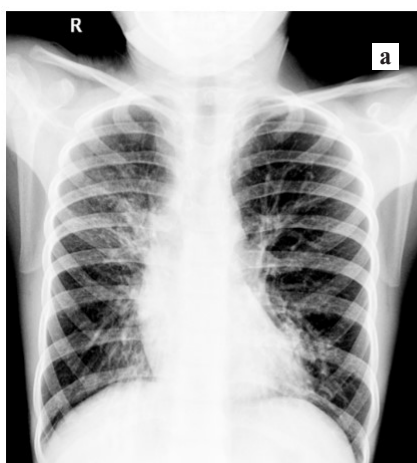


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки (а) и придаточных пазух носа (б).  
Fig. 1. The chest X-ray and paranasal sinuses X-ray.



Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки.  
Fig. 2. The chest computed tomography.

Пациентке проводились функциональные тесты, по данным которых выявлено усиление фосфорилирования внутриклеточного *STAT1* и снижение IL-17 стимулированных Т-лимфоцитов (рис. 3).

С учетом данных анамнеза, результатов иммунологического обследования, функциональных тестов и молекулярно-генетического обследования диагноз

«первичный иммунодефицит — дефект *STAT1* GOF» у пациентки был подтвержден. В качестве патогенетической терапии назначены ингибитор JAK тофацитиниб 20 мг/м<sup>2</sup>, заместительная терапия иммуноглобулином, а также антибактериальная и противогрибковая терапия. На фоне комплексного лечения при контрольном обследовании

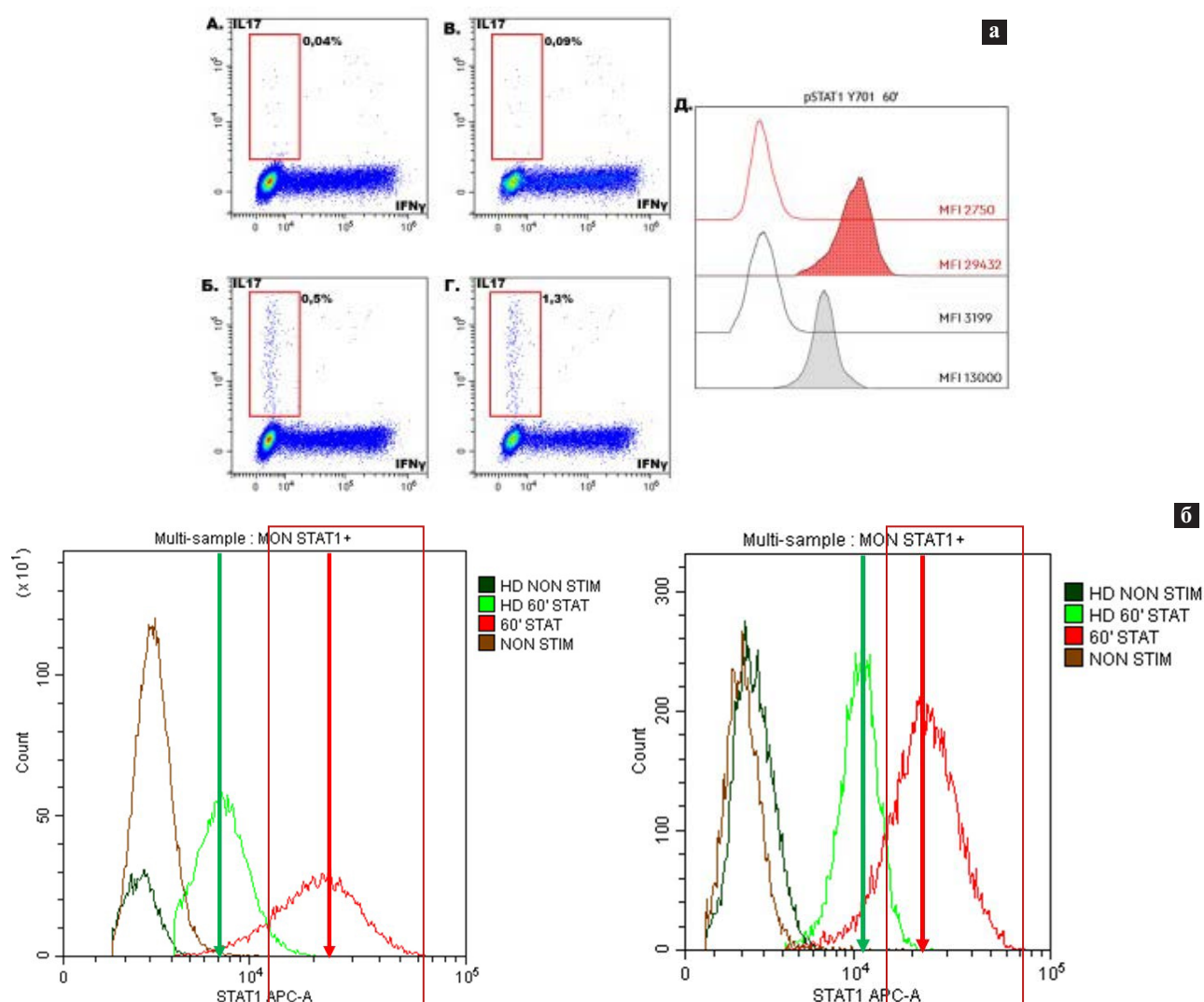


Рис. 3. Стимулированная экспрессия внутриклеточного IL-17 в Т-хелперах пациентки, а также фосфорилирование *STAT1*. а — результаты оценки стимулированной экспрессии IL-17 в лимфоцитах пациентки *STAT1*-GOF (А, Б) и контрольном образце условно здорового индивидуума (Г, Д). Показано содержание IL-17 положительных клеток среди CD4+ Т-лимфоцитов (А, В) и среди CD4+CD45RO+ Т-лимфоцитов (Б, Д). Регион позитивных событий выделен красным контуром с отображением процента исследуемой популяции. На гистограмме Д — результаты оценки фосфорилирования *STAT1* в лимфоцитах пациента *STAT1* GOF (красный цвет) и условно здорового индивидуума (серый цвет). Нестимулированный образец пациента и нестимулированный контрольный образец отображены в виде контурного графика. В правой части гистограммы представлены числовые значения интенсивности флуоресценции (MFI — mean fluorescence intensity); б — фосфорилирование *STAT1* (справа — в норме, слева — снижено у пациентки).

Fig. 3. Induced expression of intracellular IL-17 in patient's helper T cells, as well as *STAT1* phosphorylation.

a — results of assay measuring induced expression of IL-17 in lymphocytes of the *STAT1*-GOF patient (A, B) and in a control sample from a healthy individual (C, D). The percentages of IL17-positive cells among CD4+ T lymphocytes (A, B) and among CD4+CD45RO+ T lymphocytes (B, D) are shown. The region of positive events is outlined in red. D — The histogram shows the results of assessing *STAT1* phosphorylation in lymphocytes of *STAT1* GOF patient (red color) and in a healthy individual (gray color). The unstimulated patient sample and the unstimulated control sample are depicted as a contour plot. Fluorescence intensity is provided in the right side of the histogram (MFI — mean fluorescence intensity); b — *STAT1* phosphorylation (on the right — normal, on the left — decreased in the patient).

Таблица. Показатели иммунограммы пациентки Б.  
Table. Immunological parameters of the patient B.

Показатель	Абсолютное значение	Референсные значения*
CD3+ (Т-лимфоциты), тыс/мкл	1,27	1,4–2,0
CD3+CD4+ (Т-хелперы), тыс/мкл	0,68	0,7–1,1
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты), тыс/мкл	0,49	0,6–0,9
CD19+ (В-лимфоциты), тыс/мкл	0,27	0,3–0,5
IgD-IgM-CD27+ (переключенные В-лимфоциты памяти), тыс/мкл	0,005	
IgA, г/л	2,09	0,9–1,9
IgM, г/л	0,956	0,8–1,9
IgG, г/л	10,1	8,7–11,7

Примечание. \* Приведены референсные значения лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов НИИЦ ДГОИ МЗ РФ им. Дмитрия Рогачева.

\* Cited are normal values of the laboratory of transplantation immunology and immunotherapy of leukemias, D.Rogachev Center for pediatric hematology, oncology and immunology.

через 6 мес в состоянии ребенка отмечена положительная динамика: девочка стала реже болеть, масса тела увеличилась на 4 кг и рост на 2 см, улучшились переносимость физических нагрузок, а также функциональные показатели внешнего дыхания (по данным спирометрии). Для оценки эффективности терапии в динамике планируется полное обследование девочки (по тяжести течения, через 12 мес от начала терапии тофацитинибом).

### Заключение

Таким образом, пациенты с дефектом *STAT1* GOF имеют широкий спектр клинических проявлений и нуждаются в междисциплинарном подходе и наблюдении у специалистов различного профиля. Основным методом диагностики данного заболевания служит молекулярно-генетическое обследование, однако сократить отсрочку постановки истин-

ного диагноза можно проведением функциональных тестов (исследование внутриклеточного фосфорилирования *STAT1*).

При данном заболевании иммунологический фенотип неспецифичен и демонстрирует признаки комбинированного иммунодефицита. Таким образом, большинству пациентов с данным заболеванием показаны заместительная терапия препаратами иммуноглобулина, а также противомикробная профилактика.

Ингибиторы JAK — перспективная патогенетическая терапевтическая опция у пациентов с дефектом *STAT1* с аутоиммунными осложнениями, однако, чтобы делать однозначные выводы об эффективности и безопасности данной терапии, требуются дальнейшие многоцентровые исследования с большими группами пациентов и более длительным периодом наблюдения.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rabson A.R. Chronic mucocutaneous candidiasis — an immunological mystery. *S Afr Med J* 2007; 97(11 Pt 3): 1190–1192. PMID: 18250935
2. Puel A., Cypowyj S., Maródi L., Abel L., Picard C., Casanova J.L. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(6): 616–622. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328358cc0b
3. van de Veerdonk F.L., Plantinga T.S., Hoischen A., Smeekens S.P., Joosten L.A., Gilissen C. et al. *STAT1* mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 54–61. DOI: 10.1056/NEJMoa1100102
4. Liu L., Okada S., Kong X.F., Kreins A.Y., Cypowyj S., Abhyankar A. et al. Gain-of-function human *STAT1* mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011; 208: 1635–1648. DOI:10.1084/jem.20110958
5. Sampaio E.P., Hsu A.P., Pechacek J., Bax H.I., Dias D.L., Paulson M.L. et al. Signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) gain-of-function mutations and disseminated coccidioidomycosis and histoplasmosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1624–1634. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.052
6. Sakatsume M., Igarashi K., Winestock K.D., Garotta G., Larner A.C., Finbloom D.S. The Jak kinases differentially associate with the alpha and beta (accessory factor) chains of the interferon gamma receptor to form a functional receptor unit capable of activating STAT transcription factors. *J Biol Chem* 1995; 270(29): 17528–17534. DOI: 10.1074/jbc.270.29.17528
7. Villarino A.V., Kanno Y., O’Shea J.J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* 2017; 18(4): 374–384. DOI: 10.1038/ni.3691. PMID: 28323260

8. Boisson-Dupuis S., Kong X.F., Okada S., Cypowyj S., Puel A., Abel L., Casanova J.-L. Inborn errors of human *STAT1*: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* 2012; 24(4): 364–378. DOI: 10.1016/j.coi.2012.04.011
9. Pichard D.C., Freeman A.F., Cowen E.W. Primary immunodeficiency update: Part II. Syndromes associated with mucocutaneous candidiasis and noninfectious cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(3): 367–381. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.01.055
10. Hunter C.A. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 521–531. DOI: 10.1038/nri1648
11. Hirahara K., Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.P., Kanano Y., O’Shea J.J. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 425–434. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.006
12. Asano T., Utsumi T., Kagawa R., Karakawa S., Okada S. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in *STAT1*. *Clin Exp Immunol* 2023; 212(2): 96–106. DOI: 10.1093/cei/uxac106
13. Toubiana J., Okada S., Hiller J., Oleastro M., Lagos Gomez M., Aldave Becerra J.C. et al. Heterozygous *STAT1* gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016; 127: 3154–3164. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679902
14. Leiding J.W., Okada S., Hagin D., Abinun M., Shcherbina A., Balashov D.N. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): 704–717.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.049
15. Breuer O., Daum H., Cohen-Cymbarknoh M., Unger S., Shoseyov D., Stepensky P. et al. Autosomal dominant gain of function *STAT1* mutation and severe bronchiectasis. *Respir Med* 2017; 126: 39–45. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.018
16. Al Shehri T., Gilmour K., Gothe F., Loughlin S., Bibi S., Rowan A.D. et al. Novel gain-of-function mutation in *Stat1* sumoylation site leads to CMC/CID phenotype responsive to ruxolitinib. *J Clin Immunol* 2019; 39(8): 776–785. DOI: 10.1007/s10875-019-00687-4
17. Moriya K., Suzuki T., Uchida N., Nakano T., Katayama S., Irie M. et al. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to *STAT1* gain-of-function mutation. *Int J Hematol* 2020; 112(2): 258–262. DOI: 10.1007/s12185-020-02860-7
18. Forbes L.R., Vogel T.P., Cooper M.A., Castro-Wagner J., Schussler E., Weinacht K.G. et al. JAKinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) or *STAT3* mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(5): 1665–1669. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.020
19. Hadjadj J., Frémond M.L., Neven B. Emerging place of JAK inhibitors in the treatment of inborn errors of immunity. *Front Immunol* 2021; 17(12): 717388. DOI: 10.3389/fimmu.2021.717388
20. Neven B., Al Adba B., Hully M., Desguerre I., Pressiat C., Boddaert N. et al. JAK inhibition in the Aicardi-Goutières syndrome. *N Engl J Med Mass Med Soc* 2020; 383(22): 2190–2193. DOI: 10.1056/NEJMc2031081
21. Soltész B., Tóth B., Shabashova N., Bondarenko A., Okada S., Cypowyj S. et al. New and recurrent gain-of-function *STAT1* mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe. *J Med Genet* 2013; 50(9): 567–578. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101570
22. Takezaki S., Yamada M., Kato M., Park M.J., Maruyama K., Yamazaki Y. et al. Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the *STAT1* DNA-binding domain. *J Immunol* 2012; 189(3): 1521–1526. DOI: 10.4049/jimmunol.1200926

Поступила: 10.02.24

Received on: 2024.02.10

**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.

## Памяти Лидии Тимофеевны Тебловой 28.12.1928 — 08.06.2024

С прискорбием сообщаем, что 8 июня 2024 г. на 96-ом году ушла из жизни известный ученый и врач, выдающийся педиатр, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Лидия Тимофеевна Теблова, чье имя неразрывно связано с кафедрой педиатрии Российского университета медицины.

Лидия Тимофеевна родилась в 1928 г. в селе Красновидово Можайского района Московской области в семье служащих. В 1947 г. после окончания средней школы поступила во 2-ой Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (далее 2-ой МОЛГМИ). Став молодым врачом-педиатром, Лидия Тимофеевна в течение 4 лет работала в детском отделении Можайской районной больницы. Пройдя обучение в клинической ординатуре по педиатрии во 2-ом МОЛГМИ, Лидия Тимофеевна в 1961 году становится аспирантом кафедры детских болезней ММСИ им. Н.А. Семашко (ныне Российский университет медицины). Вся последующая жизнь Лидии Тимофеевны непрерывно была связана с этим Университетом: она прошла путь от ассистента до профессора, успешно защитила кандидатскую, а затем и докторскую диссертации. С 1985г. Л.Т. Теблова заведовала кафедрой педиатрии, которую возглавляла в течение долгих 20 лет своей плодотворной творческой деятельности.

Научные труды Л.Т. Тебловой охватывают широкий круг актуальных проблем педиатрии. Она стала инициатором развития и внедрения в клиническую практику методов неотложной нефрологии в педиатрии. Под ее руководством подготовлено 28 кандидатских и одна докторская диссертации. Лидия Тимофеевна являлась членом президиума Творческого объединения детских нефрологов России, заместителем председателя Всероссийской проблемной комиссии по детской нефрологии, членом президиума Московского общества детских врачей, членом редакционной коллегии журнала «Педиатрия».

Вся жизнь Лидии Тимофеевны — бесконечная преданность выбранному делу и служение людям.



Она всегда обладала обостренным чувством справедливости и была надежным другом, отзывчивой, чуткой и неравнодушной к чужим бедам. Никогда не оставалась в стороне и была готова в любое время помочь даже незнакомому человеку. Теблова Лидия Тимофеевна была профессионалом своего дела, обладающая уравновешенным, спокойным нравом и внутренней уверенностью, передающейся всем, кто с ней взаимодействовал.

Теблова Л.Т. навсегда останется в памяти сотрудников, коллег и учеников как мудрый, светлый, талантливый человек и наставник, который внес значительный вклад в отечественную науку и в летопись достижений нашего Университета.

*Ректорат, Ученый Совет и коллектив сотрудников и обучающихся Университета выражает глубокие соболезнования родным и близким.*

*Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» присоединяется к выражению соболезнований родным, близким и коллегам. Светлая память о Лидии Тимофеевны Тебловой останется в наших сердцах.*

## Памяти Валентины Александровны Аксеновой 25.06.1951 – 28.03.2024

28.03.2024. на 73-м году жизни после продолжительной болезни ушла из жизни главный внештатный детский специалист-фтизиатр Минздрава России, руководитель научного детско-подросткового отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор Валентина Александровна Аксенова.

Валентина Александровна Аксенова, родилась в Московской области 25 июня 1951 г., в 1981 г. окончила педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова и была направлена на работу в детско-подростковое отделение Московского НИИ туберкулеза, где прошла путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора института по научной работе (1991–1998 г.) и главного внештатного детского специалиста фтизиатра Минздрава России (с 1991 г. до последнего времени).

В 1987 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Осложненные формы туберкулеза у детей». В 1993 г. защитила докторскую диссертацию на тему: «Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков». В 1995 г. ей было присвоено звание профессора, а в 2011 г. — академика Российской академии естественных наук.

С 2001 г. член рабочей группы ВОЗ по детскому туберкулезу от Восточной Европы и с 2001 г. член «Всемирной педиатрической ассоциации». С 1995 г. возглавляла Республиканский центр осложнений после прививок БЦЖ и БЦЖ-М при Минздраве России. В 1998 г. избрана по конкурсу на должность профессора кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ММА им. И.М. Сеченова и с 1988 г. являлась бессменным консультантом НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева МЗ РФ. За свою трудовую деятельность В.А. Аксенова была неоднократно отмечена наградами различного уровня, в том числе: медалью Минздрава России «За заслуги перед отечественным здравоохранением РФ»; нагрудным знаком «Отличник здравоохранения»; «Отличник здравоохранения Республики Саха (Якутия)»; медалью «В память 850-летия Москвы», Благодарностью Министра здравоохранения Российской Федерации, премией Prix Galien Russia-2014 за биотехнологический продукт «Диаскинтест»®, который сейчас широко применяется для идентификации туберкулезной инфекции у взрослых и детей. Ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». В знак признания научных, клинических и организационных достижений Валентины Александровны ей также была вручена памятная медаль



имени А.Е. Рабухина за труды по фтизиатрии от имени Московского общества фтизиатров.

В.А. Аксенова — автор более 500 научных работ. Под ее руководством защищены более 37 кандидатских и 9 докторских диссертаций.

Разработки В.А. Аксеновой легли в основу Федеральных законов, постановлений Правительства, приказов Минздрава РФ, материалов для Государственной думы, направленных на борьбу с туберкулезом в Российской Федерации. Основные научные разработки В.А. Аксеновой отражены в Клинических рекомендациях, в международных руководствах по борьбе с туберкулезом у детей для Национальных программ в странах с различным уровнем экономического развития. С 1998 г. до 2014 г. была Генеральным секретарем Российского общества фтизиатров. Проф. Аксенова В.А. многие годы являлась членом редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Будучи прекрасным интеллигентным человеком, красивой обаятельной женщиной, она зарекомендовала себя как высококвалифицированный специалист, опытный врач, большой ученый и яркий педагог. Вклад Валентины Александровны в развитие детской отечественной фтизиатрии невозможно переоценить. Валентина Александровна в своей деятельности всегда сочетала и науку, и практику, и активную общественную деятельность, посвятив себя борьбе с туберкулезом у детей и подростков не только в Российской Федерации, но и на мировом уровне.

Вся жизнь В.А. Аксеновой — бесконечная преданность делу и служение детям.

Светлая память о Валентине Александровне Аксеновой навсегда останется в сердцах коллег, близких и всех тех, кому она спасла здоровье и жизнь.

*Редколлегия журнала приносит соболезнование родным и близким Валентины Александровны.*