



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 69

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

4.2024

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:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям

им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения Москвы

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

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

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год. Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины. При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (регистрационный номер: ПИ № ФС77-87655 от 25 июня 2024 г.).

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38
Тел.: +7 (495) 735-08-64

E-mail: PantelyushinaTV@zdrav.mos.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., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Крапивкин Алексей Игоревич, д.м.н., директор Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ; проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Алимова И.Л., д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.И., к.м.н., г. Москва, Россия
Балева Л.С., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А., чл.-кор., проф. РАН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Войнова В.Ю., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Гензе Н.А., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Горбунов С.Г., д.м.н., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Захарова И.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Карачунский А.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
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
Медведев А.И., к.м.н., 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., г. Москва, Россия
Паунова С.С., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Ю., д.м.н., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д., д.м.н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В., д.м.н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Уварова Е.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитонов А.А., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харламов И.М., к.м.н., г. Ярославль, Россия
Школьников М.А., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л., д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А., д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Байко С.В., д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Волынец Г.В., д.м.н., г. Москва, Россия
Вялкова А.А., д.м.н., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г., д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гнусев С.Ф., д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
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
Мельникова И.М., д.м.н., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю., д.м.н., проф., г. Копенгаген, Дания
Суهارева 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

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)

4.2024

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:

State Budgetary Healthcare Institution

«Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care

for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky» of the Moscow Department of Health;

Limited Liability Company «National Pediatric Academy of Science and Innovation».

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

Krapivkin Aleksey I. MD., Director Scientific and Practical Center of Specialized medical care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky DZM; professor of the Department of Hospital Pediatrics named after V.F. Voino-Yasenetsky. Academician V.A. Tabolin of the Pediatric Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Executive Secretary

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

Science Editors

Ildarova Rukijat A., MD, PhD, senior researcher in the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, pediatric cardiologist, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Commissioning Manager

Pantelyushina Tatiana V.

Alimova I.L., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia
Asmanov A.I., MD, PhD, C.M.S., Moscow, 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
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Y., MD, PhD, Moscow
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gorbunov S.G. MD, PhD, Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I. MD Prof., Moscow, Russia
Karachunskiy A.I. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia.
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kuchero Y.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Medvedev A.I. — PhD, Moscow, Russia
Mizernitsky Y.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov S.L., 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
Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Rykov M.Y., MD, PhD, Moscow, Russia
Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Skripchenko N.V., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kharlamov D.A., PhD, 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.Y., 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, Prof., 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
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
Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Y., MD, PhD, Prof., Denmark
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurmayaya M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

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 (registration number: ПИ № ФЦ77-87655 dated June 25, 2024), ISSN 1027-4065.

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

119620, Moscow, Aviatorov str., 38
Telephone: +7 (495) 735-08-64
e-mail: PantelyushinaTV@zdrav.mos.ru

<http://ped-perinatology.ru>

The magazine is available in electronic form!

Subscription to an electronic publication:

Rukont

National Digital Resource
Index: 485861

Ural-Press

Electronic catalog

Index: 43516

Full texts on the NEB

platform — <https://elibrary.ru>

In the East View electronic database —

<https://shop.eastview.com>

On the magazine's website —

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

ПЕРЕДОВАЯ

Лазарев В.В., Крапивкин А.И.

Профессиональная ответственность медицинского работника и безопасность пациента с позиции врача-клинициста

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Шабельникова Е.И., Пампура А.Н., Асманов А.И.

Пивнева Н.Д.

Перспективы оценки уровня тканевого IgE и применения биологической терапии у детей с полипозным риносинуситом

Растегина С.Е., Влодавец Д.В., Мизерницкий Ю.Л.

Функциональное состояние респираторной системы при проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q: от естественной истории течения заболевания к эре патогенетической терапии. Проблемы и ожидания

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Волкова Е.Н., Ипполитова Л.И.

Значимость Т-рецепторных и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец как молекулярных маркеров в оценке состояния новорожденных различного гестационного возраста

Савченко О.А., Павлинова Е.Б.

Полиморфизм генов антиоксидантной защиты как предиктор неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей

Самсонова Т.В., Кривоногов В.А., Назаров С.Б.

Динамика показателей постурального контроля на фоне проведения постнеонатальной медицинской реабилитации у детей с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом

Съемишкова Ю.П., Степаненко Л.А., Перетолчина Н.П., Бокова Т.А., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Малов С.И., Толмачева О.П., Малов И.В.

Ассоциации полиморфизмов генов глутатиона-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы 2-го типа у детей с острым лимфобластным лейкозом

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.

Особенности фенотипа и генотипа изолированных кистозных болезней почек с аутомно-рецессивным типом наследования у детей

Морозов С.Л., Длин В.В., Обухова В.А., Петросян Е.К., Золкина И.В., Пахомова В.П., Воинова В.Ю.

Значение определения концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом

Сафина Е.В., Плотникова И.А., Зеленцова В.Л., Базарный В.В., Грушина Н.Г.

Клинико-лабораторные маркеры структурно-функциональных нарушений в формировании хронической болезни почек у детей раннего возраста, эффективность лечения

Румянцева А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В.

Нарушения словообразования у подростков, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца

EDITORIAL

5 Lazarev V.V., Krapivkin A.I.

Professional responsibility of a medical professional and patient safety from the perspective of a clinician

LITERATURE REVIEWS

11 Shabelnikova E.I., Pampura A.N., Asmanov A.I.,

Pivneva N.D.

Prospects for assessing the level of tissue IgE and the use of biological therapy in children with polypous rhinosinusitis

16 Rastegina S.E., Vlodavets D.V., Mizernitskiy L.Yu.

The functional state of the respiratory system of the patients with proximal spinal muscular atrophy 5q (SMA 5q): from the natural history of the disease to the era of pathogenetic therapy. Problems and expectations

ORIGINAL ARTICLES

31 Volkova E.N., Ippolitova L.I.

Significance of T-receptor and kappa-deletion recombination excision rings as molecular markers in the assessment of newborns of different gestational ages

37 Savchenko O.A., Pavlinova E.B.

Polymorphism of antioxidant defense genes as a predictor of unfavorable neurological outcomes in preterm children

45 Samsonova T.V., Krivonogov V.A., Nazarov S.B.

Dynamics of postural control indicators during postneonatal medical habilitation in infants with impaired motor development, born at different gestational ages

51 Sjemschikova Yu.P., Stepanenko L.A., Peretolchina N.P.,

Bokova T.A., Barzunova T.V., Kozlov Yu. A., Malov S.I., Tolmacheva O.P., Malov I.V.

Associations of polymorphisms of glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase 2 genes in children with acute lymphoblastic leukemia

57 Andreeva E.F., Savenkova N.D.

Phenotype and genotype features of isolated cystic kidney diseases with autosomal recessive type of inheritance in children

63 Morozov S.L., Dlin V.V., Obukhova V.A., Petrosyan E.K.,

Zolkina I.V., Pakhomova V.P., Voinova V.Yu.

The importance of determining the concentration of mycophenolic acid in children with steroid-dependent nephrotic syndrome

70 Safina E.V., Plotnikova I.A., Zelentsova V.L., Bazarnyi V.V., Grushina N.G.

Clinical and laboratory markers of structural and functional disorders in the formation of chronic kidney disease in young children, treatment effectiveness

79 Rumiantseva A.A., Kameneva V.A., Potapova N.V.

Disorders of word formation in adolescents under operation for congenital heart defects

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Кудакаева А.А., Данцев И.С., Воинова В.Ю.
Аутосомно-доминантное нарушение интеллектуально-го развития Паренти—Миньо: случай, связанный с новым вариантом в гене *CHD5*

Панченко Е.Г., Васюкова О.В., Окороков П.Л., Копытина Д.А., Сигин В.О., Стрельников В.В., Залетаев Д.В.

Клинический случай многолокусного нарушения им-принтинга: первое описание в Российской Федерации

Черных В.Б., Бостанова Ф.М., Сорокина Т.М., Штаут М.И., Меликян Л.П., Щагина О.А., Шилова Н.В.
Синдром Клайнфельтера у пациента с двойной Y-аутосомной транслокацией

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Пампура А.Н., Есакова Н.В., Жукалина Е.Ф., Филиппова Е.А.
Инсектная анафилаксия

Богомолова И.К., Перегоедова В.Н.
Особенности обеспеченности и подходы к применению витамина D у детей в постковидном периоде

Путинцев А.Н., Сафонова М.П., Никольский Д.А., Короленок Е.М., Курсова Т.С., Гусев К.Я.
Виртуальная диагностика сочетанной патологии щитовидной железы у ребенка с длительным фебрилитетом

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Морозов Д.А., Длин В.В., Мизерницкий Ю.Л., Капустин А.В.
К 165-летию со дня рождения Александра Андреевича Киселя

CLINICAL CASES

85 *Kudakaeva A.A., Dantsev I.S., Voinova V.Yu.*
Parenti—Migno neurodevelopmental disorder: a case associated with a new variant in the *CHD5* gene

90 *Panchenko E.G., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Kopytina D.A., Sigin V.O., Strelnikov V.V., Zaletaev D.V.*
A clinical case of multilocus imprinting disturbances: the first description in the Russian Federation

97 *Chernykh V.B., Bostanova F.M., Sorokina T.M., Shtaut M.I., Melikyan L.P., Schagina O.A., Shilova N.V.*
Klinefelter syndrome in a patient with double Y-autosomal translocation

FOR THE PRACTITIONER

102 *Pampura A.N., Esakova N.V., Zhukalina E.F., Filippova E.A.*
Insect anaphylaxis

109 *Bogomolova I.K., Peregoedova V.N.*
Features of supply and approaches to the use of vitamin D in children in the post-COVID period

116 *Putintsev A.N., Safonova M.P., Nikolsky D.A., Korolenok E.M., Kursova T.S., Gusev K.Ya.*
Virtual diagnosis of a combined pathology of the thyroid gland in a child with prolonged febrility

HISTORY OF PEDIATRICS

122 *Morozov D.A., Dlin V.V., Mizernitskiy Yu.L., Kapustin A.V.*
On the 165th anniversary of the birth of Alexander Andreevich Kisiel

Профессиональная ответственность медицинского работника и безопасность пациента с позиции врача-клинициста

В.В. Лазарев^{1,2}, А.И. Крапивкин^{1,2}

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

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

Professional responsibility of a medical professional and patient safety from the perspective of a clinician

V.V. Lazarev^{1,2}, A.I. Krapivkin^{1,2}

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

²Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Children Care of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Вопросы профессиональной ответственности медицинских работников обсуждаются с разной степенью интенсивности уже многие годы среди специалистов системы здравоохранения и в масс-медиа. Сложившаяся практика привлечения медицинских работников к ответственности при поступлении исковых заявлений от пациентов и их законных представителей в случае неблагоприятных исходов лечения свидетельствует, что вина специалиста в большинстве случаев определяется его действиями или бездействием. Авторы приводят доводы и рассуждают о том, что, наряду с ошибками, возникающими непосредственно у медицинского работника, есть факторы, влияющие на исход проводимого лечения, в том числе обусловленные особенностями самого пациента, которые невозможно предвидеть и которые, как правило, остаются вне поля зрения общества.

Ключевые слова: дети, медицинский работник, врач, медсестра, профессиональная ответственность, уголовное дело, профессионализм.

Для цитирования: Лазарев В.В., Крапивкин А.И. Профессиональная ответственность медицинского работника и безопасность пациента с позиции врача-клинициста. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(4): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-5-10

Responsibility of medical professionals has been discussed with varying degrees of intensity for many years among healthcare professionals and in the media. The established practice of holding a medical professional accountable when claims are received from patients and their legal representatives in the event of unfavorable treatment outcomes indicates that the guilt of a specialist in most cases is determined by his or her actions or inactions. The authors give arguments and discuss that, along with errors that occur directly to the medical professional, there are factors that influence the outcome of the treatment, including those caused by the characteristics of the patient himself, which cannot be foreseen and which generally remain unknown to the society.

Key words: children, medical professional, doctor, nurse, professional responsibility, criminal case, professionalism.

For citation: Lazarev V.V., Krapivkin A.I. Professional responsibility of a medicalcarer and patient safety from the position of a clinician. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(4): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-5-10

На протяжении многих лет специалистами системы здравоохранения и в масс-медиа с разной степенью интенсивности обсуждаются вопросы профессиональной ответственности медицинских работников. Авторы также являются прямыми участ-

никами этого обсуждения в качестве экспертов при судебно-медицинской экспертизе и непосредственно клинических работников в системе здравоохранения. В первом случае приходится оценивать работу коллег, а во втором — свои действия с позиции предполагаемого внешнего эксперта.

Из общего числа уголовных дел, представленных на экспертную оценку, особенно запомнились два, оставившие наиболее острые впечатления. В первом рассматривались действия анестезиолога-реаниматолога одной из районных больниц, который отказал находившемуся в лечебном учреждении ребенку при ухудшении его состояния в переводе в отделение реанимации, обосновав это отсутствием практики работы с детьми, при этом не предприняв никаких действий к тому, чтобы организовать перевод ребенка в другое профильное учреждение или провести консультацию с профильными специалистами, имеющими опыт работы с детьми. В итоге

© Лазарев В.В., Крапивкин А.И., 2024

Адрес для корреспонденции: Лазарев Владимир Викторович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, ORCID: 0000-0001-8417-3555

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

119619 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

ребенок был переведен с запозданием в другое лечебное учреждение и, к сожалению, случай завершился летальным исходом. Второй пример — уголовное дело против анестезиолога-реаниматолога, проводившего общую анестезию у ребенка с врожденным заболеванием обмена веществ при амбулаторном стоматологическом лечении. Врач использовал в своей работе исключительно разрешенное медицинское оборудование, расходные материалы и лекарственные средства согласно инструкции к препаратам, соблюдая все требования к выполнению своих профессиональных обязанностей. Однако у ребенка возникла непредвиденная реакция на примененный препарат анестезии, которая привела к нарушению сердечной деятельности, переводу его в стационар и в последующем к летальному исходу. В беседе со следователями по данному случаю со стороны сотрудников следственного комитета прозвучала фраза, в смысловом значении указывающая на то, что не может такого быть, чтобы пациент умер, а виновных нет.

В первом случае вина врача, отказавшего в лечении ребенку по необоснованному поводу и не проявившему никакого участия в том, чтобы организовать эту помощь, несомненна, и он заслуживает самого строго наказания. Во втором случае нельзя согласиться с фразой сотрудников следственного комитета, трактуемой в отношении только медицинских работников. К сожалению, как правило, не учитываются особенности конкретного пациента, которые, как показывают исследования в области изучения генома человека, могут приносить существенные и порой крайне неожиданные изменения в ответную реакцию на использованные и давно применяемые лекарственные средства.

Этими двумя примерами мы попытались продемонстрировать, насколько разнообразным может быть спектр вопросов, включаемых в понятие «профессиональная ответственность медицинского работника». Это побудило нас представить видение данной проблемы с позиции клинического работника.

Профессиональная ответственность медицинского работника, будь то врач, средний или младший медицинский персонал, напрямую связана с безопасностью пациента. При этом само понятие «профессиональная ответственность» вместе с такими понятиями, как «подотчетность» и «обязанность», с одной стороны, позволяет медицинским работникам иметь любую степень автономии в своей профессиональной практике, а с другой — обязывает принимать ответственность за свои действия и обосновывать их, а также нести наказание за допущенные в работе ошибки, приведшие к неблагоприятным исходам [1].

В России по итогам 2023 г. в отношении медработников было возбуждено примерно на 25% больше уголовных дел, чем в 2022 г.: 2332 против 1860 соот-

ветственно. Чаще всего дела возбуждались по статье 109 Уголовного кодекса РФ (причинение смерти по неосторожности) — 1697 случаев, по статье 238 (оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности) — 463 дела, по статье 118 (причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности) и статье 293 (халатность) — 24 и 124 дела соответственно. Среди медицинских специальностей лидерами по частоте уголовного преследования по статье 109 Уголовного кодекса РФ в отношении медицинских работников являются акушер-гинеколог, педиатр, неонатолог, хирург, анестезиолог-реаниматолог, терапевт. В период с 2012 по 2021 г. на рассмотрение в Центр судмедэкспертизы Минздрава поступило 3618 уголовных дел, из которых 718 (15,3%) касались акушеров-гинекологов, 371 (10,3%) инфекционистов и 364 (10,1%) хирургов [2, 3]. В 2022 г. против анестезиологов-реаниматологов были инициированы (0,54%) из 1860 уголовных дел в отношении медработников [4].

Профессиональная ответственность относится непосредственно к медицинскому работнику, обладающему определенными знаниями, компетентностью и полномочиями осуществлять свою профессиональную деятельность в соответствии со своими решениями: действовать или не действовать, какое лечение необходимо и как лучше всего его проводить, как обосновать свои действия или бездействие на основе имеющихся знаний и опыта. Вместе с преимуществами, которые заключаются в автономии принятия собственных клинических решений, профессиональная ответственность определяет и обязательства. Большей частью профессиональная деятельность носит рутинный характер и ничем не примечательна, поскольку пациент получает необходимое лечение без побочных эффектов, а конечный результат имеет запланированный и ожидаемый исход. Однако каждый раз, когда медицинский работник принимает решение лечить или не лечить пациента, он рискует тем, что его действия могут привести к неблагоприятному эффекту. В этом случае медицинский работник будет нести профессиональную ответственность за такое нежелательное явление [1].

Возникает вопрос поиска и определения грани, определяющей профессиональную ответственность медработника, обусловленную его личными качествами как профессионала, совокупностью внешних факторов (лекарственные препараты с побочными эффектами, медицинское оборудование и расходные материалы со своими техническими характеристиками, потенциально несущими опасность для пациента, внешняя среда и т.п.) и индивидуальными особенностями пациента, обусловленными его генотипом и воздействием окружающей среды, проявляющимися в способности воспринимать назначенное «стандартное» лечение.

В перечне вопросов безопасности пациента и профессиональной ответственности медработника рассматриваются связи между медицинскими учреждениями, отделениями и членами команды в рамках лечебного учреждения. Система здравоохранения становится все более сложной, требуя оперативного взаимодействия между ее различными структурами с целью улучшения результатов лечения пациентов, а также повышения удовлетворенности работой специалистов здравоохранения. При плохой командной работе медработников у пациентов вероятность осложнений или смерти почти в 5 раз выше, чем при хорошо структурированном и организованном взаимодействии медицинских сотрудников и всей системы здравоохранения в целом [5].

Внедрение в здравоохранение искусственного интеллекта и робототехники знаменует новую эру медицинских инноваций, обещающую улучшение диагностики и лечения. Однако эта технологическая революция, сопровождающаяся сложными этическими последствиями в обеспечении конфиденциальности и безопасности данных, их сохранения и передачи, привносит и ряд вопросов по индивидуализации ответственности в принятии решений на основе искусственного интеллекта в рамках профессиональной деятельности медицинского работника [6]. Иными словами, какова степень профессиональной ответственности медицинского работника, если решение было принято при участии искусственного интеллекта и данное решение привело к неблагоприятному исходу для пациента. Аналогичным образом возникает вопрос и в отношении использования робототехники. Кто несет личную профессиональную ответственность: врач, принявший решение применить данное устройство, или производитель этого оборудования, или инженер-конструктор, разработавший его и т.д., в случае неблагоприятного исхода для пациента, притом что никто из прямых и косвенных участников процесса не является явным виновником случившегося, а причиной послужила сформировавшаяся скрытая «усталость материала» устройства. Является ли для пациента, его безопасности возникший в данном случае неблагоприятный исход трагической случайностью, «судьбой». В рамках уголовных дел отмечается тенденция к переадресации ответственности за недостатки в организации медицинской помощи лечебного учреждения на конкретного врача, который не может оказать качественную помощь в отсутствие определенных условий, неисправности или отсутствии необходимого оборудования, препаратов и т.п. [7].

Эксперт Национальной медицинской палаты в области медицинского права и урегулирования споров по качеству оказания медицинских услуг И.Ю. Гриценко отмечает, что «сегодня среди части юристов бытует мнение, что врачей нельзя привлекать к уголовной ответственности, если медицин-

ский работник не хотел причинить вред больному, и это случилось помимо воли врача». При этом эксперт указывает на Уголовный кодекс РФ, который содержит разные формы вины (статья 24 Уголовного кодекса РФ), и на то, что «отсутствие волевого момента в действиях врача, направленных на причинение вреда здоровью пациента, тем не менее не освобождает от уголовной ответственности» [8].

И.И. Нагорная отмечает в своей публикации, что «уголовная ответственность медицинских работников в большинстве случаев должна наступать лишь при наличии последствий в виде тяжкого вреда здоровью или смерти человека. Круг иных уголовно-правовых запретов должен быть строго ограничен». Автор также аргументирует необходимость изменения или отмены статьи 238 Уголовного кодекса РФ в отношении медицинских работников, «поскольку ее применение избирательно и зависит от усмотрения правоприменителя» [9].

Неоднозначность имеющейся информации в отношении гражданского и прежде всего уголовного права при рассмотрении исковых требований в рамках профессиональной ответственности медицинских работников обуславливает необходимость в определении наиболее подходящих средств для предотвращения причинения вреда пациентам. Одно из таких эффективных средств в урегулировании споров между медицинским работником и пациентом — страхование профессиональной деятельности, позволяющее частично освободить работника от компенсационных расходов и получить юридическую поддержку [10].

Быстрое развитие генетической и репродуктивной медицины, активное внедрение новых технологий в нынешнюю практику здравоохранения, несомненно, дает положительные результаты в лечении многих врожденных генетически обусловленных и приобретенных заболеваний [11]. Однако даже сами специалисты в этой области вряд ли с полной уверенностью могут утверждать, что разработанные ими препараты на основе генной инженерии имеют исключительную тропность к запланированной точке приложения и не оказывают иного воздействия на организм, кроме предварительно определенного.

Большинство используемых в настоящее время препаратов имеют десятилетнюю историю их клинического применения. При этом с течением времени у них отмечаются клинические проявления, которые раньше не встречались и не были описаны. Это может быть обусловлено как новыми достижениями в области науки и техники, позволяющими выявлять на новом уровне эти проявления, так и реакцией организма пациентов с их изменившейся физиологией под воздействием окружающей среды, в том числе в результате жизнедеятельности человека. Использование генномодифицированных продуктов, непосредственное вмешательство в геном чело-

века, его модификация посредством генной инженерии могут приводить к изменению ответной реакции на лекарственные препараты, применяемые на протяжении десятилетий.

Открытые в 1993 г. микроРНК, продуцируемые в живых организмах и растениях, активно изучаются и рассматриваются с позиции их влияния на возникновение и лечение различных заболеваний. Хотя исследования микроРНК имеют непродолжительную историю, их влияние на большое количество процессов в организме очевидно и важно [12]. Публикации об эффекте кардиопротекции экзогенных микроРНК при соблюдении определенной диеты указывают на возможный синергизм эффектов эндо- и экзогенных микроРНК. Обсуждается также биологический эффект экзогенных микроРНК из бактерий и продуктов питания, выявленных в кровотоке человека и попавших туда из кишечника [13–15]. В ряде исследований указывается, что радикальные изменения в микробиоте кишечника пациентов, находящихся в критическом состоянии, с большой вероятностью отрицательно влияют на исход лечения [16]. В связи с этим возникает вопрос, насколько обоснованно соотносить неблагоприятный исход в лечении пациента с профессиональной ответственностью медработника в аспекте известных и, что наиболее важно, неизвестных, еще только изучаемых фактов влияния на организм человека генетически детерминированных препаратов и тех же микроРНК. Можем ли мы сегодня и завтра утверждать, что полученный неблагоприятный результат в работе медицинского работника был предопределен только его действиями или бездействием, а не обусловлен особенностями организма пациента, воздействием на него множества внешних и внутренних факторов, меняющих запланированное течение заболевания и дающих неожиданный результат.

Медицинская практика отличается необходимостью проводить анализ и делать заключения в определенной степени в условиях непредсказуемости и неопределенности. Анализ и заключения медицинского работника опираются на его знания и навыки, основанные на современных научных данных, а также часто имеют эмпирическую основу личного профессионального опыта. Медицинские работники берут на себя ответственность за эти заключения и их последствия. Непредсказуемость медицины делает медицинских работников уязвимыми перед обвинениями в недостижении ожидаемого результата лечения.

Ценности профессионализма менялись на протяжении всей истории медицины, и его значение также менялось в соответствии с социальными теориями. Традиционный медицинский профессионализм основывался на достоинствах автономии, саморегуляции, компетентности и т. д. Однако в настоящее время значение профессионализма изменилось в соответствии с концепцией ответственности [17]. Медицинский

профессионализм в настоящее время определяется как набор ценностей, моделей поведения и отношений, которые лежат в основе доверия общества к медработникам. Условия медицинской практики — важнейшие определяющие факторы формирующегося профессионализма. При этом все сотрудники системы здравоохранения, и особенно аппарат управления, несут взаимную обязанность в создании организационной инфраструктуры для поддержки медработников в выполнении их профессиональных обязанностей. Подобно тому, как партнерство пациента и медработника является ключевым терапевтическим взаимодействием в медицине, взаимодействие между медработником и руководящим звеном имеет решающее значение для оказания профессиональной помощи. Высококачественная помощь зависит как от эффективных медицинских бригад, так и от эффективной организации здравоохранения. Таким образом, профессионализм подразумевает многочисленные обязательства — перед пациентом, коллегами-профессионалами, учреждением или системой в целом, в рамках которой оказывается медицинская помощь, в той степени, в которой система поддерживает пациентов коллективно [18].

Могут ли процессы реорганизации в системе здравоохранения оказывать влияние на профессиональную ответственность медработников? В России 14 лет назад, согласно Стратегии-2020, Программе развития сестринского дела на 2010–2020 гг., была поставлена цель трансформации роли среднего медицинского персонала (медицинских сестер), передачи ему большего объема функций, самостоятельности и ответственности. Тем самым планировалось нивелировать дефицит медперсонала, от которого страдают страны как с менее развитым, так и успешным развитием экономики, системы здравоохранения [19]. В 2019 г. было заявлено о распространении полученного опыта внедрения новой модели медицинской сестры, предполагающей более высокую степень универсальности навыков и ответственности к 2024 г. на все субъекты РФ [20, 21]. Однако стремление к сокращению больничных коек и повышению их оборота с целью оптимизации бюджетных расходов с уменьшением одновременно числа медицинских работников приводит к их психоэмоциональному и физическому истощению, чревато ошибками, безразличием к работе и пациентам, разочарованием в профессии [22–24]. Дефицит кадров и невысокие заработные платы вынуждают медицинских работников нередко выполнять свои обязанности непрерывно по 30 ч и более, что, несомненно, отрицательно влияет на качество работы и повышает риск ошибок.

Сейчас понятие «уважение» заменено рейтинговыми таблицами, а личностные отношения заменяются новой формой общения через Интернет, который «обусловил появление новой формы функционирования языка, промежуточной между устной

и письменной. Возникновение новой формы общения имело следствием возникновение интерфейсной, или кликающей, культуры, появление человека кликающего, языковой личности интерфейсной культуры, виртуальной языковой личности. Такое поколение еще называют "пальцевым", так как оно живет в мире Интернета, общается посредством сообщений в мессенджерах, для него социальные сети служат продолжением "пальцевого" общения» [25–27]. В этих условиях взаимоотношения между медработниками и пациентами также все чаще приобретают формальный характер, при котором обе стороны не передают и не получают в полном объеме необходимую им информацию. Например, медработник не удосуживается получить при первом контакте с пациентом необходимую информацию о его состоянии, а пациент или его законные представители не считают нужным следовать рекомендациям медработника и приносят свои коррективы в план лечения, опираясь на сведения из Интернета.

Заключение

Резюмируя изложенное, следует подчеркнуть, что понятие «профессиональная ответственность» и следующие из него последствия для медицинского работника не могут трактоваться только исключительно из оценки действия или бездействия специалиста. Совокупность факторов, влияющих на конечный результат оказания медицинской помощи пациенту, столь широка и разнообразна, во многом определяемая специфичностью конкретного пациента во всех его проявлениях, что даже при соблюдении всех нормативных актов и действующих принципов оказания медицинской помощи не представляется возможным с абсолютной уверенностью предугадать исход. Авторы согласны с мнением ряда специалистов, что рассмотрение деятельности медицинского работника при исполнении им своих профессиональных обязанностей должно осуществляться вне рамок уголовного права и вне понятия «услуга».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cornock M. Legal principles of responsibility and accountability in professional healthcare. <https://oro.open.ac.uk/49089/3/Legal%20principles%20of%20responsibility%20and%20accountability%20in%20healthcare.pdf> / Ссылка активна на 21.06.2024.
2. Преступления в медицине. [Crimes in medicine. (in Russ.)] <https://zdrav.expert/index.php/> / Ссылка активна на 21.06.2024.
3. Уголовная ответственность медицинского работника: когда лечение становится преступлением? [Criminal liability of a medical worker: when does treatment become a crime? (in Russ.)] <https://www.garant.ru/article/1626099/> / Ссылка активна на 21.06.2024.
4. Горбачев В.И., Уткин Н.Н., Нетесин Е.С., Горбачев С.В., Малыгина А.В., Лаврентьев А.М., Урбазаев А.А. Уголовные дела против врачей — анестезиологов-реаниматологов в России за 2019–2022 гг.: ретроспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024; 2: 54–61. [Gorbachev V.I., Utkin N.N., Netesin E.S., Gorbachev S.V., Malygina A.V., Lavrentyev A.M., Urbazayev A.A. Criminal cases against anesthesiologists and resuscitators in Russia for 2019–2022: a retrospective observational study. Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova 2024; 2: 54–61. (in Russ.)] DOI: 10.21320/1818–474X-2024–2–54–6
5. Rosen M.A., DiazGranados D., Dietz A.S., Benishek L.E., Thompson D., Pronovost P.J., Weaver S.J. Teamwork in healthcare: Key discoveries enabling safer, high-quality care. Am Psychologist 2018; 73(4): 433–450. DOI: 10.1037/amp0000298
6. Elendu C., Amaechi D.C., Elendu T.C., Jingwa K.A., Okoye O.K., John Okah M. et al. Ethical implications of AI and robotics in healthcare: A review. Medicine (Baltimore). 2023; 102(50): e36671. DOI: 10.1097/MD.00000000000036671
7. Решают профессионалы. [The professionals decide. (in Russ.)] <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=31087> / Ссылка активна на 21.06.2024.
8. Гриценко И.Ю. Уголовная ответственность медицинских работников. [Gritsenko I.Yu. Criminal liability of medical workers. (in Russ.)] <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=31052> / Ссылка активна на 21.06.2024.
9. Нагорная И.И. Уголовная ответственность за профессиональные преступления медицинских работников: новый подход. Российский юридический журнал 2021; 1: 147–157. [Nagornaya I.I. Criminal liability for professional crimes of medical workers: a new approach. Rossiiskii yuridicheskii zhurnal, 2021; 1: 147–157. (in Russ.)]
10. Guerra F., Guzzo A.S., La Rosa P., Miatto I., Vergati D., Mire-di F. et al. Risk management and Healthcare responsibility. How to guarantee legal protection in Medicine. Clin Ter, 2021; 171(1): e63–e66. DOI: 10.7417/CT.2021.2285
11. van Dijke I., van El C.G., Lakeman P., Goddijn M., Rigter T., Cornel M.C., Henneman L. Dynamics of reproductive genetic technologies: Perspectives of professional stakeholders. PLoS One, 2022; 17(6): e0269719. DOI: 10.1371/journal.pone.0269719
12. Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 1. История вопроса. Евразийский кардиологический журнал, 2023; 1: 100–107. [Mironova O.Yu., Berdysheva M.V., Elfimova E.M. MicroRNA: a clinician's view of the problem. Part 1. History of the issue. Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal 2023; 1: 100–107. (in Russ.)]. DOI: 10.38109/2225–1685–2023–1–100–107
13. Collado A., Jin H., Pernow J., Zhou Z. MicroRNA: A mediator of diet-induced cardiovascular protection. Curr Opin Pharmacol, 2021; 60: 183–192. DOI: 10.1016/j.coph.2021.07.022
14. Zobeiri M., Parvizi F., Kalhori M.R., Majnooni M.B., Farzaei M.H., Abdollahi M. Targeting miRNA by Natural Products: A Novel Therapeutic Approach for Nonalcoholic Fatty Liver. Evid Based Complement Alternat Med, 2021; 2021: 6641031. DOI: 10.1155/2021/6641031
15. Chevillet J.R., Lee I., Briggs H.A., He Y., Wang K. Issues and prospects of microRNA-based biomarkers in blood and other body fluids. Molecules 2014; 19(5): 6080–6105. DOI: 10.3390/molecules19056080
16. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). Общая реаниматология, 2018; 14(5): 96–119. [Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. Gut microbiota in critical illness (review). Obshchaya reanimatologiya 2018; 14(5): 96–119. (in Russ.)] DOI: 10.15360/1813–9779–2018–5–96–119

17. Kim J.H. Medical professionalism-on social responsibilities viewed from historical perspective. *Korean J Gastroenterol* 2015; 65(3): 165–172. DOI: 10.4166/kjg.2015.65.3.165.
18. Working Party of the Royal College of Physicians. Doctors in society. Medical professionalism in a changing world. *Clin Med (Lond)* 2005; 5(6 Suppl 1): S5–40.
19. Chua G.-P. Challenges confronting the practice of nursing in Singapore. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2020; 7(3): 259–265. DOI: 10.4103/apjon.apjon_13_20
20. Александрова О.А., Ненахова Ю.С., Ярашева А.В. Трансформация российского здравоохранения: роль медицинских сестер. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2021; 29 (специальный выпуск): 1251–1257. [Alexandrova O.A., Nena-khova Yu.S., Yarasheva A.V. Transformation of Russian healthcare: the role of nurses. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny* 2021; 29 (special issue): 1251–1257. (in Russ.)] DOI: 10.32687/0869–866X-2021–29-s2–1251–1257
21. Aiken L.H., Sermeus W., Van den Heede K., Sloane D.M., Busse R., McKee M. et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross-sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *Br Med J* 2012; 344: e1717. DOI: 10.1136/bmj.e1717
22. Kutney-Lee A., McHugh M., Sloane D. M., Cimiotti J.P., Flynn L., Neff D.F. et al. Nursing: a key to patient satisfaction. *Health Affair (Millwood)* 2009; 28(4): w669–w677. DOI: 10.1377/hlthaff.28.4.w669
23. Laschinger H.K.S., Leiter M.P. The impact of nursing work environments on patient safety outcomes: the mediating role of burn-out/engagement. *J Nurs Admin* 2006; 36(5): 259–267. DOI: 10.1097/00005110–200605000–00019
24. Романовский Н.В. Интерфейсы социологии и киберпространства. Социологические исследования 2000; 1: 16–23. [Romanovsky N.V. Interfaces of sociology and cyberspace. *Sotsiologicheskie issledovaniya* 2000; 1: 16–23. (in Russ.)]
25. Горошко Е.И. Лингвистика Интернета: формирование дисциплинарной парадигмы. Жанры и типы текста в научном и медийном дискурсе. Орел: Картуш, 2007 (вып. 5): 223–237. [Goroshko E.I. Linguistics of the Internet: formation of a disciplinary paradigm. Genres and types of text in scientific and media discourse. Orel: Kartush, 2007; (issue 5): 223–237. (in Russ.)]
26. «Лайк» как знак особой культуры общения в социальных сетях. *Cross-Cultural Studies: Education and Science (CCS&ES)*. 2016; 3(III): 43–52. [“Like” as a sign of a special culture of communication in social networks. *Cross-Cultural Studies: Education and Science (CCS&ES)*. 2016; 3(III): 43–52. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.24

Received on: 2024.07.08

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.

Перспективы оценки уровня тканевого IgE и применения биологической терапии у детей с полипозным риносинуситом

Е.И. Шабельникова, А.Н. Пампура, А.И. Асманов, Н.Д. Пивнева

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

Prospects for assessing the level of tissue IgE and the use of biological therapy in children with polypous rhinosinusitis

E.I. Shabelnikova, A.N. Pampura, A.I. Asmanov, N.D. Pivneva

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

В обзоре описан механизм Т2-воспаления и его взаимосвязь с хроническим полипозным риносинуситом. Авторами проведены поиск и систематизация данных о лечении пациентов больных риносинуситом с использованием моноклональных антител, которые воздействуют на различные биомаркеры, затронута проблема локального IgE-воспаления в слизистой оболочке носа.

Ключевые слова: дети, хронический полипозный риносинусит, биологическая терапия, моноклональные антитела, уровень тканевого IgE.

Для цитирования: Шабельникова Е.И., Пампура А.Н., Асманов А.И., Пивнева Н.Д. Перспективы оценки уровня тканевого IgE и применения биологической терапии у детей с полипозным риносинуситом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 11–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-11-15

The review describes the mechanism of T2 inflammation and its relationship with chronic polypous rhinosinusitis. The authors conducted a search and systematization of data on the treatment of polypous rhinosinusitis using monoclonal antibodies that act on various biomarkers, and touched upon the problem of local IgE inflammation in the nasal mucosa.

Key words: children, chronic polypous rhinosinusitis, biological therapy, monoclonal antibodies, tissue IgE level.

For citation: Shabelnikova E.I., Pampura A.N., Asmanov A.I., Pivneva N.D. Prospects for assessing the level of tissue IgE and the use of biological therapy in children with polypous rhinosinusitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(4): 11–15 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-11-15

Полипозный риносинусит (хронический риносинусит с назальными полипами) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желез, образованием и рецидивирующим ростом назальных полипов, образующихся преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофи-

лами, нейтрофилами и участием в процессе других клеток лимфаденоидной ткани [1]. Единой теории этиопатогенеза в настоящее время не существует. С большой долей уверенности можно утверждать, что полипозный риносинусит полиэтиологическое заболевание. Предложено несколько теорий патогенеза полипозного риносинусита, которые по отдельности не могут объяснить в полной мере все особенности заболевания:

- эозинофильное воспаление;
- IgE-зависимые аллергические реакции;
- нарушения метаболизма арахидоновой кислоты;
- бактериальная и грибковая теория патогенеза;
- вирусные респираторные инфекции;
- влияние генетических факторов;
- наличие определенных патологических условий в самих околоносовых пазухах (например, кисты или дополнительное соустье верхнечелюстной пазухи).

До сих пор нет единого мнения в вопросе о том, являются ли полипы полости носа самостоятельной нозологической формой (т.е. состоянием, характерным лишь для слизистой оболочки носа и околоносовых пазух) или одним из проявлений системных заболеваний, таких как бронхиальная астма, аспири- ниндуцированное респираторное заболевание и др.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Шабельникова Екатерина Игоревна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009-0001-1938-8346
Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-5039-8473

Асманов Алан Исмаилович — к.м.н., рук. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3116-6447

Пивнева Наталья Дмитриевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-3673-9272

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

С точки зрения гистологической картины назальный полип состоит из поврежденного, нередко метаплазированного эпителия, расположенного на утолщенной базальной мембране, и отечной стромы, содержащей небольшое количество желез и сосудов и практически лишенной нервных окончаний. Строма типичного полипа содержит фибробласты, формирующие опорный каркас, псевдокисты и клеточные элементы, основные из которых — эозинофилы, расположенные вокруг сосудов, желез и непосредственно под покровным эпителием [2].

Руководящая группа EPOS-2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) решила рассматривать хронический риносинусит с точки зрения первичного и вторичного и разделить каждое заболевание на локализованное и диффузное на основе анатомического распределения. В свою очередь, локализованный и диффузный хронический риносинусит подразделяется на T2- и не-T2-эндотипы. Далее идет подразделение на клинические фенотипы [3].

Многие заболевания верхних и нижних дыхательных путей имеют общий механизм T2-воспаления. Этот путь опосредован клетками нескольких ключевых типов, включая дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, клетки Th2, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) и В-клетки, продуцирующие IgE. Повышенный уровень IgE служит признаком T2-воспаления, при котором он играет ключевую эффекторную роль в распространении иммунного ответа [4].

В ответ на воздействие аллергена дендритные клетки представляют аллергенспецифические антигены наивным Т-клеткам, которые активируются и дифференцируются в клетки Th2. Клетки Th2 продуцируют ключевые цитокины (IL-4, IL-13), побуждая В-клетки вырабатывать аллергенспецифический IgE. Альтернативно воздействие внешних раздражителей, таких как бактерии, грибы, вирусы и твердые частицы, способствует высвобождению из эпителия IL-25, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) и IL-33. Эти факторы стимулируют клетки ILC2 вырабатывать IL-5, IL-13 и в меньшей степени — IL-4, что способствует выработке IgE В-клетками. Наконец, суперантигены, включая стафилококковые энтеротоксины, могут напрямую сшивать антигенпрезентирующие клетки с наивными Т-клетками, минуя стадию презентации антигена, с получением поликлонального IgE. После продуцирования локальный IgE действует на рецепторы FcεRI тканевых тучных клеток и базофилов, вызывая высвобождение гистамина, лейкотриенов, триптазы и простагландина, что проявляется в виде отека, вазодилатации и бронхоконстрикции как часть раннего ответа. IgE также связывается с рецепторами FcεRII на В-клетках для усиления презентации антигена. Более позднее высвобождение ключевых цитокинов привлекает провоспалительные

клетки, включая эозинофилы и базофилы, к месту воспаления и дополнительно способствует сверхэкспрессии бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, и способствует гиперреактивности дыхательных путей. Перекрестные помехи внутри воспалительного пути способствуют самораспространяющемуся циклу хронического воспаления [5].

В течение длительного времени наличие атопии считалось если не главным этиологическим фактором полипозного риносинусита, то, по крайней мере, существенно повышающим риск развития этого заболевания. Гистологические находки в ткани полипов и слизистой оболочке носа при аллергическом рините сходны: для обоих заболеваний характерны тканевый отек, клеточная инфильтрация, представленная преимущественно эозинофилами. В связи с этим различные методы лечения аллергических заболеваний, такие как специфическая иммунотерапия и антигистаминные препараты, применялись с целью уменьшения и предупреждения роста полипов. Этиологическую роль IgE-зависимой аллергии в развитии назальных полипов до сих пор не удалось достоверно доказать [3]. Однако есть и клинические наблюдения, которые продемонстрировали, что распространенность аллергии к пыльце растений в общей популяции и у больных с полипозным риносинуситом одинакова и составляет примерно 10%. Некоторые исследования показали, что у больных с поллинозом и полипозным риносинуситом полипы не растут быстрее во время сезона пыления растений, и это может свидетельствовать как об индивидуальном течении процесса, так и о неизученных механизмах развития полипов [6].

За последние годы понимание патофизиологии полипозного риносинусита продвинулось в связи с идентификацией различных биомаркеров воспаления и последующим применением моноклональных антител, воздействующих на основные механизмы воспаления. В качестве нового метода лечения биологические агенты могут эффективно воздействовать на один или несколько биомаркеров, участвующих в патогенезе полипозного риносинусита, для точного лечения.

Цель обзора: поиск и систематизация данных о лечении больных полипозным риносинуситом с использованием моноклональных антител, которые воздействуют на различные биомаркеры, как возможным способе таргетного лечения и косвенного доказательства вовлечения реакций, протекающих по типу T2 в этиопатогенетический процесс.

По данным многих авторов, в том числе Т. Ли и соавт. [7], установлено, что эффект традиционных методов лечения полипозного риносинусита, таких как пероральные или интраназальные кортикостероиды и полипэктомия, не всегда очевиден, и у некоторых пациентов с полипозным риносинуситом часто наблюдаются послеоперационные

рецидивы [7]. В последние годы показано, что некоторые биологические препараты очень эффективны при рефрактерном полипозном риносинусите, из которых большое внимание привлек дупилумаб как первый моноклональный препарат, одобренный для лечения полипов носа.

Дупилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к α -субъединице рецептора IL-4, которое ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13, упомянутых выше, характерных для воспаления, опосредованного хелперными Т-клетками 2-го типа. Показано, что дупилумаб может значительно снизить уровни большинства биомаркеров Т2-воспаления, а затем улучшить качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом, но высокая стоимость биологических агентов требует тщательного отбора пациентов, а правильное использование биотерапии — дальнейших исследований.

В исследовании I.L. Schmale и соавт. [8] представлены пациенты ($n=121$), которым дупилумаб был назначен для лечения полипозного риносинусита. Из них 86 (71%) соответствовали показаниям EPOS-2020 для начала биологической терапии, а 35 (29%) — нет. Отмечено, что пациенты, которым назначают дупилумаб по поводу полипозного риносинусита, зачастую не соответствуют рекомендациям EPOS2020, более 25% из тех, кто не соответствовал критериям, не имели полипозного риносинусита. В целом применение дупилумаба среди тщательно отобранных пациентов представляется безопасным и эффективным. Дальнейшее практическое изучение биологического применения дупилумаба при полипозном риносинусите поможет улучшить его разумное использование и выявить группы населения, которые получают наибольшую пользу от биологической терапии [8].

Q. Wu и соавт. [9] провели систематический обзор и сетевой мета-анализ, в который были включены только рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие биологические препараты у взрослых пациентов при хроническом полипозном риносинусите. В 9 рандомизированных исследованиях приняли участие 1190 пациентов, сравнивались 3 различных биологических препарата (дупилумаб, омализумаб и меполизумаб) и плацебо. Дупилумаб продемонстрировал наибольшую эффективность с точки зрения оценки полипов в носу, оценки сино-назального теста-22 (SNOT-22), оценки теста идентификации запаха Университета Пенсильвании (UPSIT) и оценки заложенности носа (NCS). Омализумаб занял второе место по эффективности по показателям SNOT-22, UPSIT и NCS. Меполизумаб занимал второе место по эффективности по NPS и обуславливал самый высокий риск нежелательных явлений [9]. По данным этого мета-анализа, с точки зрения эффективности и безопасности дупилумаб — лучший выбор для лечения взрослых пациентов с хроническим полипозным риносинуситом.

В свою очередь, IgE-опосредованный воспалительный процесс служит ключевым фактором, приводящим к повреждению эпителия и ремоделированию дыхательных путей [10, 11]. Нацеливание на этот процесс с помощью анти-IgE-терапии эффективно как при аллергических, так и при неаллергических заболеваниях, что расширяет существующие представления об участии IgE за пределами аллергической астмы [12]. Эффективность анти-IgE-терапии омализумабом привела к его одобрению для лечения аллергической астмы, тяжелого аллергического ринита и полипозного риносинусита в ряде стран [13–15].

Омализумаб — биологический агент для лечения полипозного риносинусита, представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1k антитела, которые селективно связываются с IgE человека и снижают уровень свободного IgE. В декабре 2020 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило использование омализумаба в качестве дополнительной биологической терапии полипоза носа. Два клинических исследования III фазы, POLYP 1 и POLYP 2, показали, что омализумаб улучшает как субъективные результаты, сообщаемые пациентами, так и объективные результаты, сообщаемые врачами [14, 16].

Следует отметить и хирургические методы лечения при данном заболевании. A. Miglani и соавт. [17] проводили исследование по сравнительной оценке эффективности эндоскопической хирургии носовых пазух и биологической терапии тяжелого хронического риносинусита с полипозом носа. По результатам исследования на 24-й и 52-й неделях эндоскопическая хирургия обеспечивает сопоставимое в сравнении с дупилумабом улучшение по данным SNOT-22. Эндоскопическая хирургия носовых пазух и дупилумаб обеспечивают сопоставимое улучшение распознавания запахов через 24 нед. Эндоскопическая хирургия носовых пазух обеспечивает превосходное улучшение параметров по SNOT-22, а также значительно большую редукцию полипозной ткани по сравнению с терапией омализумабом, дупилумабом и меполизумабом [17].

В Консенсусе китайских экспертов по применению биологических препаратов у пациентов с хроническим риносинуситом (2022, Чжухай) указано, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило дупилумаб, омализумаб и меполизумаб для лечения полипозного риносинуситов [18]. Согласно EPOS-2023 при наличии двустороннего назального полипоза у пациента, который ранее перенес эндоскопическую хирургию носовых пазух, достаточно трех из перечисленных ниже критериев для назначения биологических препаратов: 1) признаки Т2-воспаления и эозинофильного воспаления; 2) потребность в системных стероидах или противопоказания к их назначению; 3) значительное ухудше-

ние качества жизни; 4) anosmia; 5) сопутствующая бронхиальная астма [19]. Согласно современным данным дупилумаб обладает заметным преимуществом в улучшении качества жизни и снижении риска развития бронхиальной астмы при полипозном риносинусите среди одобренных моноклональных антител. Большинство пациентов в целом хорошо переносят биологические препараты с небольшим количеством клинически значимых побочных эффектов. Биологические препараты предоставили больше возможностей для пациентов с тяжелым неконтролируемым хроническим риносинуситом и назальными полипами или пациентов, которые отказываются от хирургического вмешательства. В будущем все больше новых биологических препаратов будет оцениваться в ходе высококачественных клинических испытаний и применяться клинически.

На VI Научно-практической конференции с международным участием «Аллергология и иммунология. От инноваций к практике» обсуждалась терапия тезепелумабом у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с и без коморбидных назальных полипов в течение 2 лет. Были представлены данные, что тезепелумаб значительно уменьшал частоту обострений у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующими назальными полипами по сравнению с плацебо [20]. Тезепелумаб — моноклональное антитело, блокирующее тимусный стромальный лимфопоэтин, который участвует во множестве воспалительных каскадов и играет важную роль в иницировании и сохранении аллергического, эозинофильного и других типов воспаления.

Последние данные показали, что, независимо от статуса аллергии, в слизистой оболочке носа и легких пациентов содержатся локальные IgE и IgE-продуцирующие В-клетки в большом количестве [21–24]. По данным E. De Schryver и соавт. [25], уровень IgE может значительно повышаться в слизистой оболочке дыхательных путей, независимо от уровня IgE в сыворотке и atopического статуса. Авторы сообщили, что слизистая оболочка дыхательных путей обладает внутренней способностью вырабатывать IgE. Более того, не только IgE-положительные В-клетки находятся в слизистой оболочке, но и локально имеются все инструменты для созревания, клональной экспансии и рекомбинационного переключения иммуноглобулинов других классов на IgE. Авторы утверждают, что распознавание локального IgE в отсутствие системного IgE могут иметь диагностические и терапевтические последствия [25].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пискунов Г.З., Моисеева Ю.П. Полипозный риносинусит, 2-е изд., доп. М.: МЕДпрессинформ 2021; 136 с. [Piskunov G.Z., Moiseeva Yu.P. Polypous rhinosinusitis, 2nd ed., add. M.: MEDpressinform 2021; 136 s. (in Russ.)]
2. Рязанцев С.В. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Москва—Санкт-Петербург, 2014; 20 с. [Ryazancev S.V. Clinical recommendations "Polypous rhinosinusitis". Moskva—Sankt-Peterburg. 2014; 20 s. (in Russ.)]
3. Gevaert и соавт. [23] в своей работе утверждают, что хронический риносинусит с назальными полипами и аллергический ринит характеризуются локальным Т2-воспалением и повышенной продукцией IgE; однако IgE при назальном полипозе является «поликлональным» и аллергенспецифичным, тогда как при аллергическом рините — «олигоклональным» и аллергенспецифичным. Реакции герминального центра происходят при аллергическом рините, тогда как при назальном полипозе описано только образование структур, подобных герминальному центру. Целью исследования авторов данной группы было изучение участия локальной продукции IgE, рекомбинационного переключения иммуноглобулинов других классов и ревизии рецепторов в носовой полости. Были получены следующие результаты: при назальном полипозе локальный уровень IgE и ключевые маркеры локального переключения иммуноглобулинов других классов повышены по сравнению с таковыми при аллергическом рините и в норме. При назальном полипозе транскрипты круга переключения показывают продолжающуюся рекомбинацию локального переключения класса на IgE. До 30% В-клеток, плазматических клеток и Т-клеток в назальных полипах повторно экспрессируют как RAG1, так и RAG2, что необходимо для ревизии рецептора. Концентрации мРНК RAG1 и RAG2 увеличиваются при назальном полипозе и коррелируют с выраженностью воспаления и наличием IgE, специфичного к энтеротоксину (суперантигену) *S. aureus* в слизистой оболочке полипа носа [5, 23].
- Эти результаты предоставляют первые доказательства локальной ревизии рецепторов и переключения иммуноглобулинов других классов на IgE, а также дифференцировки В-клеток в IgE-секретирующие плазматические клетки при назальном полипозе.

Заключение

По нашему мнению, представляет интерес определение уровня локальных IgE непосредственно в слизистой оболочке носа, в строме полипа при различных патологических состояниях околоносовых пазух у детей. Стандартизация этого метода и возможное внедрение в повседневную клиническую практику может в значительной мере улучшить возможности топической и системной терапии. Стандартизация и отработка методики определения уровня тканевого IgE может потенциально расширить возможности последующего применения различных препаратов биологической терапии у детей.

3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58(Suppl S29): 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
4. Dunican E.M., Fahy J.V. The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (Suppl 2): 144–149. DOI: 10.1513/Annals.201506–377aw
5. Gevaert P., Wong K., Millette L.A., Carr T.F. The Role of IgE in Upper and Lower Airway Disease: More Than Just Allergy! *Clinic Rev Allerg Immunol* 2022; 62: 200–215. DOI: 10.1007/S12016–021–08901–1
6. Пискунов Г.З. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Российское общество ринологов 2022–2025; 57. [Piskunov G.Z. Clinical recommendations “Polypous rhinosinusitis”. Russian Society of Rhinologists 2022–2025; 57. (in Russ.)] http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/ПРС-Клинические_рекомендации_финал.pdf / Ссылка активна на 18.07.2024.
7. Li T., Yin J., Yang Y., Wang G., Zhang Y., Song X. Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: current status, challenges, and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 19(8): 939–948. DOI: 10.1080/1744666x.2023.2231150
8. Schmale I., Poulakis A., Abend A., Luijck M., Man L. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Treated With Dupilumab: Real-World Use and Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11(10): 3203–3210. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.07.038
9. Wu Q., Zhang Y., Kong W., Wang X., Yuan L., Zheng R. et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2022; 183(3): 279–288. DOI: 10.1159/000519228
10. Meltzer E., Szwarcberg J., Pill M. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004; 10(4): 310–317. DOI: 10.18553/jmcp.2004.10.4.310
11. Samitas K., Carter A., Kariyawasam H., Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited. *Allergy* 2018; 73(5): 993–1002. DOI: 10.1111/all.13373
12. Matucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res* 2018; 19: 113. DOI: 10.1186/s12931–018–0813–0
13. Busse W., Corren J., Lanier B., McAlary M., Fowler-Taylor A., Cioppa G.D. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880
14. Gevaert P., Omachi T., Corren J., Mullol J., Han J., Lee S. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(3): 595–605. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
15. Okubo K., Okano M., Sato N., Tamaki Y., Suzuki H., Uddin A., Fogel R. Add-on omalizumab for inadequately controlled severe pollinosis despite standard-of-care: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(9): 3130–3140. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.068
16. Aldinger J., Dobyns T., Lam K., Han J. The role of omalizumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Expert Opin Biol Ther* 2021; 21(9): 1143–1149. DOI: 10.1080/14712598.2021.1962282
17. Miglani A., Soler Z., Smith T., Mace J., Schlosser R. A comparative analysis of endoscopic sinus surgery versus biologics for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023; 13(2): 116–128. DOI: 10.1002/alr.23059
18. Hong H., Chen T., Yang Q., Sun Y., Chen F., Lou H. et al. Chinese Expert Consensus on the Use of Biologics in Patients with Chronic Rhinosinusitis (2022, Zhuhai). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2023; 85(3): 128–140. DOI: 10.1159/000529918
19. Fokkens W., Viskens An-S., Backer V., Conti D., de Corso E., Gevaert P. et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Rhinology* 2023; 61 (3): 194–202. DOI: 10.4193/Rhin22.489
20. Laidlaw T.M., Menzies-Gow A., Caveney S., Han J.K., Martin N., Israel E. et al. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. *J Asthma Allergy* 2023; 16: 915–932. DOI: 10.2147/JAA.S413064
21. Gould H., Sutton B., Beavil A., Beavil R.L., McCloskey N., Coker H.A. et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 579–628. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141103
22. Dullaers M., De Bruyne R., Ramadani F., Gould H., Gevaert P., Lambrecht B. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 635–645. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.029
23. Gevaert P., Nouri-Aria K., Wu H., Harper C.E., Takhar P., Fear D.J. et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2013; 68(1): 55–63. DOI: 10.1111/all.12054
24. Gatto D., Brink R. The germinal center reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5): 898–907. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.007
25. De Schryver E., Devuyst L., Derycke L., Dullaers M., Van Zele T., Bachert C. et al. Local Immunoglobulin E in the Nasal Mucosa: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7(4): 321–331. DOI: 10.4168/air.2015.7.4.321

Поступила: 11.07.24

Received on: 2024.07.11

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Функциональное состояние респираторной системы при проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q: от естественной истории течения заболевания к эре патогенетической терапии. Проблемы и ожидания

С.Е. Растегина¹, Д.В. Влодавец^{1,2}, Ю.Л. Мизерницкий¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

The functional state of the respiratory system of the patients with proximal spinal muscular atrophy 5q: from the natural history of the disease to the era of pathogenetic therapy. Problems and expectations

S.E. Rastegina¹, D.V. Vlodavets^{1,2}, Yu. L. Mizernitskiy¹

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

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q — аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга. Заболевание вызвано отсутствием полноценного функционального белка SMN из-за гомозиготной делеции экзона 7 в гене *SMN1*. Долгое время спинальная мышечная атрофия была ведущей генетической причиной младенческой смертности. С внедрением современных патогенетических методов лечения, модифицирующих течение заболевания, повышаются продолжительность и качество жизни пациентов, «стираются границы» между типами спинальной мышечной атрофии, формируются новые фенотипы. В связи с этим меняются подходы к ведению пациентов, в том числе подходы к оценке и коррекции респираторных нарушений. Проведены обзор доступной медицинской литературы и анализ клинических исследований по спинальной мышечной атрофии при естественном течении заболевания и в случае применения патогенетических препаратов с упором на состояние респираторной системы.

Ключевые слова: дети, проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q, респираторная поддержка, неинвазивная искусственная вентиляция легких, шкала оценки GSR, нутритивная поддержка.

Для цитирования: Растегина С.Е., Влодавец Д.В., Мизерницкий Ю.Л. Функциональное состояние респираторной системы при проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q: от естественной истории течения заболевания к эре патогенетической терапии. Проблемы и ожидания. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(4): 16–30. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-16-30

Proximal spinal muscular atrophy 5q is an autosomal recessive neuromuscular disease. This disorder is characterized by progressive symptoms of flaccid paralysis and muscular atrophy due to degeneration of α -motor neurons in the anterior horns of the spinal cord. The disease is caused by the lack of a fully functional SMN protein due to homozygous deletion of exon 7 in the *SMN1* gene. For a long time, spinal muscular atrophy was the leading genetic cause of infant mortality. With the introduction of modern pathogenetic treatment methods that modify the disease, the duration and quality of life of patients increases, and a “blurring of boundaries” between types of spinal muscular atrophy and the formation of new phenotypes happens. In this regard, approaches to patient management, including approaches to the assessment and correction of respiratory disorders, are changing. The review of the available medical literature was conducted. The clinical studies on spinal muscular atrophy in the natural course of the disease and with the use of pathogenetic drugs were analyzed, as well as the data on the state of the respiratory system of the patients.

Key words: children, proximal spinal muscular atrophy 5q, respiratory support, non-invasive ventilation, GSR rating scale, nutritional support.

For citation: Rastegina S.E., Vlodavets D.V., Mizernitskiy Yu.L. The functional state of the respiratory system of the patients with proximal spinal muscular atrophy 5q: from the natural history of the disease to the era of pathogenetic therapy. Problems and expectations. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(4): 16–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-16-30

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q — тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся

прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Растегина Светлана Евгеньевна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3646-7062
 Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., засл. работник здравоохранения Российской Федерации, зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718

Влодавец Дмитрий Владимирович — к.м.н., рук. детского нервно-мышечного центра, вед. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2635-2752
 127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Распространенность спинальной мышечной атрофии составляет 1 на 6000–10 000 новорожденных [1].

Спинальная мышечная атрофия представляет собой заболевание, вызванное гомозиготной делецией или мутацией в гене *SMN1* и сохранением одной или нескольких копий почти идентичного гена *SMN2*. Он также кодирует белок SMN, но отличается от *SMN1* заменой нуклеотидов, которая приводит к исключению экзона 7 примерно в 90% транскриптов и продукции нефункционирующего укороченного белка, который быстро деградирует. Таким образом, происходит снижение экспрессии полноразмерного белка SMN как в двигательных мотонейронах, так и во всех клетках организма, что приводит к развитию клинических симптомов заболевания. При этом количество копий гена *SMN2* служит основным модифицирующим заболеванием фактором и обратно пропорционально клинической тяжести течения заболевания [2].

При естественном течении подтипы спинальной мышечной атрофии классифицировались от 0 до 4 в зависимости от возраста начала заболевания, тяжести течения и максимально достигнутых двигательных возможностей [1, 3] (табл. 1). При спинальной мышечной атрофии 4-го типа заболевание манифестирует во взрослом возрасте, отмечается самая легкая форма заболевания. В последнее время наблюдается тенденция классифицировать пациентов со спинальной мышечной атрофией по их функциональным возможностям: лежачий, сидячий или ходячий пациент [3].

Цель обзора литературы: оценка состояния респираторной системы у пациентов со спинальной мышечной атрофией, получающих патогенетическую терапию, и сравнение результатов с данными, полученными у пациентов со спинальной мышечной атрофией при естественном течении заболевания.

Источниками данных для обзора литературы послужили материалы научных исследований и систематических обзоров, опубликованные в базе данных Pubmed, а также материалы, представленные в клинических рекомендациях МЗ РФ по спинальной мышечной атрофии и руководствах по респираторной поддержке пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Участниками данного систематического обзора стали пациенты детского возраста со спинальной мышечной атрофией.

При всех типах спинальной мышечной атрофии при естественном ее течении вследствие дегенерации двигательных мотонейронов передних рогов спинного мозга в патологический процесс атрофии мышечных волокон вовлекаются основные группы мышц, участвующих в акте дыхания. При этом механизм нарушения дыхания и степень поражения могут различаться в зависимости от типа спинальной мышечной атрофии, стадии заболевания, наличия или отсутствия патогенетической терапии.

У пациентов со спинальной мышечной атрофией выражена слабость межреберных мышц, обеспечивающих выдох, что приводит к развитию альвеолярной гиповентиляции с формированием гиперкапнии и неэффективности кашлевого толчка. Это обуславливает застой легочного секрета и возникновение рецидивирующих инфекций респираторного тракта, быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности. Гиповентиляция, обусловленная нарушением дыхания, первоначально развивается в период сна, что нередко приводит к развитию апноэ, но позднее может появляться и в дневное время [1, 4, 5].

На дыхательную функцию у пациентов со спинальной мышечной атрофией также влияют прогрессирование сколиоза, усиление деформации позвоночника и вторичная деформация грудной клетки. У всех детей со спинальной мышечной атрофией 1-го и 2-го типов при естественном течении заболевания из-за мышечной слабости развивается сколиоз, что приводит к смещению органов грудной клетки и диафрагмы, снижению растяжимости грудной клетки, а также происходит значительное уменьшение жизненной емкости легких за счет их асимметричного воздушного наполнения и деформации. У детей с рано появившейся сколиотической деформацией может развиваться гипоплазия легких. При сколиозе увеличивается объем физиологического мертвого пространства, что приводит к возрастанию энергозатрат пациента со спинальной мышечной атрофией при дыхании, а снижение отношения жизненной емкости легких к объему мертвого пространства увеличивает риск задержки в организме углекислого газа (гиперкапнии) [6].

У пациентов со спинальной мышечной атрофией также часто поражаются ядра, расположенные в продолговатом мозге, отвечающие за работу бульбарных мышц, что приводит к нарушению акта глотания. Трудности с глотанием могут проявиться в раннем грудном возрасте, их частота увеличивается по мере нарастания мышечной слабости, что приводит как к недостаточному объему питания с формированием белково-энергетической недостаточности, так и к аспирационным нарушениям. Хронический аспирационный синдром, характерный для многих пациентов со спинальной мышечной атрофией, обусловлен нарушением деятельности мышц глотки и гортани в сочетании с непродуктивностью кашля, что ведет к обструкции и воспалению дыхательных путей и нарастанию рестриктивных нарушений. Повторяющиеся аспирации приводят к рецидивирующим пневмониям, формированию бронхоэктазов и фиброза легочной ткани [6].

При естественном течении заболевания у пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го типа дыхательная недостаточность развивается на первом году жизни, а у пациентов со спинальной мышечной атрофией 2-го типа — на втором-третьем годах как осложнение по мере прогрессирования основного заболевания с нарастанием сколиоза позвоночника

и вторичной деформации грудной клетки или на фоне инфекции нижних дыхательных путей. У пациентов со спинальной мышечной атрофией 3-го типа, как правило, проблем с дыханием нет, но дыхательная недостаточность может развиться на фоне присоединения острых респираторных инфекций. Нарушения дыхания — основная причина возникновения осложнений и смертности у пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го и 2-го типов; кроме того, они также могут развиваться у отдельных пациентов со спинальной мышечной атрофией 3-го типа [1, 4, 5].

Долгое время спинальная мышечная атрофия 1-го типа была ведущей генетической причиной младенческой смертности. Многим пациентам даже не успевали установить и генетически подтвердить диагноз. Они нуждались в паллиативной помощи уже на первом году жизни [7]. Незадолго до появления современных патогенетических методов лечения, модифицирующих заболевание, было инициировано несколько клинических исследований естественного течения разных типов спинальной мышечной атрофии (табл. 2).

В исследование PNCR, проведенное в трех центрах в США, были включены 34 пациента со спинальной мышечной атрофией 1-го типа, которые находились под наблюдением в течение 36 мес; 50% включенных пациентов завершили по крайней мере 12-месячное наблюдение. Средний возраст смерти или достижения потребности в постоянной вентиляции легких (определяемой как потребность в неинвазивной вентиляции легких не менее 16 ч в день в течение не менее 14 дней) у младенцев с двумя копиями гена *SMN2* ($n=23$) составил 10,5 мес. Для детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа средний возраст начала нутритивной поддержки (установка назогастрального зонда или гастростомы) составил 8 мес, а вентиляции легких неинвазивным путем или через трахеостому — 11 мес. Все пациенты в возрасте старше 12 мес на исходном уровне нуждались в нутритивной поддержке или одновременной нутритивной и респираторной поддержке [8, 9].

В клиническое исследование NeuroNEXT были включены 26 детей младше 6 мес с генетически подтвержденным диагнозом спинальной мышеч-

Таблица 1. Клиническая классификация спинальной мышечной атрофии (СМА) при естественном течении заболевания
Table 1. Clinical classification of spinal muscular atrophy in the natural history of the disease

Тип СМА	Возраст дебюта	Ожидаемая продолжительность жизни	Двигательные навыки
СМА 0	Внутриутробно	До 6 мес	Нет
СМА 1 (OMIM#253300)	До 6 мес	До 2 лет	Неспособность держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки
СМА 2 (OMIM#253550)	6–18 мес	70% доживают до 25 лет	Способность сидеть без поддержки
СМА 3 (OMIM#253400)	Старше 18 мес	10–40 лет после манифестации	Способность стоять и ходить без поддержки

Таблица 2. Исследования естественного течения спинальной мышечной атрофии (СМА)
Table 2. Natural history studies of spinal muscular atrophy

Исследование	Тип СМА	Годы	Страна
Ретроспективное многоцентровое исследование, выполненное путем сбора данных из различных существующих крупных многоцентровых баз данных (PNCR, Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network, англ. — Сеть клинических исследований детской нервно-мышечной системы) [8, 9]	1-й	2010–2014	США и Италия
Длительное многоцентровое проспективное исследование естественного течения болезни, выполненное в сети NeuroNEXT (NeuroNEXT, The National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, англ. — Национальная сеть передового опыта в области клинических испытаний в области неврологии) [10]	1-й	2010–2012	США
Anchovy – глобальное многоцентровое, обзорное исследование, целью которого было описание естественного течения СМА 1-го типа в различных странах мира [4]	1-й	2008–2017	Бельгия, Бразилия, Италия, Китай, Польша, Россия, США, Турция, Франция, Хорватия, Япония
NatHis-SMA (NatHis-SMA, Natural History Spinal Muscular Atrophy, англ. — Естественная история спинальной мышечной атрофии) — наблюдательное исследование, в ходе которого исследователи проводили описание естественного течения СМА 2-го и 3-го типов у пациентов в течение 24 мес [11]	2-й и 3-й	2015–2018	Бельгия, Франция, Германия

ной атрофии (20 пациентов с 2 копиями гена *SMN2* и 6 пациентов с 3 или 4 копиями гена *SMN2*) и 27 детей из контрольной группы младше 6 мес. Исследование проводилось в течение первых 2 лет жизни пациентов. Конечная точка выживаемости определялась как средний возраст на момент смерти или необходимости в постоянной респираторной поддержке посредством эндотрахеальной интубации и составила у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа с двумя копиями гена *SMN2* 8 мес. В группе пациентов со спинальной мышечной атрофией с 3 или 4 копиями гена *SMN2* один пациент скончался в возрасте до 9 мес жизни, а оставшиеся 5 пациентов данной группы дожили до 24-месячного периода окончания исследования. Из 20 младенцев со спинальной мышечной атрофией с 2 копиями гена *SMN2* во время включения в исследование 9 получали питание через гастростомическую трубку. Младенцы со спинальной мышечной атрофией, по сравнению с контрольной группой, быстро теряли двигательные функции к возрасту 6 мес и продолжали терять функции в течение первых 2 лет жизни [10].

В глобальном многоцентровом обзорном исследовании естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа в различных странах мира под названием ANCHOVY были проанализированы данные медицинских карт 60 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом. Средний возраст дебюта симптомов спинальной мышечной атрофии составил 1,6 мес (от 1 до 3 мес). Первичной конечной точкой в данном исследовании было выбрано время до наступления смерти и/или зависимости от постоянной вентиляции легких (постоянная вентиляция легких определялась как необходимость в неинвазивной вентиляции легких в течение 16 ч и более в день более 21 дня подряд, или интубация более 21 дня подряд, или необходимость в трахеостомии). Вторичными конечными точками было определение времени начала респираторной (6,9 мес) и нутритивной (8,8 мес) поддержки. Из 25 живых пациентов в нутритивной поддержке в возрасте 12 мес нуждались 19 (76%). Средний возраст наступления смерти или постоянной вентиляции составил 7,3 (5,9–10,5) мес. Ни один пациент не мог сидеть без поддержки или достичь таких моторных навыков, как ползание, стояние или ходьба [3].

Результаты представленных исследований по естественному течению спинальной мышечной атрофии 1-го типа хорошо согласуются между собой. Ни один пациент со спинальной мышечной атрофией 1-го типа при естественном течении заболевания не мог сидеть без поддержки, ползать, стоять или ходить. Хотя существуют некоторые различия в определении подходов к нутритивной и респираторной поддержке между исследованиями, время наступления зависимости для пациентов со спинальной мышечной атрофией от их проведения было одинаковым [3, 8–10].

В отличие от спинальной мышечной атрофии 1-го типа пациенты со спинальной мышечной атрофией 2-го и 3-го типов прогрессируют медленнее. В 2020 г. М. Annoussamy и соавт. [11] было опубликовано двухлетнее наблюдательное исследование NatHis-SMA, в ходе которого исследователи проводили описание естественного течения у пациентов со спинальной мышечной атрофией 2-го и 3-го типов с оценкой по респираторной функции и двигательным шкалам. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от типа спинальной мышечной атрофии и статуса: 2-го типа с функциональным статусом лежачие, 2-го типа сидячие, 3-го типа сидячие и 3-го типа ходячие. При проведении разных легочных функциональных тестов исследователи определили, что наиболее подходящей оценкой легочной функции у пациентов со спинальной мышечной атрофией является определение форсированной жизненной емкости легких. Однако клинически значимых изменений форсированной жизненной емкости легких в течение 24 мес не наблюдалось. По мнению авторов, возможно, причиной служил малый размер выборки, а также то, что многие пациенты со спинальной мышечной атрофией прекратили исследование между 12 и 24 мес из-за появления доступной патогенетической терапии.

Открытие молекулярно-генетических механизмов и возможность создавать точные модели животных со спинальной мышечной атрофией привели к разработке генной и генозаместительной терапии, модифицирующей течение заболевания [2]. Первым препаратом, разработанным для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией, был антисмысловый олигонуклеотид нусинерсен для интратекального введения. Нусинерсен изменяет сплайсинг с гена *SMN2* и способствует включению экзона 7 в мРНК, что приводит к экспрессии полноразмерного белка SMN [2, 12]. Препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) в декабре 2016 г. и Европейским агентством лекарственных средств (European Medical Agency, EMA) в июне 2017 г. [2]. В августе 2019 г. препарат Нусинерсен был одобрен для применения в Российской Федерации [12]. В настоящее время в России для лечения спинальной мышечной атрофии одобрены еще два вида терапии, модифицирующие течение заболевания: однократная внутривенная генозаместительная терапия — онасемноген абепаровек и перорально вводимый модификатор сплайсинга пре-мРНК гена *SMN2* ридиплам [13, 14].

Опубликованы результаты применения трех одобренных патогенетических препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии, в том числе результаты оценки респираторной функции при ведении активного длительного мониторинга. Большинство исследований продемонстрировали положительное влияние на общую мышечную силу по сравне-

нию с естественной историей течения заболевания, но результаты лечения легочных нарушений различались. Обычно для оценки эффективности препарата используют следующие показатели легочной функции: частоту возникновения дыхательной недостаточности и необходимость вентиляционной поддержки, бульбарную дисфункцию, необходимость в нутритивной поддержке и выживаемость без нежелательных событий. Наличие бульбарной дисфункции и необходимость в нутритивной поддержке важны потому, что они отражают риск аспирации и общую способность этих детей развиваться [15] (табл. 3).

Оценка влияния патогенетических препаратов на течение заболевания спинальной мышечной атрофии 1-го типа отражена в следующих клинических исследованиях: ENDEAR, STRIVE, FIREFISH.

В 2017 г. были опубликованы результаты применения препарата нусинерсен на основании данных исследования ENDEAR, которое проводилось в течение 13 мес. В этом исследовании принял уча-

стие 121 пациент со спинальной мышечной атрофией. Пациенты имели 2 копии гена *SMN2*, манифестация заболевания у них была отмечена в возрасте 6 мес или меньше, и у них отсутствовала гипоксемия. Первичной конечной точкой в исследовании были выбраны формирование двигательных навыков, а также выживаемость без респираторных осложнений, определяемая как время до наступления смерти и/или зависимости от постоянной вентиляции легких. Постоянная вентиляция легких определялась как необходимость в трахеостомии или неинвазивной вентиляции легких в течение 16 ч и более в день более 21 дня подряд в отсутствие острого обратимого события. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость и анализ выживаемости без респираторных осложнений [16].

Все пациенты были разделены на 2 группы, в одну из которых были включены 80 детей, получающих нусинерсен, а в другую — 41 пациент, не получающий данный препарат (группа контроля). По результатам

Таблица 3. Исследования течения спинальной мышечной атрофии (СМА) на фоне патогенетической терапии

Table 3. Studies of the course of spinal muscular atrophy during pathogenetic therapy

Исследования	Годы	Страна
СМА 1 типа		
ENDEAR Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности нусинерсена III фазы у детей грудного возраста со спинальной мышечной атрофией [16]	2014–2016	США, Австралия, Бельгия, Канада, Франция, Германия, Италия, Япония, Южная Корея, Испания, Швеция, Турция, Великобритания
STRIVE-US Одногрупповое открытое исследование III фазы применения онасемноген абепаровек с однократной дозой у пациентов со СМА с 1 или 2 копиями гена <i>SMN2</i> [17]	2017–2019	США
STRIVE-EU Многоцентровое одногрупповое открытое исследование III фазы применения онасемноген абепаровек с однократной дозой у пациентов со СМА с 1 или 2 копиями гена <i>SMN2</i> [18]	2018–2020	Италия, Великобритания, Франция, Бельгия
FIREFISH, Part 2 Открытое многоцентровое исследование, состоящее из двух частей, направленное на изучение безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности ридиплама у детей со СМА 1-го типа [3, 19]	2018–2023	США, Бельгия, Бразилия, Китай, Хорватия, Франция, Италия, Япония, Польша, Россия, Саудовская Аравия, Сербия, Испания, Швейцария, Турция, Украина
СМА 2-го и 3-го типов		
CHERISH Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы оценки клинической эффективности и безопасности препарата нусинерсен у пациентов с поздним началом СМА [20]	2014–2017	США, Канада, Франция, Германия, Гонконг, Италия, Япония, Южная Корея, Испания, Швеция
SUNFISH, Part 2 Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы эффективности и безопасности ридиплама при СМА 2-го типа и неамбулаторной СМА 3-го типа [21]	2016–2020	США, Бельгия, Бразилия, Канада, Китай, Хорватия, Франция, Германия, Италия, Япония, Польша, Россия, Сербия, Испания, Турция, Великобритания
STRONG Открытое сравнительное исследование I фазы безопасности и переносимости препарата онасемноген абепаровек с возрастающей дозой у сидячих пациентов со СМА с 3 копиями гена <i>SMN2</i> [22]	2017–2021	США

исследования к моменту окончательного анализа 39% младенцев в группе нусинерсена и 68% в контрольной группе умерли или получали постоянную вспомогательную вентиляцию легких. Средний период до смерти или использования постоянной вспомогательной вентиляции составил 22,6 нед в контрольной группе и не был достигнут в группе нусинерсена. В целом риск смерти или использования постоянной вспомогательной вентиляции в группе нусинерсена был на 47% ниже, чем в контрольной группе. Вероятность бессобытийной выживаемости в группе нусинерсена была значительно выше, чем в контрольной группе, особенно среди младенцев, у которых продолжительность заболевания на момент скрининга не превышала медиану продолжительности 13,1 нед. К концу исследования умерло меньшее число пациентов в группе нусинерсена по сравнению с контрольной группой (16% против 39%). Таким образом, риск смерти в группе нусинерсена был на 63% ниже, чем в контрольной группе [16].

Исходя из данных исследования, 15% младенцев в группе нусинерсена и 8% в контрольной группе получали постоянную вспомогательную вентиляцию легких в возрасте 3 мес, а примерно 31 и 48% пациентов соответственно получали постоянную вспомогательную вентиляцию легких в 13-месячном возрасте. В целом 23% детей в группе нусинерсена и 32% в контрольной группе получали постоянную вспомогательную вентиляцию легких [16].

С 24 октября 2017 г. по 12 ноября 2019 г. было проведено исследование STRIVE-US (III фаза) однократного применения препарата Онасемноген абепарвовек на основании оценки данных 22 пациентов. В исследование были включены пациенты со спинальной мышечной атрофией 1-го типа младше 6 мес, имеющие 2 копии гена *SMN2*. Все пациенты соответствовали критериям включения: могли глотать жидкую пищу на исходном уровне и не нуждались в нутритивной поддержке или искусственной вентиляции легких. Средний возраст приема препарата Онасемноген абепарвовек составил 3,7 мес (SD=1,6 мес) [17].

Первичными конечными точками в исследовании были формирование двигательных навыков в виде самостоятельного сидения в течение 30 с или дольше в возрасте 18 мес и выживаемость в возрасте 14 мес. Выживаемость определялась как отсутствие летального исхода или постоянной вентиляции (трахеостомия или 16-часовая ежедневная неинвазивная вентиляционная поддержка в течение 14 дней в отсутствие острого обратимого заболевания или периперационной вентиляции). Вторичными конечными точками в данном исследовании были способность к нормальному развитию в возрасте 18 мес и зависимость от искусственной вентиляции легких в возрасте 18 мес. Способность к нормальному развитию — совокупная конечная точка, определяемая оценкой функции глотания, необходимости в нутритивной

поддержки и способностью в поддержании массы тела. Для достижения этой сложной конечной точки необходимо соблюдение всех трех критериев: способности глотать жидкости, кормления исключительно через рот и поддержания массы тела выше 3-го процентиля для соответствующего возраста и пола. Зависимость от вентиляционной поддержки определялась как отсутствие необходимости ежедневной вентиляции или использования аппарата искусственной вентиляции легких вне острого обратимого заболевания и периперационной вентиляции [17].

По результатам исследования 13 пациентов из 22 достигли первичной конечной точки в виде самостоятельного сидения в течение 30 с или дольше в возрасте 18 мес; 20 из 22 пациентов выжили и не нуждались в постоянной вентиляции легких в возрасте 14 мес. В возрасте 18 мес 18 пациентов не использовали респираторную поддержку (вторичная конечная точка). В целом 15 (68%) пациентов не использовали неинвазивную респираторную поддержку ни разу во время клинического исследования STRIVE, а 7 пациентов, использовавших неинвазивную вентиляцию легких во время исследования, прибегали к ней ранее [17].

У 9 пациентов сохранилась способность к нормальному развитию (вторичная конечная точка). У 14 (64%) сохранилась масса тела, соответствующая возрасту, через 18 мес. У 3 (14%) пациентов использовали нутритивную поддержку при кормлении в возрасте 18 мес или на момент выхода из исследования: двум пациентам была установлена гастростомическая трубка, а один получал питание через назогастральный зонд. Четыре пациента получали периодическую, временную нутритивную поддержку (в течение 6–91 дня) во время исследования, но в конце исследования не нуждались в поддержке питания. В целом 15 (68%) пациентов не нуждались в нутритивной поддержке ни на одном этапе исследования. У 12 (55%) пациентов в возрасте 18 мес при тестировании на способность глотать жидкости глотательная функция была в норме. Все 19 пациентов, прошедших формальный глотательный тест в конце исследования, питались перорально [17].

Исследование STRIVE-EU представляло собой многоцентровое однокрупное открытое исследование III фазы применения препарата Онасемноген абепарвовек с однократной дозой у пациентов со спинальной мышечной атрофией с 1 или 2 копиями гена *SMN2*. Это исследование проводилось в ряде стран Европы, в него были включены 33 пациента младше 6 мес на момент лечения (1 пациент был исключен, несмотря на завершение исследования, из-за приема препарата в возрасте 181 дня жизни). В исследование были включены пациенты, нуждавшиеся в неинвазивной вентиляции легких (продолжительностью менее 12 ч в день) или в нутритивной поддержке (которые были бы исключены из STRIVE-US). Потребность в неинвазивной вентиляции легких в течение 12 ч

или более ежедневно в течение 2 нед до введения дозы служила критерием исключения [18].

Средний возраст на момент приема препарата Онасемноген абепарвовек составлял 4,1 мес [3,0; 5,2]. На момент начала исследования у всех 33 пациентов были отмечены симптомы спинальной мышечной атрофии различной степени тяжести. Из 33 пациентов 9 (27%) находились на искусственной вентиляции легких и столько же (9/33; 27%) получали нутритивную поддержку. Из них 5 (15%) детей получали как респираторную, так и питательную поддержку [18].

Первичной конечной точкой в исследовании было выбрано достижение моторного навыка в виде самостоятельного сидения в течение как минимум 10 с при любом посещении до 18-месячного возраста. Вторичной конечной точкой была принята выживаемость без искусственной вентиляции легких, определяемая как отсутствие смерти или постоянной вентиляции легких в возрасте 14 мес. При этом постоянная вентиляция определялась как трахеостомия или необходимость 16-часовой или более ежедневной неинвазивной респираторной поддержки в течение 14 дней подряд или дольше в отсутствие острого обратимого заболевания (исключая периперационную вентиляцию). Кроме того, в данном исследовании оценивалась независимость от искусственной вентиляции легких и способность к нормальному развитию, которая определялась как достижение массы тела, превышающей 3-й перцентиль, независимость от нутритивной поддержки и наличие нормальной функции глотания (жидкие или очень жидкие продукты) в возрасте 18 мес [18].

Первичной конечной точки функционального самостоятельного сидения в течение как минимум 10 с при любом посещении до 18-месячного возраста достигли 14 (44%) из 32 пациентов. Сидеть чаще удавалось пациентам, которые не нуждались в искусственной вентиляции легких или кормлении на исходном уровне; аналогичные результаты получены в исследовании STRIVE-US [18].

Анализ вторичных исходов показал, что 31 (97%) пациент из 32 выжил без постоянной искусственной вентиляции легких через 14 мес. У пациентов наблюдалось улучшение дыхательной функции. Независимыми от ежедневной искусственной вентиляции легких (инвазивной или неинвазивной) в возрасте 18 мес остались 13 (39%) из 33 пациентов. Из 9 пациентов, которым требовалась неинвазивная вентиляция легких исходно, 7 требовалась поддержка в конце этого исследования, тогда как 2 не нуждались в искусственной вентиляции легких. Из 24 пациентов, которые не нуждались в искусственной вентиляции легких на исходном этапе, у 16 необходимость в искусственной вентиляции легких в конце исследования отсутствовала. Двум пациентам потребовалась временная инвазивная респираторная поддержка (интубация трахеи) по поводу острых заболеваний верхних дыхательных путей [18].

Семеро пациентов соответствовали критериям способности к нормальному развитию в возрасте 18 мес. У 15 пациентов масса тела соответствовала их возрасту в 18 мес. Из 9 (27%) пациентов, которым исходно требовалась нутритивная поддержка в начале исследования, 4 не нуждались в ней в возрасте 18 мес; 20 пациентам не требовалась нутритивная поддержка, а 9 могли употреблять жидкости в возрасте 18 мес [18].

Оценка влияния ридсиплама на течение спинальной мышечной атрофии 1-го типа отражена в анализе данных 41 пациента, включенных в исследование FIREFISH (Part 2) с 13 марта г. по 19 ноября 2018 г. Первичная конечная точка в исследовании определялась как способность сидеть без поддержки в течение не менее 5 с после 12-месячного лечения. Кроме того, было выбрано 4 вторичные ключевые конечные точки. Первой ключевой вторичной конечной точкой была оценка 40 баллов или выше по тесту нервно-мышечных расстройств детской больницы Филадельфии (CHOP-INTEND, Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders). Второй ключевой вторичной конечной точкой было увеличение оценки по шкале CHOP-INTEND не менее чем на 4 балла по сравнению с исходным уровнем. Третьей ключевой вторичной конечной точкой была двигательная реакция, измеренная с помощью шкалы Хаммерсмитского неврологического обследования младенцев (HINE-2). Четвертой ключевой вторичной конечной точкой была выживаемость без респираторных осложнений, определяемая как жизнь без использования постоянной вентиляции легких [3, 19]. При рассмотрении влияния ридсиплама на состояние респираторной системы отмечено, что в возрасте 18 мес число пациентов, живущих без постоянной вентиляции, составило 35 (85%) из 41; 38 (93%) младенцев из 41 были живы после 12 мес лечения ридсипламом. Среди 38 пациентов, которые были живы после 12 мес лечения, 10 (26%) нуждались в нутритивной поддержке, а 28 (74%) получали исключительно пероральное питание. Научились сидеть в той или иной степени 25 (61%) пациентов из 41, при этом 12 (29%) из 41 научились сидеть без поддержки после 12 мес лечения [3, 19].

Таким образом, в клинических исследованиях (ENDEAR, STRIVE, FIREFISH) современные методы патогенетического лечения продемонстрировали повышение выживаемости и улучшение двигательной функции, а также снижение зависимости от респираторной и нутритивной поддержки у детей раннего возраста со спинальной мышечной атрофией 1-го типа.

Оценка влияния патогенетических препаратов на течение заболевания спинальной мышечной атрофии 2-го и 3-го типов отражена в клинических исследованиях CHERISH, SUNFISH, STRONG.

Исследование CHERISH представляет собой анализ применения нусинерсена у 126 детей со спинальной мышечной атрофией, у которых симптомы появ-

вились после 6 мес. У 10 пациентов были 2 копии гена *SMN2*, у 111 — 3 копии гена *SMN2*, у трех — 4 копии гена *SMN2* и у двух пациентов число копий гена *SMN2* было неизвестно. Чтобы обеспечить баланс между группами исследования, дети были стратифицированы по возрасту на момент скрининга (младше 6 лет и старше 6 лет), а затем случайным образом распределены в соотношении 2:1 для интратекального введения нусинерсена в дозе 12 мг (группа нусинерсена, 84 пациента) или имитации процедуры (контрольная группа, 42 пациента). Возраст пациентов составлял от 2 до 12 лет. На начало исследования все пациенты имели способность сидеть самостоятельно, у них отсутствовала возможность самостоятельной ходьбы в анамнезе (в этом исследовании — определяемая как способность ходить на расстояние ≥ 15 футов без посторонней помощи), а также оценка по расширенной функциональной моторной шкале Хаммерсмита (HFMSE) составляла от 10 до 54 баллов [20].

Исходя из результатов исследования среди детей со спинальной мышечной атрофией с поздним началом наблюдалось значительное улучшение двигательной функции при лечении нусинерсеном по сравнению с группой, которой осуществлялась фиктивная процедура введения препарата. Данных о влиянии нусинерсена на состояние респираторной системы в исследовании не приведено [20].

SUNFISH (часть 2) представляет собой исследование по оценке влияния рисдиплама на пациентов со спинальной мышечной атрофией 2-го и 3-го типов. В исследование были включены 180 пациентов в возрасте от 2 до 25 лет. Пациенты были стратифицированы по возрасту (2–5, 6–11, 12–17 и 18–25 лет) и рандомизированы в соотношении 2:1 со скрытым распределением для ежедневного приема рисдиплама ($n=120$) или плацебо ($n=60$) в течение 12 мес. Через 12 мес пациенты, получавшие плацебо, были переведены на рисдиплам вслепую (т.е. на 52-й неделе), и все пациенты получали лечение рисдипламом до 24-го месяца. В общей сложности 176 пациентов вступили в период открытого лечения (в исследовании он составил 12–24 мес) [21]. Цели и результаты исследования, оцениваемые за месяц, включали эффективность лечения рисдипламом в отношении двигательной функции, дыхательной функции (оценка назального давления вдоха, максимального давления на вдохе, максимального давления на выдохе, форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и пиковой скорости кашля), независимости по уходу в ежедневных активностях, оцениваемой пациентом и лицом, осуществляющим уход (по данным модуля SMA Independence Scale-Upper Limb Module, SMAIS-ULM), а также безопасности и переносимости [21].

По результатам исследования лечение рисдипламом в клинически гетерогенной популяции детей, подростков и взрослых с поздним началом спиналь-

ной мышечной атрофии и различной продолжительностью заболевания приводило к дальнейшей стабилизации или улучшению двигательной функции. Улучшение двигательной функции после 12 мес лечения рисдипламом сохранялось или улучшалось до 24-го месяца, что подтверждает пользу более длительного лечения рисдипламом [21].

Для оценки респираторной функции исследовали форсированную жизненную емкость легких у пациентов в возрасте 6–25 лет при скрининге. У пациентов, получавших плацебо, среднее изменение этого показателя, по сравнению с исходным уровнем, составило $-3,4\%$ (от $-8,0$ до $-1,3\%$) после 12 мес лечения рисдипламом. По данным оценки респираторной функции значение наилучшего прогнозируемого показателя форсированной жизненной емкости легких в этой популяции снижалось со скоростью, соответствующей таковой при естественном течении заболевания, что свидетельствует об отсутствии улучшения, вызванного рисдипламом, в этом показателе. У пациентов, получавших рисдиплам в течение 24 мес, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем наилучшего прогнозируемого показателя форсированной жизненной емкости легких (95% ДИ) составило $-7,8\%$ (от $-11,6$ до $-3,9\%$) после 24 мес лечения рисдипламом. Отсутствие улучшений в отношении наилучшего прогнозируемого уровня форсированной жизненной емкости легких, наблюдаемое в SUNFISH, подчеркивает важность сохранения стандартов респираторной помощи [21].

С 2017 по 2021 г. проведено исследование STRONG — исследование I фазы применения препарата онасемноген абепаровекс с возрастающей дозой. Целью исследования была оценка безопасности, переносимости и эффективности препарата у сидячих неамбулаторных пациентов со спинальной мышечной атрофией. Были включены в исследование и завершили его 32 пациента с генетически подтвержденной спинальной мышечной атрофией и 3 копиями гена *SMN2*. Все пациенты могли сидеть без посторонней помощи в течение 10 с или более, но не могли стоять или ходить самостоятельно во время входа в исследование либо в любой предшествующий момент времени. Пациенты были разделены на 2 группы в каждой когорте в зависимости от возраста на момент приема препарата: младшая группа в возрасте от 6 до 24 мес ($n=20$) и более старшая группа в возрасте от 24 до 60 мес ($n=12$). Все пациенты были разделены на 3 когорты в зависимости от получаемой дозы препарата: когорта с низкой дозой ($n=3$); когорта со средней дозой ($n=25$: младшая группа — $n=13$ и старшая группа — $n=12$); когорта с высокими дозами ($n=4$) [22].

Для пациентов младшей группы заранее определенной первичной конечной точкой эффективности было число (в %) пациентов, достигших способности стоять без поддержки в течение не менее

3 с. Для пациентов старшей группы предварительно определенной первичной конечной точкой эффективности было выбрано изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале HFMSE (HFMSE, The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит). Заранее определенной вторичной конечной точкой эффективности для обеих возрастных групп было число (в %) пациентов, достигших способности ходить без посторонней помощи (подтвержденной по видео и централизованно рассмотренной), определяемой как самостоятельное выполнение не менее 5 шагов, демонстрирующей координацию и равновесие [22].

По результатам исследования в младшей группе только 2 пациента (один из 13 пациентов, получавших среднюю дозу, и один из 3 пациентов, получавших низкую дозу) в течение 12 мес достигли способности самостоятельно стоять при любом посещении. В старшей группе (все пациенты получали среднюю дозу препарата) у 11 (91,7%) из 12 пациентов наблюдалось увеличение оценки по сравнению с исходным уровнем по шкале HFMSE на ≥ 3 пункта при любом посещении после исходного визита. При анализе вторичной конечной точки эффективности следует отметить, что только 1 (7,7%) из 13 пациентов в младшей группе, получавших среднюю дозу препарата, к 12 мес прошел самостоятельно по крайней мере 5 шагов. Ни один из пациентов старшей группы не достиг вторичной конечной точки эффективности самостоятельной ходьбы [22].

Потребность в искусственной вентиляции легких оценивалась как вторичный результат безопасности. Ни один пациент в STRONG не нуждался в инвазивной вентиляции легких. Ни один из пациентов не получал терапию BiPAP на исходном уровне. В ходе исследования сообщалось об использовании BiPAP у 2 пациентов из когорты со средними дозами. Для 1 из 2 пациентов средняя длительность BiPAP составила 2,6 ч при посещении на 6-м месяце, когда была начата респираторная поддержка, и 10,1 ч — при посещении на 12-м месяце. Для второго пациента средняя длительность BiPAP составила 10,5 ч при посещении на 2-м месяце и 0,04 ч — при посещении на 12-м месяце [22].

Исходя из полученных результатов клинических исследований с участием пациентов со спинальной мышечной атрофией 2-го и 3-го типов следует отметить, что применение патогенетических препаратов позволило стабилизировать или даже улучшить двигательную функцию, однако при оценке респираторной функции получены данные об отсутствии улучшений этого показателя или данные не были приведены в исследованиях.

В настоящее время перспективным видом лечения больных со спинальной мышечной атрофией считается назначение патогенетических препаратов при субклиническом течении заболевания. Проведен ряд исследований, доказывающих эффективность назначения патогенетической терапии у подобных пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Исследования по оценке результатов применения патогенетических препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) при субклиническом течении

Table 4. Pre-symptomatic studies of the use of pathogenetic therapy for the treatment of spinal muscular atrophy

Исследования	Год исследования/страна	Исходы со стороны респираторной системы
NURTURE — продолжающееся открытое исследование по оценке эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики многократных доз нусинерсена у пациентов с генетически диагностированной и досимптоматической СМА [23]	С 2015 г. по настоящее время. США, Аргентина, Австралия, Канада, Германия, Израиль, Италия, Катар, Тайвань, Турция, Великобритания	Все 25 участников были живы, ни один из них не нуждался в трахеостомии или постоянной вентиляции легких (критерий: 16 ч или более в день непрерывно в течение более 21 дня в отсутствие острых респираторных заболеваний (ОРЗ). У 4 (16%) участников с 2 копиями <i>SMN2</i> использовали респираторную поддержку в течение 6 ч или более в день в течение 7 или более дней подряд, которая была начата во время ОРЗ
SPRINT — многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности онасемогена абепаровека у детей с досимптоматическими мутациями гена <i>SMN1</i> , получавших лечение в возрасте ≤ 6 нед жизни [24, 25]	2018–2021 гг. США, Австралия, Бельгия, Канада, Япония	Все пациенты в обеих группах выжили без постоянной вентиляции легких в течение 14 мес
RAINBOWFISH — открытое однокрупное многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики рисдиплама у младенцев в возрасте от рождения до 6 нед с генетически диагностированной и субклинической СМА [26]	С 2019 г. — по настоящее время. США, Австралия, Бельгия, Бразилия, Польша, Россия, Тайвань	По представленным данным [25], после 12-месячной терапии все пациенты выжили и не нуждались в постоянной вентиляции и нутритивной поддержке

29 марта 2019 г. опубликованы промежуточные результаты продолжающегося исследования NURTURE, цель которого — оценка долгосрочной безопасности и эффективности нусинерсена у младенцев, начавших получать лечение до появления клинических признаков спинальной мышечной атрофии (возраст при первой дозе менее 6 нед). Представленные результаты демонстрируют значительное отличие от естественного течения спинальной мышечной атрофии. Все участники достигли способности сидеть без поддержки, 23 (92%) из 25 научились ходить с посторонней помощью, в то время как 22 (88%) — ходить самостоятельно. Эти достижения сохранялись в среднем в течение 2,9 года наблюдения. По данным промежуточного анализа, на момент последнего визита средний возраст детей (диапазон) составлял 34,8 (25,7–45,4) мес и превышал ожидаемый возраст появления симптомов спинальной мышечной атрофии. Все участники исследования на момент последней оценки до данной публикации имели способность сосать и глотать, что определялось с помощью неврологической оценки по шкале HINE-1 (The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, Шкала оценки моторных функций при спинальной мышечной атрофии). Максимальную оценку 3 балла (хорошее сосание и глотание) по тесту HINE-1 получили 22 участника (у 12 имелось две копии *SMN2*, у 10 — три копии *SMN2*). Трое младенцев (все с двумя копиями *SMN2*) получили оценку 1 балл — плохое сосание и/или глотание, всем им была проведена гастростомия. Отсутствие контроля в этом исследовании препятствует возможности определить выраженность клинического эффекта, приписываемого нусинерсену, и достигнутые результаты лечения могут быть переоценены; тем не менее полученные данные подчеркивают важность скринингового обследования новорожденных для выявления спинальной мышечной атрофии и начала лечения до появления симптомов [23].

SPRINT (фаза III) представляет собой исследование по оценке эффективности применения препарата онасемноген абепарвопек у пациентов с генетически подтвержденной спинальной мышечной атрофией, 2 или 3 копиями *SMN2* и без клинических признаков нервно-мышечных заболеваний. В исследование были включены 14 пациентов с 2 копиями гена *SMN2* и 15 пациентов с 3 копиями гена *SMN2*, у которых, как ожидается, может развиваться клиническая картина СМА 1-го типа (пациенты с 2 копиями гена *SMN2*) либо СМА 2-го или 3-го типа (пациенты с 3 копиями гена *SMN2*). Исследование было направлено на оценку эффективности развития двигательных навыков по сравнению с нормальными показателями развития и способности к нормальному развитию [24, 25].

Все 14 младенцев с 2 копиями гена *SMN2*, включенные в исследование, могли самостоятельно сидеть в течение ≥ 30 с при любом посещении ≤ 18 мес (первичная конечная точка) и все 15 (100%) пациентов

с 3 копиями гена *SMN2* достигли первичной конечной точки, определяемой как способность к самостоятельному стоянию в течение не менее 3 с при любом посещении в возрасте до 24 мес. Все пациенты в обеих группах выжили без постоянной искусственной вентиляции легких в течение 14 мес, 13 человек сохраняли массу тела (≥ 3 -й перцентиль ВОЗ) в течение 18 мес, ни один ребенок не пользовался нутритивной или респираторной поддержкой [24, 25]. Исходя из результатов указанного исследования у детей с субклиническими формами заболевания, подверженных риску развития спинальной мышечной атрофии, онасемноген абепарвопек улучшал двигательные исходы, выживаемость без искусственной вентиляции легких и поддержки питания/дыхания.

RAINBOWFISH — продолжающееся открытое исследование, в котором приняли участие 26 детей с генетически диагностированной спинальной мышечной атрофией, получавших риздиплам до появления симптомов. В первичной популяции пациентов ($n=5$), которая включала детей с 2 копиями *SMN2* и амплитудой сложного мышечного потенциала (СМАР) не менее 1,5 мВ на исходном уровне, 80% пациентов были в состоянии сидеть без поддержки в течение не менее 5 с после 1 года лечения риздипламом. Через 1 год 81% пациентов могли самостоятельно сидеть в течение 30 с, включая всех младенцев с низкой амплитудой СМАР на исходном уровне ($<1,5$ мВ), а большинство из них стояли и ходили. По представленным данным, после 12 мес терапии все пациенты выжили и не нуждались в постоянной вентиляции и нутритивной поддержке [26].

В связи с внедрением в повседневную практику трех одобренных патогенетических препаратов с течением времени фенотипы клинических проявлений спинальной мышечной атрофии у пациентов меняются. Происходит «стирание границ» между «классическими» типами спинальной мышечной атрофии и формирование новых фенотипов. В связи с этим нуждаются в переосмыслении и изменении подходы к ведению пациентов, в том числе к оценке и коррекции респираторных нарушений. Степень улучшения показателей мышечной силы и респираторной функции зависит от изначального фенотипа спинальной мышечной атрофии, возраста дебюта заболевания, тяжести исходных нервно-мышечных и легочных нарушений, имеющихся осложнений, используемого лекарственного препарата и времени применения первой дозы. Применение патогенетической терапии продемонстрировало увеличение выживаемости и улучшение моторной функции у пациентов со спинальной мышечной атрофией, однако долгосрочная эффективность этих методов лечения остается неизвестной. Приведенные результаты исследований демонстрируют разительный контраст с динамикой прогрессирования заболевания при естественном его течении [11]. Как отмечено

ранее, большинство исследований продемонстрировали положительное влияние на общую мышечную силу по сравнению с естественной историей течения заболевания, но результаты лечения легочных нарушений различаются.

Пациенты со спинальной мышечной атрофией имеют нарушения различных органов и систем и нуждаются в проактивном мультидисциплинарном подходе к наблюдению и лечению, особенно в наиболее тяжелых случаях [27]. Необходимы консультации и частое наблюдение у пульмонолога, ортопеда, хирурга, гастроэнтеролога, диетолога и других врачей мультидисциплинарной команды, знакомых с особенностями течения осложнений у пациентов со спинальной мышечной атрофией. Например, при возникновении жалоб на дисфагию и нарушение прибавки массы тела уместна установка назогастрального зонда или гастростомы на ранней стадии заболевания, а при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хронических запоров проводится соответствующая заболеванию терапия [27]. За последнее десятилетие подход к лечению легочных проявлений спинальной мышечной атрофии сместился от реактивного к проактивному. Раньше очистка дыхательных путей и вентиляция легких проводились только при наличии четких показаний. Проактивный подход подразумевает введение этих методов лечения на ранних стадиях заболевания и уже профилактически, поскольку у детей со спинальной мышечной атрофией продолжительность и качество жизни значительно снижаются из-за высокой частоты развития хронической дыхательной недостаточности, что обуславливает необходимость ее своевременного выявления и адекватной терапии [28, 29].

Оценка состояния респираторной системы осуществляется путем сбора анамнеза (наличие рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей, слабости откашливания, утренних головных болей и дневной сонливости), при визуальном осмотре пациента с целью выявления деформации грудной клетки, оценки данных лабораторных и инструментальных исследований (оценка газового состава крови, микрофлоры дыхательных путей, определение форсированной жизненной емкости легких и силы кашля), проведении рентгенологического/компьютерно-томографического обследования органов грудной клетки [1].

При выявлении у пациентов со спинальной мышечной атрофией нарушений дыхательной системы необходимо назначение терапии, направленной на коррекцию респираторных нарушений. Такая терапия осуществляется посредством проведения как аппаратной респираторной поддержки (неинвазивная вентиляция легких с двухуровневым положительным давлением — BiPAP, или инвазивная вентиляция легких), так и механической санацией дыхательных путей с помощью так называемого откашливателя (инсуффлятора-эксусфлятора), а также электрического аспиратора или интра-

пульмональной перкуссионной вентиляции легких в сочетании с ручными техниками удаления легочного секрета (с помощью мешка Амбу), постурального дренажа и кинезиотерапии [1, 4, 6].

Целесообразность применения неинвазивной вентиляции легких с двухуровневым положительным давлением у пациентов со спинальной мышечной атрофией заключается в компенсации работы ослабленных дыхательных мышц путем поддержания достаточного дыхательного объема и минутной вентиляции и, таким образом, устранении имеющейся альвеолярной гиповентиляции. Применение неинвазивной вентиляции легких с двухуровневым положительным давлением направлено на коррекцию ночного и дневного газообмена, повышение эффективности сна и увеличение выживаемости [1, 4, 6]. Эффективность неинвазивной вентиляции легких с двухуровневым положительным давлением пациентам со спинальной мышечной атрофией оценивается по нормализации кислотно-основного состояния крови и устранению гиперкапнии [4].

Использование инсуффлятора-эксусфлятора позволяет компенсировать утраченную/недостаточную кашлевую функцию, а применение электрического аспиратора — эвакуировать легочный секрет, скапливающийся в бронхах. Мануальные и аппаратные техники откашливания особенно полезны у пациентов с ослабленным кашлем и при респираторных заболеваниях до назначения неинвазивной вентиляции легких [1, 4].

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких — это инновационный метод респираторной терапии, при котором маленькие объемы воздуха подаются пациенту с высокой частотой (так называемые «перкуссии») и управляемым относительно низким уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур (фазитрон). С помощью этого метода в газообмен вовлекаются плохо вентилируемые структуры легких, мобилизуется и эвакуируется легочный секрет, усиливается диффузия газов, улучшаются бронхиальный кровоток и микроциркуляция [5, 6].

Несмотря на перечисленные методы коррекции состояния респираторной системы, в отсутствие своевременно назначенного современного модифицирующего лечения спинальная мышечная атрофия ведет к неуклонному прогрессированию хронической дыхательной недостаточности, зависимости от постоянной неинвазивной или инвазивной вентиляции легких и ранним летальным исходам [2]. В настоящее время отсутствует стандартизированная схема обследования пациентов для оценки состояния респираторной системы. В 2021 г. опубликована статья L. Edel и соавт. [30], выполненная на базе Great Ormond Street Hospital (GOSH, Больница на Грейт-Ормонд-стрит) в Великобритании, в которой представлены результаты наблюдения за 20 пациентами со спинальной мышечной атрофией 1-го типа в период с января 2017 г.

по ноябрь 2018 г. с точки зрения оценки респираторной функции на фоне терапии нусинерсеном. В работе приводятся сведения о разработанной системе балльной оценки респираторных исходов у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа — шкале GSR (The Great Ormond Street Respiratory, Шкала Респираторного центра на Грейт-Ормонд-стрит; табл. 5) [30].

Оценка по шкале GSR колеблется от 1 до 28 баллов, при этом более низкие значения отражают лучшее состояние дыхательной системы. Каждая категория признаков, включенная в шкалу оценки респираторных исходов, оценивается по числовому значению, присвоенному вариантам ответов. Авторы сообщают об определенных ограничениях при составлении

Таблица 5. Балльная шкала оценки Респираторного центра на Грейт-Ормонд-стрит с интерпретацией баллов (шкала GSR) у детей со спинальной мышечной атрофией (СМА) 1-го типа
Table 5. The Great Ormond Street Respiratory score scale (GSR) (with interpretation of scores) for children with spinal muscular atrophy type 1

Балльная шкала оценки Респираторного центра на Грейт-Ормонд-стрит (шкала GSR)		
Параметр	Категория	Оценка, баллы
СМА 1-го типа	A	3
	B	2
	C	1
Физиотерапия	Зависимость от откашливателя	6
	Использование откашливателя по потребности/профилактически	3
	Иная физиотерапия	1
	Нет	0
Ингаляции через небулайзер	Хлорид натрия (0,9%, 3%, 7%)	1
	Нет	0
Возраст при начале использования откашливателя, мес	0–3	5
	3–6	4
	7–12	3
	13–24	2
	25 и более	1
	Не использует	0
Возраст инициации неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), мес	0–3	5
	3–6	4
	7–12	3
	13–24	2
	25 и более	1
	Не использует	0
Причина начала НИВЛ	Острая	2
	Избирательная	1
	Не использует	0
Использование НИВЛ	Более 16 ч/сут	6
	На ночной сон	3
	Во время острого заболевания	1
	Не использует	0
Интерпретация балльной шкалы оценки Респираторного центра на Грейт-Ормонд-стрит (GSR)		
Оценка, баллы	Респираторный статус	
1–9	Стабильный — нужна минимальная поддержка	
10–15	Стабильный — при использовании откашливателя	
16–22	Стабильный — при использовании откашливателя и НИВЛ	
23–28	Слабый резерв — высокий риск респираторных ухудшений с максимальной поддержкой	

Таблица 6. Критерии больницы на Грейт-Ормонд-стрит для начала неинвазивной вентиляции легких у детей со спинальной мышечной атрофией (СМА) 1-го типа

Table 6. Great Ormond Street Hospital criteria for initiating non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy type 1

Основные критерии	Дополнительные критерии
Инфекционное обострение (острое) Рецидивирующие респираторные инфекции Исходное увеличение работы дыхания/одышка Документированная дыхательная недостаточность — хроническая (как показывают исследования сна) или острая	Неудовлетворительная прибавка массы тела, несмотря на оптимизированное кормление Деформация грудной клетки
Результат оценки по критериям: начало неинвазивной вентиляции легких при наличии \geq одного основного критерия \pm дополнительного критерия.	
Примечание: одних только дополнительных критериев недостаточно для начала неинвазивной вентиляции легких	

шкалы, а именно: небольшой размер выборки; отсутствие других стандартизированных инструментов оценки дыхательной функции для сравнения или подтверждения оценки по шкале GSR; ограниченные данные по необработанной когорте нелеченых пациентов для надежного статистического сравнения с группой, получавшей лечение [30].

Оценка по шкале GSR позволяет отслеживать дыхательную функцию с использованием объективного инструмента, отражающего уровень респираторной помощи, необходимой пациентам со спинальной мышечной атрофией 1-го типа. Критерии начала использования неинвазивной вентиляции легких и инсuffлятора-экcуффлятора были разработаны в соответствии с общенациональным консенсусом Великобритании [30–32]. В табл. 6 приведены критерии для начала неинвазивной вентиляции легких. Сравнение показателей по шкале GSR разных когорт пациентов из разных учреждений возможно при условии соблюдения аналогичного протокола ведения в начале респираторной терапии, такой как неинвазивная вентиляция легких или применение инсuffлятора-экcуффлятора. Сами авторы признают, что существуют различия в данной практике в Соединенном Королевстве и за рубежом, что, однако, не обязательно препятствует использованию показателей GSR для отслеживания прогресса у пациентов в отдельных центрах. Кроме того, разнятся данные о необходимости проведения иных лечебных мероприятий, в том числе ингаляционной терапии изо/гипертоническим раствором хлорида натрия.

Ограничением исследования оказалась оценка по шкале GSR только пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го типа, а большая группа пациентов со спинальной мышечной атрофией 2–4-го типов остается вне поля зрения специалистов, что свидетельствует о необходимости проведения

дальнейшего исследования на более обширной группе пациентов в течение более продолжительного времени [30].

Заключение

В настоящее время истинная картина влияния патогенетической терапии на состояние респираторной системы у пациентов со спинальной мышечной атрофией весьма неопределенна. Это связано с недостаточностью исследований по оценке качества жизни, необходимости в респираторной и нутритивной поддержке. Кроме того, в проанализированных исследованиях отмечена неоднородность выбранных показателей исходов у пациентов со спинальной мышечной атрофией и длительности наблюдения. Отсутствуют стандартизированные критерии оценки функций организма у пациентов разного возраста, в том числе респираторной системы, что требует разработки стандартизированных инструментов оценки состояния респираторной системы у пациентов со спинальной мышечной атрофией всех типов и единых критериев для определения сроков начала и режима использования систем респираторной поддержки, включая неинвазивную вентиляцию легких, инсuffлятор-экcуффлятор (откашливатель), интрапульмональную перкуссионную вентиляцию, ручные методы удаления легочного секрета, направленные на поддержание/восстановление легочной функции. Сохраняется необходимость определить потребность в проведении иных лечебных мероприятий, в том числе ингаляционной терапии, разработать дифференцированные показания и режимы респираторной поддержки с учетом существенной вариабельности течения заболевания на фоне современной патогенетической терапии и доказательной оценки влияния различных видов терапии на функциональное состояние респираторной системы и качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Анисимова И.В., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Вольский Г.Б., Германенко О.Ю. и др. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Клинические рекомендации, 2023. [Anisimova I.V., Artemyeva S.B.,

Belousova E.D., Vlodavets D.V., Volsky G.B., Germanenko O.Yu. et al. Proximal spinal muscular atrophy 5q. Guidelines, 2023; 118. (in Russ.)]

2. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., Krossschell K., Arnold W.D., Rutkove S.B. et al. NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 82(6): 883–891. DOI: 10.1002/ana.25101
3. Cances C., Vlodavets D., Comi G.P., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Saito K. et al.; ANCHOVY Working Group. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 300. DOI: 10.1186/s13023-022-02455-x
4. Faouros B., Khirani S., Griffon L., Teng T., Lanzeray A., Amaddeo A. Non-invasive Ventilation in Children With Neuromuscular Disease. *Front Pediatr* 2020; 8: 482. DOI: 10.3389/fped.2020.00482.
5. Бабак С.Л. Неинвазивная вентиляция легких. Практическое руководство по респираторной медицине. М.: ГК «ТРИММ», 2020; 335 с. [Babak S.L. Noninvasive ventilation. A practical guide to respiratory medicine. M.: TRIMM Group of Companies, 2020; 335. (in Russ.)]
6. Халл Д., Аниаправан Р., Чан Э., Четвин М., Фортон Д., Галлахер Д. и др. Руководство по респираторной поддержке детей с нервно-мышечными заболеваниями, 2015. [Hull D., Aniapravan R., Chan E., Chetwin M., Forton D., Gallagher D. et al. Guide to Respiratory Support for Children with Neuromuscular Diseases, 2015; 207. (in Russ.)]
7. Darras B.T., Monani U.R., De Vivo D.C. Genetic Disorders Affecting the Motor Neuron. *Swaيمان's Pediatr Neurol* 2017; 6: 1057–1064. DOI: 10.1016/b978-0-323-37101-8.00139-9
8. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., Darras B.T., Chung W.K., Sproule D.M. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 1 and implications for clinical trials. *Neurology* 2014; 83(9): 810–817. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741
9. De Sanctis R., Coratti G., Pasternak A., Montes J., Pane M., Mazzone E.S. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; 26(11): 754–759. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002
10. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 82: 883–891. DOI: 10.1002/ana.25101
11. Annoussamy M., Seferian A.M., Daron A., Pèrèon Y., Cances C., Vuillerot C. et al.; NatHis-SMA study group. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(2): 359–373. DOI: 10.1002/acn3.51281
12. Артемьева С.Б., Кузенкова Л.М., Ильина Е.С., Курсакова Ю.А., Колпакчи Л.М., Сапего Е.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. *Нервно-мышечные болезни* 2020; 10 (3); 35–41. [Artemyeva S.B., Kuzenkova L.M., Ilyina E.S., Kursakova Yu.A., Kolpakchi L.M., Sapego E.Yu. et al. Efficacy and safety of nusinersen under the Expanded Access Program in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni* 2020; 10 (3); 35–41. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41; EDN OUHJUQ.
13. Бофанова Н.С., Елисеева А.Р., Ончина В.С. Современные принципы терапии пациентов со спинальными мышечными атрофиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2023; 123(3): 34–40. [Bofanova N.S., Eliseeva A.R., Onchina V.S. Current principles of therapy for patients with spinal muscular atrophies. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2023; 123(3): 34–40. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202312303134; EDN EILCJO.
14. Влодавец Д.В. Рисдиплам при лечении спинальной мышечной атрофии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2024; 124(2): 45–57. [Vlodavets D.V. Risdiplam in the treatment of spinal muscular atrophy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2024; 124(2); 45–57. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202412402145; EDN AITHVQ.
15. Paul G.R., Gushue C., Kotha K., Shell R. The respiratory impact of novel therapies for spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2020; 56(4): 721–728. DOI: 10.1002/ppul.25135
16. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., Connolly A.M., Kuntz N.L., Kirschner J. et al.; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723–1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.
17. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., Connolly A.M., Crawford T.O., Darras B.T. et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(4): 284–293. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6
18. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G., Masson R., Boespflug-Tanguy O., Bruno C. et al.; STRIVE-EU study group. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(10): 832–841. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9
19. Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K., Xiong H., Zanoteli E. et al. Risdiplam-treated infants with Type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med* 2021; 385(5): 427–435. DOI: 10.1056/NEJMoa2102047
20. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., Day J.W., Campbell C., Connolly A.M. et al.; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625–635. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504
21. Oskoui M., Day J.W., Deconinck N., Mazzone E.S., Nascimento A., Saito K. et al.; SUNFISH Working Group. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol* 2023; 270(5): 2531–2546. DOI: 10.1007/s00415-023-11560-1
22. Finkel R.S., Darras B.T., Mendell J.R., Day J.W., Kuntz N.L., Connolly A.M. et al. Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec for Sitting, Nonambulatory Patients with Spinal Muscular Atrophy: Phase I Ascending-Dose Study (STRONG). *J Neuromuscul Dis* 2023; 10(3): 389–404. DOI: 10.3233/JND-221560
23. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., Hwu W.L., Crawford T.O., Finkel R.S. et al.; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(11): 842–856. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007
24. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022; 28(7): 1381–1389. DOI: 10.1038/s41591-022-01866-4
25. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022; 28(7): 1390–1397. DOI: 10.1038/s41591-022-01867-3
26. RAINBOWFISH Results Highlight Risdiplam as Effective Treatment for Presymptomatic SMA. <https://www.ajmc.com/view/rainbowfish-results-highlight-risdiplam-as-effective-treatment-for-presymptomatic-sma> / Ссылка активна на 25.06.2024.
27. Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: *GeneReviews®* [Internet]. Editors M.P. Adam,

- G.M. Mirzaa, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K.W. Gripp et al., Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
28. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J. et al.; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
 29. Lemoine T.J., Swoboda K.J., Bratton S.L., Holubkov R., Munderoff M., Srivastava R. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(3): e161–5. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182388ad1
 30. Edel L., Grime C., Robinson V., Manzur A., Abel F., Munot P. et al. A new respiratory scoring system for evaluation of respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy type1 (SMA1) on SMN enhancing drugs. *Neuromusc Dis* 2021; 31(4): 300–309. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.01.008
 31. Chatwin M., Toussaint M., Gonçalves M.R., Sheers N., Melles U., Gonzales-Bermejo J. et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respir Med* 2018; 136: 98–110. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.012
 32. Hull J., Anipravan R., Chan E., Chatwin M., Forton J., Gallagher J. et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012; 67 Suppl 1: i1–40. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2012–201964

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

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.

Значимость Т-рецепторных и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец как молекулярных маркеров в оценке состояния новорожденных различного гестационного возраста

Е.Н. Волкова¹, Л.И. Ипполитова²

¹БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия;

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Significance of T-receptor and kappa-deletion recombination excision rings as molecular markers in the assessment of newborns of different gestational ages

E.N. Volkova¹, L.I. Ippolitova²

¹Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia;

²Voronezh Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

Существует большое количество исследований у новорожденных, рожденных раньше срока, у которых отмечено снижение уровня Т-рецепторных и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец (TREC и KREC), что свидетельствует о нарушении функционирования Т- и/или В-клеточного звеньев иммунитета. Остаются актуальными исследования, направленные на углубленное изучение причинно-значимых факторов, приведших к снижению оцениваемых показателей. Цель исследования. Определить влияние соматометрических параметров и пренатальных факторов на уровень TREC и KREC у новорожденных, а также оценить динамику этих показателей в зависимости от гестационного возраста. Материалы и методы. В исследование включены 203 новорожденных в гестационном возрасте от 22 до 41 нед. Образцы крови брали в рамках проведения неонатального скрининга. Методом ПЦР выделяли TREC и KREC из пятен сухой крови, нанесенных на карты Гатри. Оцениваемые показатели проанализированы в зависимости от срока гестации, соматометрических данных и пренатальных факторов (способ родоразрешения, число плодов в беременности). Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.4.

Результаты. Установлено, что при увеличении гестационного возраста на 1 нед повышается уровень KREC на $44,610 \cdot 10^5$ в 1 мкл ($r_{xy}=0,271$; $p<0,001$), уровень TREC — на $27,274 \cdot 10^5$ в 1 мкл ($r_{xy}=0,264$; $p=0,002$). По данным линейного регрессионного анализа выявлены прямые слабые связи между уровнями TREC и KREC и антропометрическими данными. У детей из многоплодных беременностей уровни TREC были достоверно выше, чем у новорожденных из одноплодных беременностей ($p<0,001$). Заключение. Иммунная система недоношенных новорожденных способна вырабатывать адекватное количество TREC и KREC. В период с 22-й по 28-ю неделю происходит наиболее интенсивное увеличение оцениваемых показателей, после чего их уровень относительно стабилизируется. Поскольку у недоношенных новорожденных отмечается тенденция к снижению уровня TREC и KREC, чрезвычайно важна комплексная оценка динамики этих показателей в зависимости от значимых пренатальных и соматометрических данных.

Ключевые слова: новорожденные, Т-рецепторное эксцизионное кольцо, каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо, неонатальный скрининг, недоношенность.

Для цитирования: Волкова Е.Н., Ипполитова Л.И. Значимость Т-рецепторных и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец как молекулярных маркеров в оценке состояния новорожденных различного гестационного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 31–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-31-36

Currently, there is a large number of studies indicating that preterm infants have reduced levels of T-receptor and kappa-deletion recombination excision rings (TREC and KREC) as indicators of impaired T- and/or B-cell immunity. Studies aimed at in-depth study of the causative factors that led to the decrease in the estimated indicators remain relevant.

Purpose. Determination of the influence of somatometric parameters and prenatal factors on the level of TREC and KREC in newborns, as well as evaluation of the dynamics of these indicators from gestational age.

Material and methods. The study included 203 neonates with gestational ages ranging from 22 to 41 weeks. TREC and KREC were isolated by PCR from dried blood spots on Guthrie cards. Blood sampling was performed as part of neonatal screening. The estimated parameters were analyzed according to gestational age, somatometric data and prenatal factors (mode of delivery, number of fetuses in pregnancy). Statistical analysis was performed using the StatTech v. 4.1.4 software.

Results. It was found that the increase in gestational age by 1 week increases the KREC level by $44.610 \cdot 10^5$ ($r_{xy}=0.271$, $p<0.001$), TREC level by $27.274 \cdot 10^5$ ($r_{xy}=0.264$, $p=0.002$). Linear regression analysis showed weak direct relationships between TREC and KREC levels and anthropometric data. Children from multiple pregnancies had significantly higher TREC values than infants from singleton pregnancies ($p<0.001$).

Conclusion. The immune system of premature newborns is capable of producing adequate amounts of TREC and KREC. Between 22 and 28 weeks of age, the most intense increase in the assessed indicators occurs, after which their levels relatively stabilize. Since TREC and KREC levels tend to decrease in preterm newborns, a comprehensive evaluation of the dynamics of these indicators depending on significant prenatal and somatometric data is extremely important.

Key words: T-cell receptor excision circle, kappa-deleting recombination excision circle, neonatal screening, prematurity.

For citation: Volkova E.N., Ippolitova L.I. Significance of T-receptor and kappa-deletion recombination excision rings as molecular markers in the assessment of newborns of different gestational ages. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(4): 31–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-31-36

В настоящее время оценка уровня Т-рецепторных (TREC, T-cell receptor excision circle) и каппа-делеционных (KREC, kappa-deleting recombination excision circles) рекомбинационных эксцизионных колец, т.е. кольцевых молекул ДНК, образующихся в ходе дифференцировки рецепторов Т- и В-лимфоцитов, определяемых в рамках расширенного неонатального скрининга, используется для выявления группы заболеваний (врожденных ошибок иммунитета), связанных с первичным нарушением в функционировании Т- и/или В-клеточного звена иммунитета [1]. Выявление новорожденных из группы риска развития иммунозависимых заболеваний — важная и социально значимая проблема современного здравоохранения, так как их своевременная диагностика и раннее лечение поможет значительно снизить смертность и заболеваемость у детей данной группы. Относительная доступность, высокая чувствительность и специфичность указанных тестов делает их важной и экономически эффективной мерой общественного здравоохранения [2, 3].

TREC-тест выявляет младенцев с низким количеством циркулирующих Т-лимфоцитов [4]. Любой причинно-значимый фактор, нарушающий развитие Т-клеток, блокирует их созревание в тимусе и/или способствует активации процессов, направленных на их ускоренное апоптотическое разрушение [1, 5]. TREC-тест позволяет выявить не только заболевания из группы врожденных ошибок иммунитета, но и вторичные обратимые состояния, сопровождающиеся низким содержанием Т-лимфоцитов, например при врожденных пороках сердца или при патологиях, приводящих ко вторичной потере циркулирующих нативных Т-лимфоцитов [6, 7]. Круги рекомбинации с удалением каппа-цепей (KREC) служат биомаркерами зрелых В-клеток [8]. KREC-тестирование пятен крови новорожденных потенциально полезно для выявления детей с дефектами раннего созревания В-клеток [5, 9].

В настоящее время существует большое количество исследований, отмечающих, что у новорожденных, рожденных раньше срока, наблюдаются сниженные уровни TREC и KREC [10, 11]. Остаются актуальными исследования, направленные на углубленное изучение причинно-значимых факторов, приводящих к снижению оцениваемых показателей, так как непонятно, связана ли гипопункция Т- и В-лимфоцитов у детей

данной когорты исключительно с состоянием недоношенности и гестационной незрелости или у новорожденных, рожденных раньше срока, сниженные исковые значения связаны с врожденными дефектами в работе иммунной системы [12, 13].

Цель исследования: определить влияния соматометрических параметров и пренатальных факторов на уровень TREC и KREC у новорожденных, а также оценить динамику этих показателей в зависимости от гестационного возраста.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 203 новорожденных в гестационном возрасте от 22 до 41 нед, родившихся на базе перинатального центра БУЗ ВО ВОКБ №1 г. Воронежа и получавших дальнейшее лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии №5. У каждого законного представителя новорожденного ребенка было взято информированное добровольное согласие на обработку данных и использование их в научных целях. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ г. Воронежа.

Методом ПЦР в режиме реального времени набором реагентов «ИММУНО-БИТ МУЛЬТИ» осуществляли выделение из пятен сухой крови, нанесенных на карты Гатри, TREC и KREC. Образцы крови брали в рамках неонатального скрининга. Исследование проводили на базе лаборатории БУЗ ВО ВОКБ №1 г. Воронежа. Полученные данные сопоставляли со сроком гестации, соматометрическими данными (пол, масса тела, окружность головы и грудной клетки), пренатальными факторами (способ родоразрешения, число плодов в беременности). Из исследования были исключены 74 новорожденных с критическими уровнями TREC и KREC (менее $100 \cdot 10^5$ в 1 мкл) и дети, находящиеся в «серой зоне» (TREC от 100 до $450 \cdot 10^5$ в 1 мкл; KREC от 100 до $250 \cdot 10^5$ в 1 мкл).

Для удобства оценки имеющихся данных и большей наглядности получаемых результатов все участвующие в исследовании новорожденные были разделены на 5 групп с учетом классификации степени недоношенности Всемирной организации здравоохранения: 1-я группа — экстремально недоношенные новорожденные (срок гестации 22–27^{6/7} нед; $n=22$), 2-я группа — глубоко недоношенные новорожденные (срок гестации 28–31^{6/7} нед; $n=44$), 3-я группа — умеренно недоношенные новорожденные (срок гестации 32–33^{6/7} нед; $n=26$), 4-я группа — поздние недоношенные новорожденные (срок гестации 34–36^{6/7} нед; $n=21$), 5-я группа — доношенные новорожденные (срок гестации 37–41 нед; $n=16$).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.4 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Для определения нормальности распределения оцениваемых количественных показателей использовали критерии Шапиро–Уилка

© Волкова Е.Н., Ипполитова Л.И., 2024

Адрес для корреспонденции: Волкова Елена Николаевна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии №5 Воронежской областной клинической больницы №1, ORCID: 0000-0001-8979-3454

394066 Воронеж, Московский пр-т, д. 151 Б

Ипполитова Людмила Ивановна — д.м.н., зав. кафедрой неонатологии и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко; гл. внештатный неонатолог Воронежской области, ORCID: 0000-0001-7076-0484

394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

(до 50 исследований) и Колмогорова–Уилка (более 50 исследований). Исследуемые подгруппы между собой сравнивали при помощи критерия *U* Манна–Уитни (до 2 подгрупп) или критерия Краскала–Уоллиса (3 подгруппы и более), апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Теснота корреляции и ее направление между оцениваемыми показателями определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Если прогнозировалось выявление определенных исходов, использовали метод анализа ROC-кривых. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные описаны в абсолютных значениях и процентных долях; при ненормальном распределении количественных показателей в оцениваемых подгруппах описание осуществляли с использованием медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [*Q1*; *Q3*]; при нормальном распределении — с применением среднего арифметического значения (*M*) и сигмальных отклонений ($\pm SD$).

Результаты и их обсуждение

Основным методом родоразрешения у исследуемых было кесарево сечение (71,3% случаев; $n=92$), в 37 случаях (28,7%) произошли вагинальные роды. По половому признаку дети распределялись практически поровну — 50,4% ($n=65$) мальчиков, 49,6%

($n=64$) девочек. Только 22 новорожденных были из многоплодных беременностей, остальные 107 — от одноплодных.

При оценке уровня TREC и KREC в зависимости от срока гестации отмечено, что с увеличением гестационного возраста происходит статистически значимое увеличение уровней TREC и KREC (табл. 1). Самые низкие значения наблюдаются у рожденных на 22–27 $\frac{6}{7}$ неделе. С 28-й недели оцениваемые показатели выходят на своего рода плато, согласно которому резких колебаний в медианных значениях не наблюдается.

Данные корреляционного анализа также подтвердили наличие статистически значимой связи между уровнями TREC/KREC и сроком гестации (рис. 1). Установлено, что при увеличении гестационного возраста на 1 нед уровень KREC повышается на $44,610 \cdot 10^5$ в 1 мкл ($r_{xy}=0,271$; $p < 0,001$), уровень TREC — на $27,274 \cdot 10^5$ в 1 мкл ($r_{xy}=0,264$; $p=0,002$).

Ввиду наличия прямых статистически значимых связей между гестационным возрастом и значениями KREC/TREC мы изучили связь между антропометрическими данными (рост, масса тела, окружность головы, окружность грудной клетки) и уровнями TREC/KREC (табл. 2). По данным линейного регрессионного анализа отмечены статистически значимые прямые слабые связи. Наличие

Таблица 1. Уровни TREC/KREC в зависимости от срока гестации

Table 1. Levels of TREC/KREC depending on gestation period

Показатель, $\cdot 10^5$ в 1 мкл (<i>Me</i> [<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>])	Срок гестации				
	экстремально недоношенные (1-я группа)	глубоко- недоношенные (2-я группа)	умеренно недоношенные (3-я группа)	поздние недоношенные (4-я группа)	доношенные новорожденные (5-я группа)
Результат TREC	678,50 [577,75; 918,25]	1167,00 [893,00; 1328,75]	1143,50 [660,00; 1483,00]	1146,00 [841,00; 1411,00]	1122,50 [706,50; 1604,50]
			$p_{2-1}=0,002$ $p_{4-1}=0,005$ $p_{5-1}=0,015$		
Результат KREC	673,00 [434,75; 867,00]	1048,00 [705,00; 1490,00]	1163,00 [685,50; 2033,5]	1013,00 [671,00; 2176,00]	995,50 [482,25; 2351,50]
			$p_{2-1}=0,018$ $p_{3-1}=0,009$ $p_{4-1}=0,003$ $p_{5-1}=0,049$		

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня KREC/TREC и антропометрических показателей

Table 2. The results of the correlation analysis of the relationship between the KREC/TREC result and anthropometric indicators

Показатель	Характеристика корреляции					
	r_{xy}		теснота связи по шкале Чеддока		p	
	KREC	TREC	KREC	TREC	KREC	TREC
Масса тела	$r_{xy}=0,208$	$r_{xy}=0,214$	Слабая	Слабая	$p=0,006$	$p=0,015$
Рост	$r_{xy}=0,256$	$r_{xy}=0,225$	Слабая	Слабая	$p < 0,001$	$p=0,010$
Окружность головы	$r_{xy}=0,181$	$r_{xy}=0,307$	Слабая	Умеренная	$p=0,018$	$p < 0,001$
Окружность грудной клетки	$r_{xy}=0,177$	$r_{xy}=0,258$	Слабая	Слабая	$p=0,021$	$p=0,003$

Таблица 3. Зависимость уровней KREC/TREC от пренатальных факторов
Table 3. Dependence of KREC/TREC levels on prenatal factors

Показатель, копий на 10 ⁵ в 1 мкл (Me [Q1; Q3])	Вагинальные роды	Кесарево сечение	Мужской пол	Женский пол	Многоплодная беременность	Одноплодная беременность
KREC	938,00 [6578,00; 1430,00]	909,00 [635,00; 1646,00]	1000,00 [600,50; 1624,5]	871,00 [643,75; 1465,25]	971,50 [701,00; 1346,00]	912,00 [597,75; 1594,75]
	$p=0,803$		$p=0,790$		$p=0,717$	
TREC	921,00 [659,00; 1376,00]	1080,00 [693,00; 1349,75]	1113,00 [659,00; 1398,00]	947,00 [711,75; 1339,50]	1408,50 [1207,75; 1527,50]	928,00 [656,50; 1235,50]
	$p=0,599$		$p=0,934$		$p<0,001^*$	

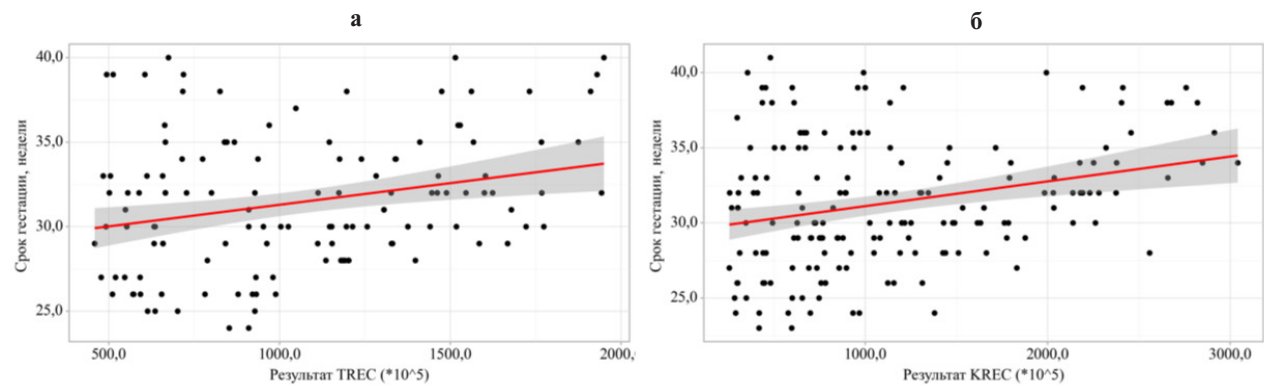


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость результата TREC (а) и KREC (б) от срока гестации. На рис. 1–3 красная линия — линия регрессии; черные точки — наблюдения.
Fig. 1. Regression function graph characterizing the dependence of the result of KREC (a) and KREC (b) on the gestation period. In Fig. 1–3, the “red line” is the regression line and the “black dots” are observations.

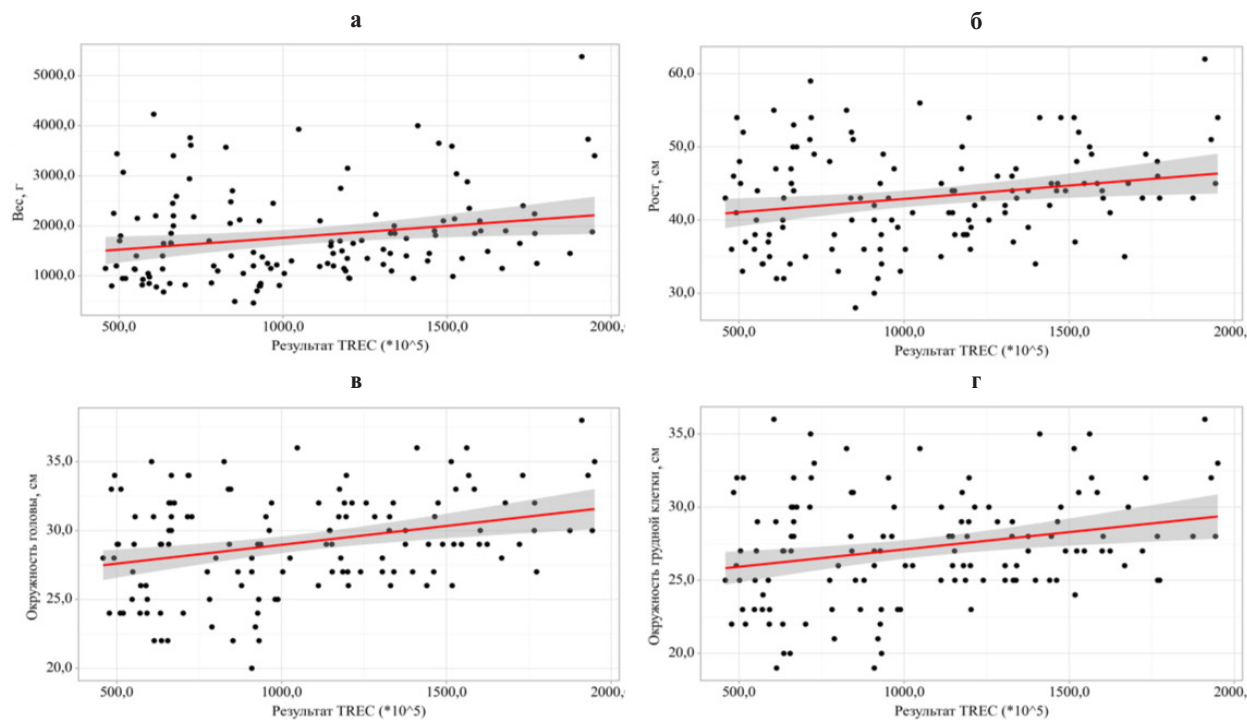


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость значений TREC от массы тела (а), роста (б), окружности головы (в), окружности грудной клетки (г).
Fig. 2. Regression function graph characterizing the dependence of TREC values on weight (a), height (б), head circumference (в), chest circumference (г).

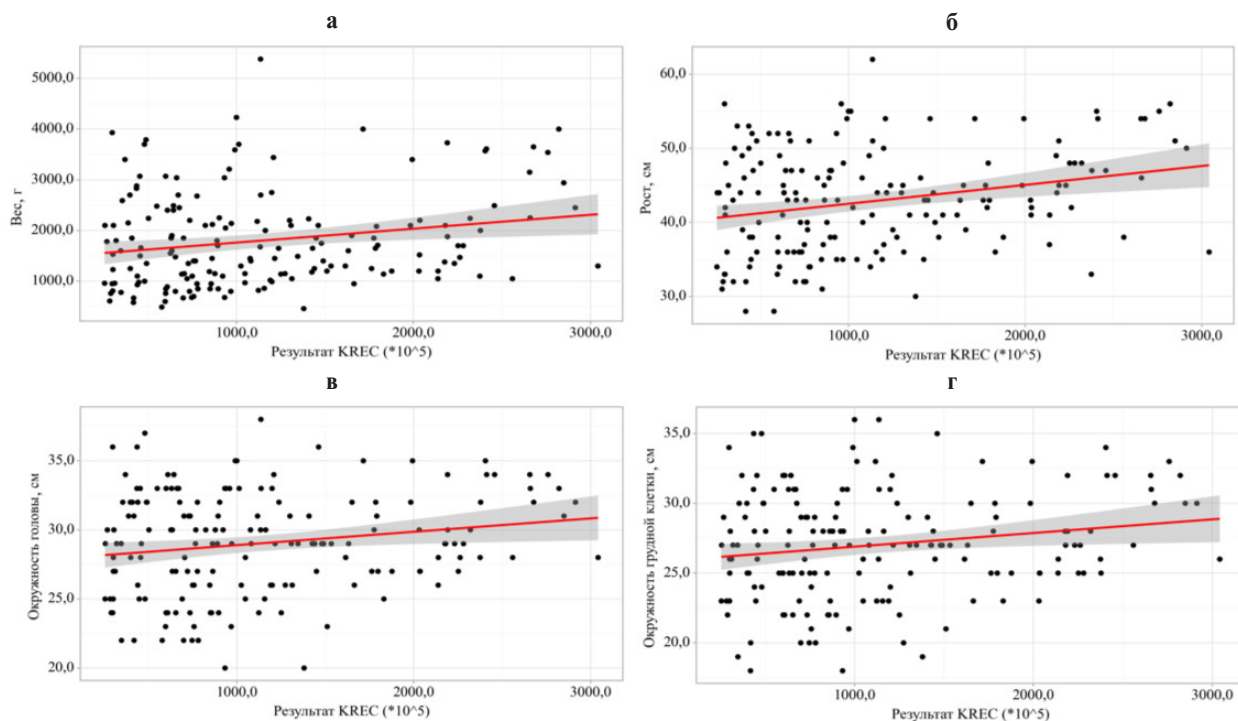


Рис. 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость значений KREC от веса (а), роста (б), окружности головы (в), окружности грудной клетки (г).

Fig. 3. Regression function graph characterizing the dependence of CREC values on weight (а), height (б), head circumference (в), chest circumference (г).

полученных взаимосвязей можно объяснить тем, что с увеличением гестационного возраста увеличивается общая масса тела, а соответственно, отмечается прирост основных клеточных структур по всем органам и системам организма, в том числе связанным с организацией работы иммунной системы. Графики регрессионных функций, характеризующие зависимость антропометрических данных от результата TREC/KREC, представлены на рис. 2 и 3.

Нами не отмечено статистически значимых различий между уровнями TREC/KREC и способом родоразрешения, а также статистически значимых связей между TREC/KREC и полом. У детей из многоплодных беременностей значения TREC были достоверно выше, чем у новорожденных от одноплодных беременностей (табл. 3).

Выводы

1. С увеличением срока гестации происходит статистически значимое повышение уровня TREC

и KREC, наименьшие показатели наблюдаются у недоношенных с экстремально низкой массой тела.

2. Иммунная система недоношенных новорожденных способна генерировать адекватное количество TREC и KREC. В период с 22-й по 28-ю неделю происходит наиболее интенсивный прирост оцениваемых показателей, после чего их уровень относительно стабилизируется.

3. Выявлены статистически значимые прямые слабые связи между уровнями TREC/KREC и антропометрическими данными (окружность головы, окружность грудной клетки, рост, масса тела).

4. У новорожденных из многоплодных беременностей показатели TREC достоверно выше, чем у детей, рожденных от одноплодных беременностей.

Выражение признательности. Коллективу отделения реанимации и интенсивной терапии №5 и коллективу медико-генетической консультации и клинико-диагностической лаборатории БУЗ ВО ВОКБ №1 г. Воронежа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Marinova M., Georgyeva A., Yordanova V., Ivanov N., Atanasova V., Naumova E. et al. Implementation of TREC/KREC detection protocol for newborn SCID screening in Bulgaria: a pilot study. Cent Eur J Immunol 2022; 47(4): 339–349. DOI: 10.5114/ceji.2022.124396
2. Cheremokhin D., Shinwari K., Deryabina S., Bolkov M., Tuzankina I., Kudlay D. Analysis of the TREC and KREC

Levels in the Dried Blood Spots of Healthy Newborns with Different Gestational Ages and Weights. Acta Naturae 2022; 14(1): 101–108. DOI:10.32607/actanaturae.11501

3. Currier R., Puck J. SCID newborn screening: What we've learned Allergy. Clin Immunol 2021; 147(2): 417–426. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.020

4. Korsunskiy I., Blyuss O., Gordukova M., Davydova N., Zaikin A., Zinovieva N. *et al.* Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis. *Front Immunol* 2020; 11: 320. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00320
5. Dasouki M., Jabr A., Aldakheel G., Elbadaoui F., Alazami A., Al-Saud B. *Et al.* TREC and KREC profiling as a representative of thymus and bone marrow output in patients with various inborn errors of immunity. *Clin Exp Immunol* 2020; 202(1): 60–71. DOI: 10.1111/cei.13484
6. Remaschi G., Ricci S., Cortimiglia M., De Vitis E., Iannuzzi L., Boni L. *et al.* TREC and KREC in very preterm infants: reference values and effects of maternal and neonatal factors. *J Matern Fetal Neonatal* 2021; 34(23): 3946–3951. DOI: 10.1080/14767058.2019.1702951
7. Mauracher A., Pagliarulo F., Faes L., Vavassori S., Gingör I., Bachmann L. *et al.* Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(5): 1457–1460. DOI: 0.1016/j.jaip.2017.02.009
8. Currier R., Puck J. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(2): 417–426. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.020
9. Dasouki M., Jabr A., Aldakheel G., Elbadaoui F., Alazami A., Al-Saud B. *et al.* TREC and KREC profiling as a representative of thymus and bone marrow output in patients with various inborn errors of immunity. *Clin Exp Immunol* 2020; 202(1): 60–71. DOI: 10.1111/cei.13484
10. Mauracher A., Pagliarulo F., Faes L., Vavassori S., Gingör I., Bachmann L. *et al.* Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(5): 1457–1460. DOI: 0.1016/j.jaip.2017.02.009
11. Kutlug S., Alpaslan M., Hancioglu G., Okan S., Yesilirmak D., Bulut H. *et al.* Multiplex PCR-Based Newborn Screening for Severe T and B-Cell Lymphopenia: The first Pilot Study in Turkey. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2021; 55(4): 551–559. DOI: 10.14744/SEMB.2020.09623
12. Gul K., Strand J., Pettersen R., Brun H., Abrahamsen T. T-cell Receptor Excision Circles in Newborns with Heart Defects. *Pediatr Cardiol* 2020; 41(4): 809–815. DOI: 10.1007/s00246-020-02317-y
13. Morton S., Schnur M., Kerper R., Young V., O'Connell A. Premature Infants Have Normal Maturation of the T Cell Receptor Repertoire at Term. *Front Immunol* 2022; 30:13:854414. DOI: 10.3389/fimmu.2022.854414

Поступила: 29.05.2024

Received on: 2024.05.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Полиморфизм генов антиоксидантной защиты как предиктор неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей

О.А. Савченко, Е.Б. Павлинова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Polymorphism of antioxidant defense genes as a predictor of unfavorable neurological outcomes in preterm children

О.А. Savchenko, E.B. Pavlinova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

В настоящее время оксидативный стресс рассматривается как один из важнейших факторов в развитии многих патологических процессов, протекающих у новорожденного.

Цель исследования. Установить взаимосвязь полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты (глутамилцистеинлигазу, манганин-супероксиддисмутазу) с неблагоприятными неврологическими исходами у недоношенных детей в различные возрастные периоды.

Материалы и методы. В проспективное когортное сплошное исследование включен 151 недоношенный ребенок с гестационным возрастом 26–32 нед и массой тела 590–1990 г. У детей брали образцы пуповинной крови для определения аллельных полиморфизмов 4 генетических маркеров: гена *SOD2* rs4880 (с.47C>T, p.Ala16Val), гена *SOD2* rs1141718 (с.58T>C, p.Thr58Ile), гена *SOD2* rs11575993 (с.60C>T, p.Leu58Phe), гена *GCLC* rs17883901 (с.–129 C>T). Детей по группам распределяли на основании оценки неврологических исходов в следующих контрольных точках: 1-я контрольная точка — момент выписки из стационара, 2-я контрольная точка — скорректированный возраст 1 год жизни, 3-я контрольная точка — 4 года жизни.

Результаты. Установлено увеличение когорты детей с неблагоприятными неврологическими исходами с 36,4% на момент выписки из стационара до 70% к четырехлетнему возрасту. Дети, пополнившие когорту с неблагоприятными неврологическими исходами, в 1 год скорректированного возраста были носителями варианта 47C>T (rs4880) в гене митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*), а к 4 годам жизни — гетерозиготного варианта —129 C>T (rs17883901) гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы (*GCLC*) и варианта rs4880 митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*). У детей с благоприятным неврологическим исходом в 1 год скорректированного возраста чаще диагностирован гомозиготные варианты 47 C>C (rs4880) и 60 C>C (rs11575993) гена *SOD2*, а в возрасте 4 года жизни — гомозиготные варианты 129 C>C (rs17883901) гена *GCLC* и 47 T>T (rs4880) гена *SOD2*.

Заключение. Изучение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов позволит установить группу риска детей, подверженных свободнорадикальному повреждению центральной нервной системы, и начать нейропротективную терапию с включением антиоксидантных методов лечения.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, генетический полиморфизм генов антиоксидантной системы, неврологический исход.

Для цитирования: Савченко О.А., Павлинова Е.Б. Полиморфизм генов антиоксидантной защиты как предиктор неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(4): 37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-37-44

Currently, oxidative stress is considered as one of the most important factors in the pathogenesis of many pathological processes occurring in the newborn baby.

Purpose. To establish the relationship of the polymorphism of genes, encoding antioxidant enzymes (glutamyl cysteine ligase, manganese superoxide dismutase) with unfavorable neurological outcomes in preterm children at various age periods.

Material and methods. A prospective cohort continuous study included 151 preterm children, with a gestational age of 26–32 weeks and body weight of 590–1990 grams. Cord blood was sampled in children to determine allelic polymorphisms of 4 genetic markers: the *SOD2* gene rs4880 (c.47C>T, p.Ala16Val), the *SOD2* gene rs1141718 (c.58T>C, p.Thr58Ile), the *SOD2* gene rs11575993 (c.60C>T, p.Leu58Phe), *GCLC* gene rs17883901 (c.–129 C>T). The division of children into groups was carried out based on the assessment of neurological outcomes at the following control points: 1 control point — at the time of discharge from hospital, 2 control point — corrected age of 1 year of life, 3 control point — 4 years of life.

Results. The cohort of children with unfavorable neurological outcomes was found to increase from 36.4% at the time of hospital discharge to 70% by the age of 4 years. Children who joined the cohort of children with unfavorable neurological outcomes at corrected age of 1 year of life were carriers of 47 CT of the gene of the mitochondrial superoxide dismutase (*SOD2*) rs4880, and those, attached by 4 years of age, were carriers of heterozygous 129 CT genotype of the gene of the catalytic subunit of glutamate cysteine ligase (*GCLC*) rs17883901 and 47 CT mitochondrial superoxide dismutase (*SOD2*) rs4880. Children with a favorable neurological outcome at corrected age of 1 year of life were more often diagnosed with homozygous 47 CC genotype of *SOD2* rs4880 and 60 CC *SOD2* rs11575993, and at the age of 4 years of life — with homozygous 129 CC genotype of *GCLC* rs17883901 gene and 47 TT *SOD2* rs4880.

Conclusion. The study of single nucleotide exchange in the antioxidant enzyme genes will establish the risk group of children exposed to free-radical injuries of CNS and begin neuroprotective therapy with the inclusion of antioxidant treatment.

Key words: premature newborn, genetic polymorphism of antioxidant system genes, neurological outcome.

For citation: Savchenko O.A., Pavlinova E.B. Polymorphism of antioxidant defense genes as a predictor of unfavorable neurological outcomes in preterm children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(4): 37–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-37-44

Заболевания неонатального периода по этиологии и патогенезу принадлежат к когорте «кислородно-радикальных болезней» [1]. В группе особого риска находятся преждевременно рожденные дети. Незрелость антиоксидантной системы плода, рождение на фоне эндогенного дефицита антиоксидантов, «окислительный взрыв» при рождении и высокий уровень свободных радикалов в раннем неонатальном периоде приводят к повреждению организма на клеточном уровне [2].

Особую тревогу вызывает повреждение центральной нервной системы (ЦНС). Поражение головного мозга у недоношенных детей имеет многофакторный патогенез, в котором особое место занимает свободнорадикальный механизм. Возникающее на фоне гиперпродукции активных форм кислорода нейровоспаление через апоптоз клеток приводит к повреждению пре- и олигодендроцитов, находящихся в стадии ранней дифференцировки [3–5].

Интенсивное развитие биомедицинских исследований в области геномики, молекулярных основ патогенеза заболеваний привело к изучению однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов [3]. Это позволит установить группу риска детей, подверженных свободнорадикальному повреждению ЦНС, спрогнозировать неврологические исходы у детей данной категории и начать ранние превентивные терапевтические мероприятия.

Цель исследования: установить взаимосвязь полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты (глутамилцистеинлигазу, манганинсупероксиддисмутазу) с неблагоприятными неврологическими исходами у недоношенных детей в различные возрастные периоды.

Характеристика детей и методы исследования

В проспективное когортное сплошное исследование включен 151 недоношенный новорожденный ребенок. Дети родились и получали лечение в Городском клиническом перинатальном центре г. Омска. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол №118 от 12.03.2020).

Критерии включения в исследование: недоношенность новорожденного с гестационным возрастом 26–32 нед и массой тела при рождении 590–1990 г.

Критерии исключения: недоношенность в сочетании с врожденными пороками сердца (кроме откры-

того артериального протока и открытого овального окна), врожденными пороками развития головного мозга по данным методов нейровизуализации, генетические заболевания.

Согласно дизайну исследования распределение по группам проводили на основании оценки неврологических исходов у детей, рожденных недоношенными, в контрольных точках исследования: момент выписки из стационара — 1-я контрольная точка, 1 год скорректированного возраста — 2-я контрольная точка, возраст 4 года жизни — 3-я контрольная точка (см. рисунок).

У всех новорожденных брали образцы пуповинной крови для идентификации точечных мутаций методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции с использованием комплекса реагентов SNP-экспресс («Литех», Москва). У новорожденных определяли аллельный полиморфизм 4 генетических маркеров:

- полиморфизм T58C гена *SOD2*, в котором тимин в позиции 58 (3-й экзон) замещен на цитозин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцина на треонин в синтезируемом ферменте и способствует снижению его активности [4];
- полиморфизм C60T гена *SOD2*, в котором цитозин в позиции 60 (3-й экзон) замещен на тимин, что приводит к замене аминокислоты лейцина на фенилаланин и изменению уровня фермента [4];
- полиморфизм C47T гена *SOD2* с заменой цитозина на тимин в позиции 47 (2-й экзон); в результате в транслируемом белке аланин замещается валином, что приводит к накоплению супероксида в матриксе и большей выраженности окислительных повреждений митохондриальной ДНК [5];
- полиморфизм C129T гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы *GCLC* (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit), который заключается в точечной замене в позиции 129 цитозина на тимин [6].

Статистическая обработка полученной информации включала формирование базы данных с учетом клинической, лабораторной и морфофункциональной характеристик групп с использованием программы Microsoft Office Excel-2003 для работы с электронными таблицами. Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Statistica v. 6.1. Проверку статистических гипотез проводили путем выявления различий в сравниваемых группах с применением теста Вальда–Вольфовица, критерия *U* Манна–Уитни. При статистических расчетах критический уровень ошибки *p* считали равным 0,05. Сравнение групп по бинарному признаку, относительных частот внутри одной группы, в двух независимых группах проводили путем построения четырехпольных таблиц абсолютных частот согласно проверке нулевой статистической гипотезы

© Савченко О.А., Павлинова Е.Б., 2024

Адрес для корреспонденции: Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом дополнительного последипломного образования, проректор по учебной работе Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6444–1871
Савченко Ольга Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного последипломного образования Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2035–5653
644099 Омск, ул. Ленина, д. 12

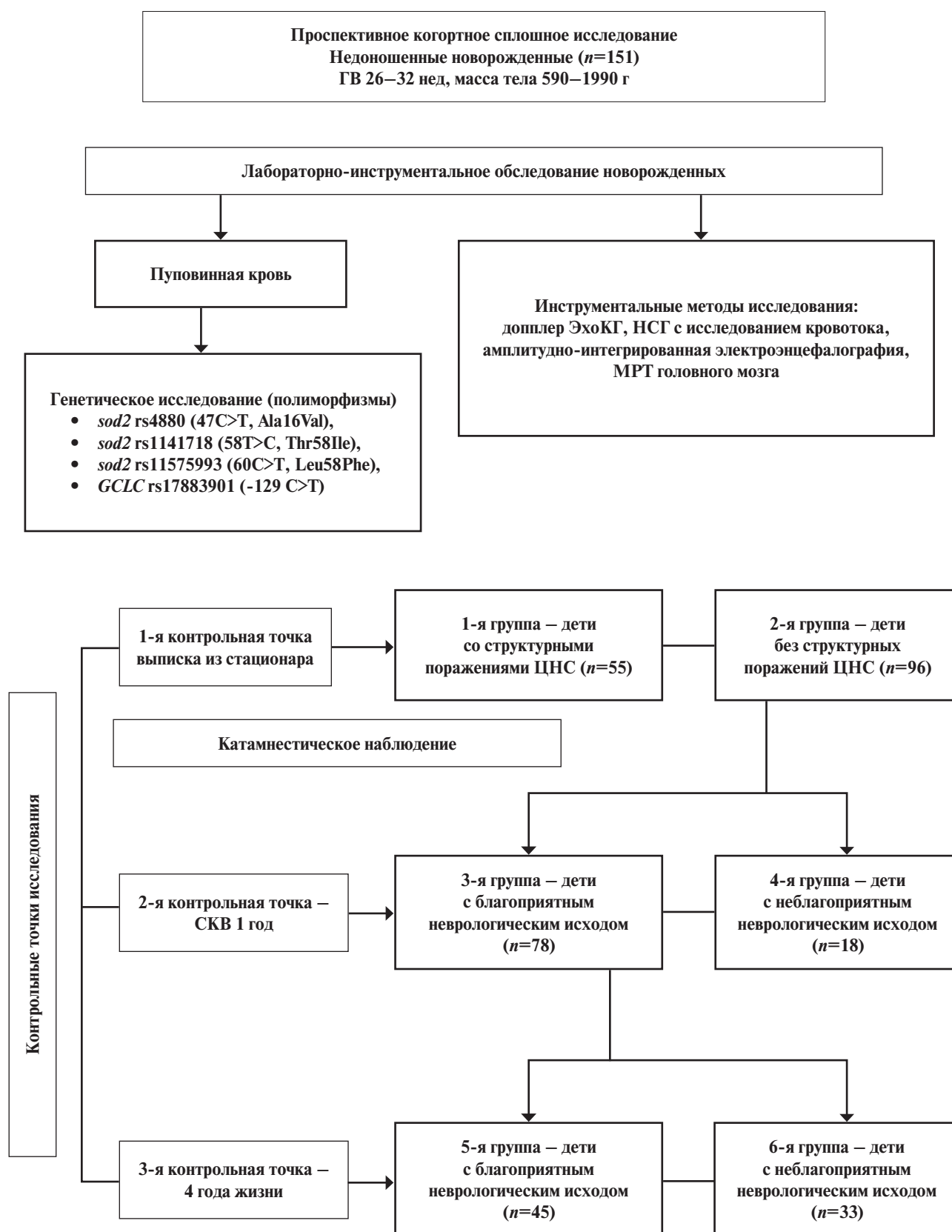


Рисунок. Дизайн клинического исследования.

ГВ — гестационный возраст; ЭхоКГ — эхокардиография; НСГ — нейросонография; МРТ — магнитно-резонансная томография; СКВ — скорректированный возраст.

Figer. Clinical study design.

о равенстве относительных частот в двух популяциях с использованием точного двустороннего критерия Фишера, критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

В 1-й контрольной точке исследования все дети были разделены на две группы: 1-я группа — дети без структурных поражений ЦНС ($n=96$) и 2-я группа — недоношенные дети со структурными поражениями ЦНС ($n=55$). Структурные поражения головного мозга представлены внутрижелудочковым кровоизлиянием I степени ($n=16$; 29%) и II степени ($n=15$, 27,3%); перивентрикулярной лейкомаляцией ($n=6$; 10,9%); поражением мозга, характерным для внутриутробной инфекции ($n=4$; 7%); внутрижелудочковым кровоизлиянием II–III степени в сочетании с перивентрикулярной лейкомаляцией ($n=3$; 5,5%); внутрижелудочковым кровоизлиянием III степени с перивентрикулярной лейкомаляцией с внутренней ассиметричной порэнцефалической гидроцефалией ($n=1$; 1,8%); парен-

химатозным кровоизлиянием ($n=3$; 5,5%); ишемическим инсультом ($n=3$; 5,5%); кровоизлиянием в мозжечок ($n=1$; 1,8%); ишемическим поражением базальных ядер ($n=3$; 5,5%).

Дети исследуемых групп не имели статистически значимых различий по массе тела при рождении ($p=0,157$) и гестационному возрасту ($p=0,053$): в 1-й группе масса тела составила 1420 [1125; 1530] г, гестационный возраст 31 [29; 33] нед, а во 2-й группе — 1270,5 [990; 1490] г, гестационный возраст — 30 [28; 32] нед. В результате исследования не установлено статистически значимых различий по частоте генотипов по исследованным полиморфизмам гена (см. таблицу).

Во 2-й контрольной точке исследования группа детей без структурных поражений ЦНС на момент выписки из стационара ($n=96$) в скорректированном возрасте 1 год по неврологическим исходам разделилась на следующие группы: 3-я группа — с благоприятным исходом ($n=78$) и 4-я группа — с неблагоприятным исходом ($n=18$). Дети этих подгрупп не имели статистически значимых различий по массе

Таблица. Распределение генотипов полиморфных вариантов генов GCLC и SOD2 у недоношенных детей с благоприятными и неблагоприятными неврологическими исходами в различные возрастные периоды

Table. Division of genotypes of polymorphic variants of GCLC and SOD2 genes in preterm children with favorable and unfavorable neurological outcomes at various age periods

Полиморфизм	Генотип	Выписка из стационара			СКВ 1 год			4 года жизни		
		1-я группа ($n=96$)	2-я группа ($n=55$)	p	3-я группа ($n=78$)	4-я группа ($n=18$)	p	5-я группа ($n=45$)	6-я группа ($n=33$)	p
sod2 47C>T	47 CC	23 (24,4%)	12 (22,6%)	0,764	37 (47,6%)	3 (16,7%)	0,017*	21 (47 %)	11 (33%)	0,236
	47 TT	33 (34,1%)	20 (35,5%)	0,805	30 (38,1%)	4 (22,2%)	0,194	19 (42%)	0	0,0001*
	47 CT	40 (41,5%)	23 (41,9%)	0,985	11 (14,3%)	11 (61,1%)	<0,001*	5 (11%)	22 (67%)	<0,001*
sod2 58T>C	58 CC	0	0	1	0	0	1	0	0	1
	58 TT	96 (100%)	53 (97%)	0,254	78 (100%)	18 (100%)	1	45 (100%)	33 (100%)	1
	58 TC	0	2 (3%)	0,254	0	0	1	0	0	1
sod2 60 C>T	60 CC	94 (98%)	55 (100%)	0,91	78 (100%)	17 (94%)	0,036*	45 (100%)	33 (100%)	1,0
	60 TT	0	0	0,68	0	0	1	0	0	1
	60 CT	2 (2%)	0	0,91	0	1 (6%)	0,252	0	0	1
GCLC 129 C>T	129 CC	91 (95%)	48 (87%)	0,10	74 (95,2%)	17 (95,7%)	0,941	45 (100%)	22 (66,7%)	0,0000*
	129 TT	0	0	1	0	0	1	0	0	1
	129 CT	5 (5%)	7 (13%)	0,10	4 (4,8%)	1 (4,3%)	0,941	0	11 (34,3%)	0,0000*

Примечание. СКВ — скорректированный возраст; * — различия между подгруппами статистически значимы (критерий χ^2); 1, 3 и 5-я группы — благоприятный неврологический исход; группы 2, 4 и 6-я — неблагоприятный неврологический исход.

тела при рождении ($p=0,860$) и гестационному возрасту ($p=0,751$): в 3-й группе масса тела составила 1420 [1200; 1520] г, гестационный возраст 32 [30; 33] нед, в 4-й группе масса тела — 1480 [1190; 1520] г, гестационный возраст — 31 [29; 33] нед. У детей 3-й группы были диагностированы гомозиготные варианты в гене *SOD2* 47 C>C (rs4880) ($\chi^2=5,7$; $p<0,05$) и 60 C>C (rs11575993) ($\chi^2=4,38$; $p<0,05$). У детей 4-й группы диагностировано носительство варианта 47C>T (rs4880) в гене *SOD2* ($\chi^2=18,3$; $p<0,05$; см. таблицу).

К скорректированному возрасту 1 год число детей в группе с неврологическими нарушениями увеличилось на 18 и составило 73 (48%). У детей, которые не имели структурных поражений ЦНС на момент выписки из стационара, к 1 году жизни были диагностированы нейросенсорная тугоухость ($n=1$; 5,5%), эпилепсия неуточненная ($n=1$; 5,5%), задержка речевого (отсутствие лепета) и речевого развития ($n=10$; 55,7%), задержка моторного развития ($n=4$; 22,2%), задержка психомоторного развития ($n=2$; 11,1%).

Дети, имевшие благоприятные неврологические исходы к концу 1 года жизни, на этапе 3-й контрольной точки (4 года жизни) были вновь разделены в зависимости от исхода: 5-я группа — благоприятный ($n=45$) и 6-я группа — неблагоприятный ($n=33$). Дети исследуемых групп не имели статистически значимых различий по массе тела при рождении ($p=0,063$) и гестационному возрасту ($p=0,055$). В 5-й группе масса тела составила 1430 [1220; 1600] г и гестационный возраст 32 [30; 33] нед, в 6-й группе — 975 [960; 990] г, гестационный возраст — 28 [27; 29] нед. У детей 5-й группы установлен гомозиготный генотип 47 C>C (rs4880) гена *SOD2* ($\chi^2=15,34$; $p<0,05$) и 129 C>C (rs17883901) гена *GCLC* ($\chi^2=14,16$; $p<0,05$), что достоверно чаще, чем у детей 6-й группы. Однако полиморфный вариант 47 C>C (rs4880) ($\chi^2=25,96$; $p<0,05$) и 129 C>C (rs17883901) ($\chi^2=14,16$; $p<0,05$) статистически значимо чаще определялся у детей 6-й группы (см. таблицу).

Структура неврологической патологии у детей, пополнивших к 4 годам жизни когорту детей с неблагоприятными неврологическими исходами, представлена следующими диагнозами и состояниями: угроза по расстройству аутистического спектра — 1 (3%); синдром дефицита внимания и гиперактивности — 1 (3%); дисфазия развития — 9 (27,4%); энцефалопатия развития и эпилептическая — 1 (3%); нарушение и поддержание сна — 4 (12,1%); задержка в формировании экспрессивной и рецептивной речи — 17 (51,5%).

Обсуждение

Рождение — это окислительный вызов для недоношенного новорожденного [7–11]. Гипероксия, ишемия-реперфузия, воспаление, дисфункция митохондрий и эндотелия, гипоксия запускают образование свободных радикалов [7–11]. Гипер-

продукция свободных радикалов на фоне крайне низкого антиоксидантного потенциала у недоношенных детей приводит к апоптозу клеток и повреждению тканей.

Последнее десятилетие отмечено интенсивным развитием биомедицинских исследований в области геномики. Одно из перспективных направлений — изучение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов. Однонуклеотидный полиморфизм за счет формирования специфических аллелей генов вносит важный вклад в особенности развития антиоксидантной защиты. Полиморфизм генов антиоксидантной защиты в группе глубоко недоношенных новорожденных рассматривается при изучении генетической предрасположенности к поражению ЦНС. В исследовании В. Giusti и соавт. [12] установлено, что низкий риск возникновения органического поражения ЦНС у недоношенных детей — перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочкового кровоизлияния — связан с полиморфизмами rs2536512 и rs8192287 гена *SOD2* соответственно.

В проведенной нами работе установлено «каскадное» увеличение когорты детей с неблагоприятными неврологическими исходами с момента выписки из стационара к 4-летнему возрасту: с 36,4% (55 детей) со структурными поражениями головного мозга до 48% (73 ребенка) к 1 году жизни и до 70% (106 детей) к 4-летнему возрасту. Можно предположить, что неблагоприятные неврологические исходы у детей без макроструктурных повреждений головного мозга являются итогом микроструктурных и биохимических нарушений на уровне клетки.

Марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD) — ключевой антиоксидант с локализацией в матриксе митохондрий. Наиболее изучен ее полиморфизм rs4880 (*SOD2* с.С47Т, р.Аla16Val; <https://omim.org/>). Вариант Ala быстро достигает матрикса митохондрии, в то время как большая часть варианта Val сосредотачивается на внутренней мембране органеллы. Как результат, у носителей генотипа rs4880 Т47Т (вариант Val) концентрация SOD_2 в матриксе митохондрии ниже на 30–40%, чем у обладателей генотипа rs4880 С47С (вариант Ala), что проявляется снижением антиоксидантной защиты клетки [13].

Глутатион — пептид, играющий основную роль в регуляции внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния и защите клетки от окислительного повреждения. Для синтеза глутатиона требуется фермент глутаматцистеиновая лигаза (γ -GCL). Этот фермент представляет собой гетеродимер, состоящий из тяжелой каталитической субъединицы, кодируемой геном *GCLC*, а также легкой регуляторной субъединицы. Однонуклеотидный полиморфизм rs17883901 аллели Т гена *GCLC* с более низкой активностью промотора (от 50 до 60% активности аллели С) приводит к неспособности повы-



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

- обеспечивает усиление аэробного гликолиза и утилизации глюкозы в нейронах ¹
- способствует увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии ¹
- высокая эффективность при лечении инсульта, доказана в многоцентровом РКИ* ²
- высокий уровень доказательности подтвержден результатами мета-анализа ³



Инструкция
Цитофлавин амп.

РЕКЛАМА. Регистрационный номер ЛП-(№000973)-РГ-RU от 04.07.2022

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Цитофлавин;

² С.А. Румянцева с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2015;

³ П.В. Мазин с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 3, 2017.

*РКИ-рандомизированное клиническое исследование

www.polysan.ru

шать концентрацию фермента γ -CGS во время окислительного стресса и снижает продукцию глутатиона, что повышает восприимчивость клеток к свободно-радикальному повреждению [14].

В ходе проведенной нами работы у детей с неблагоприятными неврологическими исходами в скорректированном возрасте 1 год установлено носительство гетерозиготного генотипа 47 СТ (rs4880) *SOD2*, а пополнившие когорту детей с неблагоприятными исходами к 4 годам жизни были носителями гетерозиготных генотипов 129 СТ (rs17883901) гена *GCLC* и 47 СТ (rs4880) гена *SOD2*. У детей с благоприятным неврологическим исходом в скорректированном возрасте 1 год чаще выявляли гомозиготный генотип 47 CC (rs4880) *sod2* и 60 CC (rs11575993) *sod2*, в возрасте 4 года жизни — гомозиготный генотип 129 CC (rs17883901) гена *GCLC* и 47 ТТ (rs4880) *SOD2*.

Нами не выявлена связь между генотипами *SOD2* и *GCLC* и макроструктурными поражениями ЦНС у недоношенных детей в неонатальном периоде (внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, паренхиматозное кровоизлияние, ишемический инсульт и т.д.). Мы можем предположить, что это связано с сочетанным механизмом макроструктурного поражения ЦНС, включающего, помимо свободнорадикального повреждения, тяжелое нарушение кровоснабжения головного мозга.

В настоящее время у детей с первых дней жизни разрешен к применению Фармкомитетом препарат Цитофлавин (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН", Санкт-Петербург) [15]. Содержащий в своем составе сукцинат натрия, инозин (рибоксин), рибофлавин и никотинамид, он улучшает работу дыхательной цепи митохондрий и тем самым повышает образование ключевых ферментов антиоксидантной защиты.

Включение указанного препарата в комплексную терапию у глубоконедоношенных детей продемонстрировало быструю нормализацию показателей кислотно-основного состояния и купирование лактацидоза, что коррелировало со снижением тяжести и частоты развития ишемических и геморрагических поражений ЦНС [16]. Другие нейротекторные стратегии, такие как применение мелатонина и стволовых клеток, перспективны и сейчас находятся на этапе клинических исследований [17].

Заключение

Одно из ключевых звеньев в патогенезе поражения ЦНС у недоношенных детей — повреждение радикалами кислорода. Изучение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов позволит установить группу риска детей, подверженных свободнорадикальному повреждению ЦНС, и начать раннюю нейротективную антиоксидантную терапию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Saugstad O.D. The oxygen radical disease in neonatology. *Indian J Pediatr* 1989; 56(5): 585–593. DOI: 10.1007/BF02722373
2. Perrone S., Santacroce A., Longini M., Proietti F., Bazzini F., Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 7483062. DOI: 10.1155/2018/7483062
3. Perez M., Robbins M.E., Revhaug C., Saugstad O.D. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med* 2019; 142: 61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
4. Miao L., St Clair D.K. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med* 2009; 47(4): 344–356. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018
5. Bastaki M., Huen K., Manzanillo P., Chande N., Chen C., Balmes J.R. et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(4): 279–286. DOI: 10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c
6. Koide S., Kugiyama K., Sugiyama S., Nakamura S., Fukushima H., Honda O. et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4): 539–545. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02866-8
7. Frank L., Sosenko I.R. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987; 110(1): 9–14. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80279-2
8. McCord J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 159–163. DOI: 10.1056/NEJM198501173120305
9. Ng S.Y., Lee A.Y.W. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 528. DOI: 10.3389/fncel.2019.00528
10. Davis J.M., Auten R.L. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(4): 191–195. DOI: 10.1016/j.siny.2010.04.001
11. Volpe J.J. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009; 24(9): 1085–1104. DOI: 10.1177/0883073809338067
12. Giusti B., Vestri A., Poggi C., Magi A., Pasquini E., Abbate R. et al. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants. *Free Radic Res* 2012; 46(9): 1130–1139. DOI: 10.3109/10715762.2012.692787
13. Bresciani G., Cruz I.B., de Paz J.A., Cuevas M.J., González-Gallego J. The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors. *Free Radic Res* 2013; 47(10): 781–792. DOI: 10.3109/10715762.2013.836275
14. Koide S., Kugiyama K., Sugiyama S., Nakamura S., Fukushima H., Honda O. et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4): 539–545. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02866-8
15. Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Киришина И.А. Оценка эффективности комплексной терапии перинатальных заболеваний у новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Антибиотики и химиотерапия* 2019; 64(1): 3–8. [Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A. Efficacy

evaluation of complex therapy of perinatal diseases in extremely low birth weight infants. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2019; 64(1): 3–8. (in Russ.)] DOI: 10.24411/0235–2990–2019–10004

16. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Маргания М.Ш., Серова Н.Д. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011; 111(1): 27–32. [Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtiareva M.G., Grebennikova O.V.,

Marganiia M.Sh., Serova N.D. Current approaches to cerebro-protective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2011; 111(1): 27–32. (in Russ.)]

17. Jerez-Calero A., Salvatierra-Cuenca M.T., Benitez-Feliponi Á., Fernández-Marin C.E., Narbona-López E., Uberos-Fernández J. et al. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(7): 647–655. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002346

Поступила: 17.06.24

Received on: 2024.06.17

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Динамика показателей постурального контроля на фоне проведения постнеонатальной медицинской абилитации у детей с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом

Т.В. Самсонова, В.А. Кривоногов, С.Б. Назаров

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова»
Минздрава России, Иваново, Россия

Dynamics of postural control indicators during postneonatal medical habilitation in infants with impaired motor development, born at different gestational ages

T.V. Samsonova, V.A. Krivonogov, S.B. Nazarov

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

Резюме. Болезни нервной системы, среди которых преобладают перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия, занимают ведущее место в структуре заболеваемости и инвалидности детей первого года жизни. Для оптимизации ведения пациентов, перенесших перинатальные поражения нервной системы, актуальной клинической задачей является поиск новых объективных маркеров эффективности проводимых лечебно-абилитационных мероприятий. Цель. Оценить динамику показателей постурального контроля на фоне проведения постнеонатальной медицинской абилитации у детей с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом.

Материалы и методы. Обследованы 64 ребенка первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации (основная группа) и 16 здоровых доношенных детей (контрольная группа). Пациенты основной группы были разделены на 4 подгруппы: 1-ю ($n=16$) составили глубоконедоношенные, 2-ю ($n=16$) — умеренно недоношенные, 3-ю ($n=16$) — поздние недоношенные и 4-ю ($n=16$) — доношенные дети. Обследование проводилось в 3–4 месяца календарного (для доношенных) и скорректированного (для недоношенных детей) возраста и включало клиническую оценку постурального контроля и компьютерную стабилографию, проведенные до начала и после завершения курса медицинской абилитации.

Результаты. Выявлена динамика показателей постурального контроля у детей разного гестационного возраста с нарушением моторного развития различалась и была максимальной у глубоконедоношенных пациентов.

Выводы. Выявленные особенности динамики клиничко-функциональных показателей у детей исследуемых подгрупп свидетельствуют о перспективе дальнейшей разработки объективных критериев оценки эффективности лечебно-абилитационных мероприятий, применение которых будет способствовать обеспечению персонализированного подхода к ведению пациентов с нарушением моторного развития, повышению эффективности медицинской абилитации.

Ключевые слова: нарушение моторного развития, постуральный контроль, перинатальное поражение центральной нервной системы, дети первого года жизни, гестационный возраст.

Для цитирования: Самсонова Т.В., Кривоногов В.А., Назаров С.Б. Динамика показателей постурального контроля на фоне проведения постнеонатальной медицинской абилитации у детей с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 45–50. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–45–50

Abstract. Diseases of the nervous system, among which perinatal lesions of the central nervous system and their consequences, occupy a leading place in the structure of morbidity and disability in infants of the first year of life. An urgent clinical task is to search for new objective criteria for the effectiveness of ongoing treatment and rehabilitation measures in patients who suffered perinatal lesions of the nervous system.

Purpose. To assess the dynamics of postural control indicators during the postneonatal medical habilitation in infants with impaired motor development, born at different gestational ages.

Material and methods. We examined 64 infants of the first year of life with impaired motor development, born at different stages of gestation (main group) and 16 healthy full-term infants (control group). Patients of the main group were divided into 4 subgroups: 1st ($n=16$) were extremely premature, 2nd ($n=16$) — moderately premature, 3rd ($n=16$) — late preterm and 4th ($n=16$) — full-term infants. The examination was conducted at 3–4 months of calendar (for full-term) and corrected (for premature babies) age and included a clinical assessment of postural control and computer stabilography, which were conducted before and after completion of the course of medical habilitation. Results. The severity of the dynamics of postural control indicators in infants of different gestational ages with impaired motor development was different and was maximum in very premature patients.

Conclusion. The identified features of the dynamics of clinical and functional indicators in infants of the studied subgroups indicate the prospect of further development of objective criteria for assessing the effectiveness of treatment and habilitation measures. Their use will help ensure a personalized approach to the management of patients with motor development disorders and increase the effectiveness of medical habilitation.

Key words: impaired motor development, postural control, perinatal damage of the central nervous system, children of the first year of life, gestational age.

For citation: Samsonova T.V., Krivonogov V.A., Nazarov S.B. Dynamics of postural control indicators during postneonatal medical habilitation in infants with impaired motor development, born at different gestational ages. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(4): 45–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–45–50

Болезни нервной системы, среди которых преобладают перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия, занимают веду-

щее место в структуре заболеваемости и инвалидности детей первого года жизни [1, 2]. Нарушение моторного развития, часто сочетающееся с наруше-

нием формирования постурального контроля, является одним из наиболее частых последствий перинатального поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни [3]. Актуальной клинической задачей является ранняя диагностика нарушений моторного развития и своевременное проведение лечебно-абилитационных мероприятий [4]. Одним из основных принципов медицинской реабилитации детей с поражением центральной нервной системы является обеспечение индивидуального подхода [5, 6]. Этим обусловлена необходимость поиска новых объективных маркеров эффективности проводимых лечебно-абилитационных мероприятий, которые могут быть использованы для оптимизации ведения таких пациентов.

Цель работы. Оценить динамику показателей постурального контроля у детей с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом, на фоне проведения постнеонатальной медицинской реабилитации.

Характеристика детей и методы исследования.

На базе Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России обследовано 80 детей первого года жизни, из которых 64 ребенка — с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом (основная группа), и 16 здоровых доношенных детей без неврологической патологии (контрольная группа). Обследование проводилось в 3–4 месяца календарного возраста для доношенных и скорректированного — для недоношенных детей. По признаку гестационного возраста при рождении дети основной группы были разделены на 4 подгруппы: 1-ю ($n=16$) составили глубоко-кондоношенные, 2-ю ($n=16$) — умеренно недоношенные, 3-ю ($n=16$) — поздние недоношенные и 4-ю ($n=16$) — доношенные дети (гестационный возраст 28–31, 32–34, 35–36 и 37–40 недель соответственно). Перед началом и после завершения курса медицинской реабилитации всем детям основной группы проводилось клинко-функциональ-

ное обследование с оценкой постурального контроля. Курс медицинской реабилитации включал массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, фармакотерапию (по показаниям и с учетом противопоказаний). Длительность его составляла 18 ± 2 дней.

С целью клинической оценки постурального контроля использовалась шкала сегментарной оценки контроля туловища (Segmental Assessment of Trunk Control, SatCo) [7]. Данная шкала характеризовала способность детей к контролю баланса в 6 сегментах туловища, представленных головой, верхнегрудным, среднегрудным, нижнегрудным, верхним поясничным и нижним поясничным сегментами, а также способность к полному контролю положения туловища в позе сидя. Исследование проводилось в цефалокаудальном направлении. В каждом из указанных сегментов тела оценивались статический, активный и реактивный виды постурального контроля. Способность к контролю баланса в каждом из указанных сегментов оценивалась 1 баллом. Для каждого вида постурального контроля вычислялась сумма баллов, в соответствии со значением которой оценивался уровень контролируемого сегмента туловища. Параклиническая оценка постурального контроля проводилась с использованием компьютерной стабилографии. Применялась разработанная нами методика с укладкой пациента в антигравитационной позе лежа на животе с опорой на предплечья или ладони на стабилографической платформе, чувствительной для малого веса [8]. Проводилась количественная оценка способности ребенка к удержанию данной позы. При автоматической обработке результатов исследования стабилографическим компьютеризированным комплексом определялись 45 параметров. При статистическом анализе были выявлены различия между детьми основных подгрупп и контрольной группы до начала проведения реабилитационных мероприятий по 8 показателям: длине эллипса статокинезиограммы (Le95, мм) и отношению длины эллипса статокинезиограммы к его ширине (Le–We, ед), характеризующим размеры и форму эллипса, включающего 95% всех вероятных колебаний центра давления за время обследования; параметрам спектра частот колебаний центра давления, представляющим результат математической обработки колебаний центра давления по вертикальной и сагиттальной составляющим с определением основных частот и амплитуд этих колебаний: амплитуде 2-го максимума спектра по вертикальной составляющей (XaZ2, кг); амплитуде 3-го максимума спектра по вертикальной составляющей (XaZ3, кг); частоте 1-го максимума спектра по вертикальной составляющей (XfZ1, Гц); частоте 2-го максимума спектра по вертикальной составляющей (XfZ2, Гц); частоте 2-го максимума спектра по сагиттальной составляющей (Yf2, Гц); частоте 3-го максимума спектра по сагит-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Самсонова Татьяна Вячеславовна — д.м.н., вед.науч.сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова;

ORCID: org/0000-0001-6102-6173.

Кривоногов Владислав Андреевич — м.н.с. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова;

ORCID: org/0000-0003-2275-0104.

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова;

ORCID: org/0000-0003-1545-7655.

153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

тальной составляющей (УфЗ, Гц). Эти же показатели оценивались в динамике, после проведения курса медицинской абилитации.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 13.0. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения результатов клинических тестов и стабильного исследования количественные значения представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [25\%; 75\%]$). Применялись непараметрические статистические методы Вилкоксона и Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Обследование детей по шкале сегментарной оценки контроля туловища показало, что балльная оценка статического постурального контроля до начала проведения курса медицинской абилитации была ниже у пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й подгрупп, чем у детей контрольной группы ($p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$ и $p=0,004$ соответственно, таб. 1). При оценке активного и реактивного постурального контроля различия также были получены между всеми подгруппами пациентов с нарушениями моторного развития и детьми контрольной группы ($p<0,001$).

После курса медицинской абилитации отмечалось повышение балльной оценки статического постурального контроля у глубоконедоношенных ($p=0,04$), умеренно недоношенных ($p=0,04$) и поздних недоношенных детей ($p=0,04$). Балльная оценка активного постурального контроля на фоне проведения лечебно-абилитационных мероприятий увеличилась

лишь у детей 1-й и 2-й подгруппы ($p=0,04$ и $p=0,04$ соответственно). При сравнении показателей реактивного постурального контроля у пациентов исследуемых подгрупп до и после проведения курса медицинской абилитации различий получено не было.

После проведения курса медицинской абилитации не было выявлено различий при сравнении балльной оценки статического постурального контроля у глубоконедоношенных детей и детей контрольной группы (таб. 1), однако различия балльных оценок, характеризующих состояние активного ($p=0,003$) и реактивного постурального контроля ($p<0,001$), по сравнению с детьми контрольной группы, сохранялись. У пациентов 2-й, 3-й и 4-й подгрупп после проведенных реабилитационных мероприятий сохранялись различия балльных оценок всех видов постурального контроля при сравнении со значениями пациентов контрольной группы: $p=0,03$, $p<0,001$ и $p=0,05$ соответственно — для статического контроля; $p=0,002$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно — для активного контроля; $p=0,02$, $p<0,001$ и $p=0,01$ соответственно — для реактивного постурального контроля.

В проведенном ранее исследовании нами было показано, что при наличии снижения балльной оценки всех видов постурального контроля по шкале сегментарной оценки контроля туловища у детей с нарушениями моторного развития, по сравнению с детьми контрольной группы, межгрупповых различий при сравнении этих показателей у детей разного гестационного возраста с нарушениями моторного развития не отмечалось [9]. В настоящем исследовании установлено, что выраженность динамики клинических показателей, характеризующих состояние постурального контроля, у детей

Таблица 1. Динамика показателей шкалы сегментарной оценки контроля туловища (SatCo) у детей с нарушением моторного развития на фоне проведения медицинской абилитации

Table 1. Dynamics of indicators of the segmental assessment scale for trunk control (SatCo) in infants with impaired motor development during medical habilitation

Виды постурального контроля		Глубоко- недоношенные дети (n=16)	Умеренно недоношенные дети (n=16)	Поздние недоношенные дети (n=16)	Доношенные дети (n=16)	Контрольная группа (n=16)
Статический	До лечения	4,00 [3,00; 5,00] ^{1*}	4,00 [3,00; 5,00] ^{1*}	4,00 [3,00; 4,00] ^{1**}	4,00 [4,00; 5,00] ^{1*}	5,00 [5,00; 5,00]
	После лечения	4,00 [4,00; 5,00] ^{2*}	4,00 [4,00; 5,00] ^{1,2*}	4,00 [4,00; 4,00] ^{1,2*}	4,00 [4,00; 5,00] ^{1*}	
Активный	До лечения	3,00 [3,00; 4,00] ^{1**}	3,00 [2,00; 3,00] ^{1**}	3,00 [3,00; 3,00] ^{1**}	3,00 [3,00; 3,50] ^{1**}	4,00 [4,00; 4,00]
	После лечения	4,00 [3,00; 4,00] ^{1,2*}	3,00 [3,00; 4,00] ^{1**,2*}	3,00 [3,00; 4,00] ^{1**}	3,00 [3,00; 4,00] ^{1**}	
Реактивный	До лечения	3,00 [2,00; 3,00] ^{1**}	2,50 [2,00; 3,00] ^{1**}	2,00 [2,00; 3,00] ^{1**}	3,00 [2,50; 3,00] ^{1**}	4,00 [3,00; 4,00]
	После лечения	3,00 [2,00; 3,00] ^{1**}	3,00 [2,00; 3,00] ^{1*}	3,00 [2,00; 3,00] ^{1**}	3,00 [3,00; 3,00] ^{1*}	

Примечание. 1 — Уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; 2 — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями до лечения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

исследуемых подгрупп на фоне проведения абилитационных мероприятий различалась. После курса медицинской абилитации у глубоконедоношенных и умеренно недоношенных пациентов отмечалось улучшение статического и активного, у поздних недоношенных — статического постурального контроля. У доношенных детей с нарушениями моторного развития положительной динамики балльных оценок постурального контроля не наблюдалось.

При анализе результатов компьютерной стабилографии установлено, что до начала проведения абилитационных мероприятий значения показателя отношения длины эллипса статокинезиограммы к его ширине было больше у глубоконедоношенных, умеренно недоношенных, поздних недоношенных

и доношенных детей с нарушениями моторного развития, чем у детей контрольной группы ($p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно, табл. 2).

Значения показателей амплитуды 2-го и 3-го максимумов спектра по вертикальной составляющей у глубоконедоношенных и поздних недоношенных детей с нарушениями моторного развития были выше, чем у детей контрольной группы ($p=0,02$, $p=0,008$ — при сравнении значений амплитуд 2-го максимума спектра по вертикальной составляющей и $p=0,02$; $p=0,005$ — при сравнении значений амплитуд 3-го максимума спектра по вертикальной составляющей). Значения длины эллипса статокинезиограммы были выше у поздних недоношенных пациентов основной группы, чем у детей контрольной группы ($p=0,03$

Таблица 2. Динамика показателей компьютерной стабилографии у детей с нарушением моторного развития на фоне проведения медицинской абилитации

Table 2. Dynamics of computer stabilography indicators in infants with impaired motor development during medical habilitation

Показатели		Глубоко недоношенные дети (n=16)	Умеренно недоношенные дети (n=16)	Поздние недоношенные дети (n=16)	Доношенные дети (n=16)	Контрольная группа (n=16)
Le95, мм	До лечения	19,93 [13,63; 31,26]	19,41 [10,99; 29,62]	24,31 [16,14; 33,03] ^{1*}	21,93 [13,61; 28,92]	16,03 [13,30; 20,59]
	После лечения	23,37 [15,30; 37,52]	15,28 [10,16; 23,93]	20,20 [13,03; 30,76]	14,75 [10,84; 20,06]	
Le–We, ед	До лечения	1,34 [1,22; 1,51] ^{1**}	1,12 [1,04; 1,25] ^{1*}	1,18 [1,08; 1,48] ^{1**}	1,15 [1,05; 1,41] ^{1*}	1,01 [1,00; 1,07]
	После лечения	1,08 [1,01; 1,17] ^{1,2*}	1,17 [1,02; 1,28] ^{1*}	1,14 [1,02; 1,23] ^{1*}	1,15 [1,07; 1,24] ^{1*}	
ХаZ2, кг	До лечения	0,02 [0,02; 0,04] ^{1*}	0,015 [0,01; 0,03]	0,03 [0,01; 0,06] ^{1*}	0,02 [0,01; 0,025]	0,02 [0,01; 0,02]
	После лечения	0,02 [0,01; 0,03]	0,01 [0,01; 0,02]	0,02 [0,01; 0,04]	0,02 [0,01; 0,02]	
ХаZ3, кг	До лечения	0,02 [0,01; 0,03] ^{1*}	0,015 [0,01; 0,03]	0,025 [0,01; 0,04] ^{1*}	0,02 [0,01; 0,025]	0,01 [0,01; 0,02]
	После лечения	0,02 [0,01; 0,03]	0,01 [0,01; 0,02]	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,02]	
XfZ1, Гц	До лечения	2,50 [1,30; 3,10]	2,25 [0,15; 3,50]	2,00 [0,10; 3,20] ^{1*}	2,55 [1,05; 3,12]	3,20 [2,45; 3,95]
	После лечения	2,55 [0,10; 3,00]	2,82 [2,20; 3,45]	2,05 [1,07; 2,50] ^{1*}	3,10 [2,25; 3,80]	
XfZ2, Гц	До лечения	1,90 [0,30; 3,10] ^{1*}	2,90 [0,30; 3,65]	2,55 [0,22; 3,75]	2,62 [1,67; 3,12]	2,97 [2,40; 3,90]
	После лечения	2,40 [0,30; 3,35]	2,52 [1,65; 3,65]	2,40 [1,40; 2,55]	3,05 [2,40; 3,70]	
Yf2, Гц	До лечения	1,05 [0,15; 1,90]	1,67 [0,35; 2,25] ^{1*}	0,32 [0,22; 1,40]	0,30 [0,07; 1,20]	0,22 [0,15; 1,40]
	После лечения	0,62 [0,20; 2,05]	0,50 [0,15; 1,85]	0,25 [0,15; 2,22]	0,25 [0,15; 0,30]	
Yf3, Гц	До лечения	0,42 [0,25; 2,20]	0,57 [0,20; 1,25]	0,65 [0,17; 1,95]	1,75 [0,35; 2,17]	1,10 [0,50; 1,60]
	После лечения	0,67 [0,30; 2,00] ^{2*}	1,90 [0,55; 2,45]	0,77 [0,35; 2,10]	1,45 [0,35; 2,35]	

Примечание. 1 — Уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; 2 — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями до лечения: * — $p<0,05$; ** — $p<0,001$.

соответственно). По ряду параметров спектра частот колебаний центра давления имелись различия между отдельными подгруппами пациентов с нарушениями моторного развития и детьми контрольной группы. Так, частота 1-го максимума спектра по вертикальной составляющей была ниже у пациентов 3-й, а частота 2-го максимума спектра — у пациентов 1-й подгруппы, чем у детей контрольной группы ($p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно). Частота 2-го максимума спектра по сагиттальной составляющей была выше у умеренно недоношенных пациентов, чем у детей контрольной группы ($p=0,02$).

После курса медицинской абилитации у глубоко-недоношенных детей отмечалось снижение показателя отношения длины эллипса статокинезиограммы к его ширине в динамике ($p=0,01$). У умеренно недоношенных пациентов выявлено увеличение частоты 3-го максимума спектра по сагиттальной составляющей ($p=0,016$). В подгруппах поздних недоношенных и доношенных пациентов различий при сравнении стабилметрических показателей до и после курса лечения получено не было.

При сравнении стабилметрических параметров у глубоконедоношенных, умеренно недоношенных, поздних недоношенных и доношенных пациентов с нарушениями моторного развития после курса медицинской абилитации с показателями у детей контрольной группы сохранялись различия значений показателя отношения длины эллипса статокинезиограммы к его ширине ($p=0,02$, $p=0,03$, $p=0,01$, $p=0,004$ соответственно). Различия также сохранялись при сравнении значений показателя частоты 1-го максимума спектра по вертикальной составляющей у поздних недоношенных детей и детей контрольной группы ($p=0,01$). При сравнении значений таких стабилметрических параметров, как амплитуды 2-го, 3-го и частота 2-го максимумов спектра по вертикальной составляющей в подгруппе глубоконедоношенных детей, частота 2-го максимума спектра по сагиттальной составляющей в подгруппе умеренно недоношенных детей, длина эллипса статокинезиограммы, амплитуды 2-го и 3-го максимумов спектра по вертикальной составляющей в подгруппе поздних недоношенных детей различий с показателями в контрольной группе, имевшихся ранее, не выявлено.

Ранее нами были получены данные о диагностическом значении показателей длины и ширины эллипса статокинезиограммы, отношения длины эллипса ста-

токинезиограммы к его ширине и параметров спектра частот колебаний центра давления по вертикальной составляющей при нарушении моторного развития у детей первого года жизни, родившихся с разным гестационным возрастом [9]. В настоящем исследовании получены различия между значениями этих параметров и показателей спектра частот колебаний центра давления по сагиттальной составляющей у детей основных подгрупп и контрольной группы до и после проведения абилитационных мероприятий, а также при внутригрупповых сравнениях в динамике. Выраженность динамики стабилметрических параметров, как и клинических показателей, у детей разного гестационного возраста с нарушениями моторного развития различалась. Наиболее выраженная положительная динамика отмечалась у глубоконедоношенных пациентов, менее выраженная — у поздних и умеренно недоношенных детей. У доношенных детей с нарушениями моторного развития динамики стабилметрических показателей на фоне проведения абилитационных мероприятий не отмечалось. Полученные результаты могут быть связаны с более высоким потенциалом компенсаторных возможностей поврежденного мозга у недоношенных, особенно глубоконедоношенных детей, реализуемым за счет высокой нейропластичности, регулирующей процессы его репарации и реорганизации [10,11].

Заключение

В ходе исследования проведена оценка динамики клинко-функциональных показателей на фоне проведения постнеонатальной медицинской абилитации у детей с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации. Выраженность динамики показателей постурального контроля у детей разного гестационного возраста с нарушениями моторного развития различалась и была максимальной у глубоконедоношенных пациентов. Выявленные особенности динамики клинко-функциональных показателей у детей исследуемых подгрупп свидетельствуют о перспективе дальнейшей разработки ранних объективных маркеров эффективности абилитационных мероприятий. Их применение будет способствовать обеспечению персонализированного подхода к ведению пациентов с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом, и повышению эффективности постнеонатальной медицинской абилитации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Соколовская Т.А., Армасhevская О.В., Сачек О.И. Основные тенденции заболеваемости детей первого года жизни в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(6):39–45. [Sokolovskaya T.A., Armashevskaya O.V., Sachek O.I. Main trends in morbidity among infants of the first year of life in the Russian Federation. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2021;66(6):39–45. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–39–45
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В. Проблемы детской инвалидности в современной России. Вестник РАМН. 2017;72 (4):305–312.

- [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Terleckaya R.N., Antonova E.V. Problems of childhood disability in modern Russia. Vestnik RAMN. 2017;72 (4):305–312. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn823
3. Соколов П.Л., Притыко А.Г., Зыков В.П., Чебаненко Н.В., Левченко В.Д., Романов П.А. Методологические аспекты объективизации уровня моторного и психического развития у детей с тяжелыми перинатальными поражениями головного мозга. Детская и подростковая реабилитация. 2019; 39 (3): 22–27. [Sokolov P.L., Prityko A.G., Zykov V.P., Chebanenko N.V., Levchenko V.D., Romanov P.A. Methodological aspects of objectification of the level of motor and mental development in children with severe perinatal brain lesions. Detskaya i podrostkovaya rehabilitatsiya. 2019; 39 (3): 22–27. (in Russ.)]
 4. Немкова С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(3): 40–49. [Nemkova S.A. Modern principles of comprehensive diagnosis and rehabilitation of perinatal lesions of the nervous system and their consequences. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2017; 117(3): 40–49. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20171173140–49
 5. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. Вестник восстановительной медицины. 2017; 78(2): 16–22. [Shmonin A.A., Mal'tseva M.N., Mel'nikova E.V., Ivanova G.E. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in ICF categories and rehabilitation plan. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2017; 78(2): 16–22. (in Russ.)]
 6. Батышева Т.Т., Крапивкин А.И., Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С., Тихонов С.В. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(6): 7–15. [Batyshcheva T.T., Krapivkin A.I., Caregorodcev A.D., Suhorukov V.S., Tihonov S.V. Rehabilitation of children with damage to the central nervous system. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62(6): 7–15. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–7–15
 7. Butler P.B., Saavedra S., Sofranac M., Jarvis S.E., Woollacott M.H. Refinement, reliability, and validity of the segmental assessment of trunk control. Pediatric Physical Therapy 2010; 22(3): 246–257. DOI: 10.1097/ PEP.0b013e3181e69490
 8. Самсонова Т.В., Назаров С.Б. Диагностическое значение компьютерной стабиллометрии при двигательных нарушениях у детей первого года жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(5):97–100. [Samsonova T.V., Nazarov S.B. Diagnostic value of computer stabilometry for motor disorders in children of the first year of life. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2019;64(5):97–100. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–97–100
 9. Самсонова Т.В., Кривоногов В.А., Назаров С.Б., Рылская Ю.А. Формирование постурального контроля у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023;68(4):46–51. [Samsonova T.V., Krivonogov V.A., Nazarov S.B., Ryl'skaya Yu.A. Formation of postural control in infants of the first year of life with impaired motor development, born at different stages of gestation. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2023;68(4):46–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–46–XX
 10. Мелашенко Т.В., Тащилкин А.И., Поздняков А.В., Наркевич Т.А., Красногорская О.Л., Насыров Р.А. и др. Лучевая диагностика в комплексной оценке особенностей нейропластичности у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела. Педиатр. 2018; 9(6): 21–28. [Melashenko T.V., Tashchilkin A.I., Pozdnyakov A.V., Narkevich T.A., Krasnogorskaya O.L., Nasyrov R.A. et al. Radiation diagnostics in a comprehensive assessment of the characteristics of neuroplasticity in premature newborns with extremely low body weight. Pediatr. 2018; 9(6): 21–28. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED9621–28
 11. Быкова Ю.К., Ушакова Л.В., Филиппова Е.А., Сугак А.Б., Ватолин К.В., Зубков В.В. и др. Структурные особенности головного мозга глубоконедоношенных новорожденных при ультразвуковом исследовании. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023; 11(2): 39–47. [Bykova Yu.K., Ushakova L.V., Filippova E.A., Sugak A.B., Vatolin K.V., Zubkov V.V. et al. Structural features of the brain of very premature newborns during ultrasound examination. Neonatology: news, opinions, training. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2023; 11(2): 39–47. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2023–11–2–39–47

Поступила: 29.05.24

Received on: 2024.05.29

Конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest.

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Ассоциации полиморфизмов генов глутатиона-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы 2-го типа у детей с острым лимфобластным лейкозом

Ю.П. Съемщикова^{1,2}, Л.А. Степаненко¹, Н.П. Перетолчина¹, Т.А. Бокова^{3,4}, Т.В. Барзунова¹,
Ю.А. Козлов^{1,2}, С.И. Малов¹, О.П. Толмачева², И.В. Малов¹

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия;

²ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Associations of polymorphisms of glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase type 2 genes in children with acute lymphoblastic leukemia

Yu.P. Sjemschikova^{1,2}, L.A. Stepanenko¹, N.P. Peretolchina¹, T.A. Bokova^{3,4}, T.V. Barzunova¹,
Yu.A. Kozlov^{1,2}, S.I. Malov¹, O.P. Tolmacheva, I.V. Malov¹

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;

³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Развитие персонализированной медицины неразрывно связано с изучением генетического профиля пациента, определяющего не только особенности течения заболевания, но и риск его возникновения.

Цель исследования. Изучение возможных ассоциаций между полиморфизмами генов *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2* и предрасположенностью к развитию острых лимфобластных лейкозов у детей Восточно-Сибирского региона.

Материалы и методы. Обследованы 82 ребенка с острым лимфобластным лейкозом и 227 здоровых добровольцев, не имевших в анамнезе онкогематологической патологии. Выявление делеционных полиморфизмов в генах глутатион-S-трансферазы *GSTT1* и *GSTM1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле; определение типа ацетилирования — с помощью генотипирования однонуклеотидного полиморфизма rs1495741 гена *NAT2* путем проведения ПЦР в реальном времени. Материалом для исследования послужили пробы ДНК, выделенные из образцов буккального эпителия.

Результаты. Установлено преобладание медленного типа ацетилирования у пациентов Восточно-Сибирского региона, проведен расчет ассоциативной связи между типом ацетилирования и генетическими полиморфизмами *GSTT1* и *GSTM1*, построены генетические сети с помощью алгоритма GeneMANIA и программы Cytoscape 3.10.1.

Заключение. Скорость ацетилирования ксенобиотиков не влияет на риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей европеоидной этнической группы Восточно-Сибирского региона; ассоциативная связь между делециями в генах *GSTM1* и *GSTT1* и риском развития острого лимфобластного лейкоза у детей европеоидной этнической группы Восточно-Сибирского региона отсутствует. Установлено, что риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей достоверно выше при варианте сочетаний аллелей быстрого типа ацетилирования *NAT2* и нормальной активностью *GSST1* и *GSTM1* (G/G, active, active).

Ключевые слова: дети, *NAT2*, глутатион-S-трансфераза, *GSTT1*, *GSTM1*, острый лимфобластный лейкоз.

Для цитирования: Съемщикова Ю.П., Степаненко Л.А., Перетолчина Н.П., Бокова Т.А., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Малов С.И., Толмачева О.П., Малов И.В. Ассоциации полиморфизмов генов глутатиона-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы 2-го типа у детей с острым лимфобластным лейкозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 51–56. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–51–56

The development of personalized medicine is inextricably linked with the study of the patient's genetic profile, which determines not only the features of the course of the disease, but also the risks of its occurrence.

Purpose. The aim of the work was to study possible associations between the genetic polymorphisms *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2* and predisposition to the development of acute lymphoblastic leukemia in children of the East Siberian region.

Material and methods. A total of 82 children with acute lymphoblastic leukemia and 227 healthy volunteers with no history of hematological pathology were examined. Deletion polymorphisms in the glutathione S-transferase *GSTT1* and *GSTM1* genes were detected by polymerase chain reaction (PCR) with electrophoretic detection of amplification products in agarose gel; the type of acetylation was determined by genotyping SNP rs1495741 of the *NAT2* gene by conducting a polymerase chain reaction in real time. The material for the study was DNA samples isolated from buccal epithelium samples. Statistical processing allowed us to draw the following conclusions: the rate of acetylation of xenobiotics does not affect the risk of acute lymphoblastic leukemia in children of the Caucasian ethnic group of the East Siberian region. There is no associative relationship between deletions in the *GSTM1* and *GSTT1* genes and the risk of developing acute lymphoblastic leukemia in children of the Caucasian ethnic group of the East Siberian region. It was found that the risk of developing acute lymphoblastic leukemia in children was significantly higher with the variant of combinations of alleles of the rapid type of *NAT2* acetylation and normal activity of *GSST1* and *GSTM1* (G/G, active, active).

Key words: children, *NAT2*, glutathione-S-transferase, *GSTT1*, *GSTM1*, acute lymphoblastic leukemia.

For citation: Sjemschikova Yu.P., Stepanenko L.A., Peretolchina N.P., Bokova T.A., Barzunova T.V., Kozlov Yu.A., Malov S.I., Tolmacheva I.P., Malov I.V. Associations of polymorphisms of glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase type 2 genes in children with acute lymphoblastic leukemia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(4): 51–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–51–56

Последнее десятилетие ознаменовалось активным изучением фармакогенетического профиля пациента и разработкой персонализированного направления лекарственной терапии. Особый интерес представляет изучение ферментов биотрансформации ксенобиотиков — лекарственных и других чужеродных для организма соединений. К одним из наиболее изученных ферментов второй фазы метаболизма ксенобиотиков относят глутатион-S-трансферазу (GST), N-ацетилтрансферазу 2-го типа (NAT2), которые могут метаболизировать как ксенобиотик, так и метаболиты, образовавшиеся в процессе первой фазы детоксикации [1]. Генетически детерминированное изменение активности этих ферментов влияет на эффективность медикаментозной терапии и частоту ее побочных эффектов. Однако полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков рассматриваются и с позиции их роли в возникновении заболеваний. Это связано с наследственно детерминированной чувствительностью к действию мутагенов, которое может индуцировать онкогенез. Так, по данным литера-

туры, обнаружена связь нулевых генотипов *GSTT1*, *GSTM1* и рака мочевого пузыря, первичного рака печени и пищевода в китайской популяции [2]. Установлен повышенный риск развития миело-пролиферативных болезней при гомозиготном носительстве нулевого аллеля *GSTT1* [3]. С повышенным риском развития острого миелоидного лейкоза ассоциирован нулевой генотип *GSTM1* у жителей Восточной Азии [4].

Точные причины развития острого лейкоза неизвестны. Одна из моделей возникновения острого лейкоза у детей — результат сложного взаимодействия полиморфных генетических систем организма и различных факторов окружающей среды [5]. Поскольку GST и NAT2 осуществляют окончательную детоксикацию ксенобиотиков, представляет интерес изучение распространенности в популяции полиморфных вариантов генов, кодирующих эти ферменты, и их возможной ассоциации с развитием острых лейкозов у детей

Цель исследования: выявить ассоциации между генетическими полиморфизмами *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT2* и предрасположенностью к развитию острых лимфобластных лейкозов у детей Восточно-Сибирского региона.

Характеристика детей и методы исследования

В исследовании приняли участие 82 ребенка, больных острым лимфобластным лейкозом (основная группа), находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении ГБУЗ ИГОДКБ. Группу контроля составили 227 здоровых студентов медицинского колледжа. Все обследуемые принадлежали к этнической группе русских. Группы были сопоставимы по полу. Средний возраст пациентов основной группы составил $5,6 \pm 4,6$ года, контрольной группы — $19,6 \pm 1,6$ года. Контрольная группа здоровых добровольцев именно этого возрастного диапазона была выбрана в связи с достоверным отсутствием у них гемобластоза и иного онкогематологического заболевания по данным анамнеза и амбулаторных карт.

Материалом для исследования служила ДНК, полученная путем соскоба буккального эпителия. Образцы буккального эпителия были взяты после получения информированного согласия добровольца или законного представителя пациента. Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (протокол №3 от 2018 г.). Определение делеционных полиморфизмов в генах глутатион-S-трансфераз *GSTT1* и *GSTM1* человека осуществляли с помощью набора реагентов «АмплиСенс *GSTT1/GSTM1*-EPH» (Москва) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Молекулярно-генетические

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Съемщикова Юлия Павловна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования Иркутского государственного медицинского университета; врач-педиатр, гастроэнтеролог Иркутской государственной областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9049-0450

Степаненко Лилия Александровна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней и детских инфекций Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5792-7283

Перетолчина Надежда Павловна — старший преподаватель кафедры медицинской биологии Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9426-5197

Барзунова Татьяна Владимировна — асс. кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2799-5680

Малов Сергей Игоревич — д.м.н., проректор по научной работе, доц. кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3135-4616

Малов Игорь Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0122-4618

664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Козлов Юрий Андреевич — д.м.н., чл.-корр. РАМН, зав. кафедрой педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования Иркутского государственного медицинского университета, гл. врач Иркутской государственной областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2313-897X

Толмачева Ольга Петровна — врач-гематолог, онколог отделения онкогематологии Иркутской государственной областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-0472-7605

664003 Иркутск, б-р Гагарина, д. 4

Бокова Татьяна Алексеевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр., рук. отделения педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-6428-7424

129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Таблица 1. Распределение детей по типу ацетилирования в исследуемых группах
Table 1. Distribution of children by type of acetylation in the study groups

Тип ацетилирования	Больные (n=82)	Контроль (n=250)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC модели
Кодоминантная модель наследования					
Медленный	44 (53,7%)	141 (56,4%)	1,00	0,2829	374,7
Промежуточный	29 (35,4%)	95 (38%)	0,98 (0,57—1,67)		
Быстрый	9 (11%)	14 (5,6%)	2,06 (0,83—5,08)		
Доминантная модель наследования					
Медленный	44 (53,7%)	141 (56,4%)	1,00	0,6648	375,0
Промежуточный + быстрый	38 (46,3%)	109 (43,6%)	1,12 (0,68—1,84)		
Рецессивная модель наследования					
Медленный + Промежуточный	73 (89%)	236 (94,4%)	1,00	0,1125	372,7
Быстрый	9 (11%)	14 (5,6%)	2,08 (0,86—5)		

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; AIC — информационный критерий Акаике.

исследования проводили на базе НИИ биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета. Для экстракции ДНК использовали комплект реагентов РИБО-преп («АмплиСенс», Россия), рекомендованный ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, в соответствии с инструкцией. Выделенную ДНК непосредственно использовали для постановки ПЦР с электрофоретической детекцией на амплификаторе «БИС» (Новосибирск). С пробами ДНК проводили реакцию амплификации фрагментов генов *GSTT1* и *GSTM1*, содержащих делеционные полиморфизмы, при помощи специфических праймеров и фермента Taq-полимеразы. В качестве внутреннего контроля использовали ген альбумина (после амплификации фрагмент присутствовал всегда). Приготовление реакционных смесей проводили согласно инструкции к набору реагентов. Общий объем реакционной смеси составил 25 мкл, включая объем пробы ДНК — 10 мкл. Программа амплификации включала следующие этапы: удержание температуры — 95 °С 5 мин; циклирование 1 — 95 °С — 15 с, 60 °С — 15 с, 72 °С — 20 с, число циклов 45; циклирование 2 — 72 °С — 2 мин, число циклов 1. Анализ продуктов амплификации проводили разделением фрагментов ДНК в агарозном геле в соответствии с инструкцией к используемому комплекту реагентов. Разделение фрагментов осуществляли в агарозном геле толщиной около 0,6 см, концентрацией агарозы 1,7%. Количество продукта амплификации, вносимого в лунку, составляло 5 мкл. В каждом ряду дорожек геля обязательно содержались положительный контроль ПЦР (K+) и маркер молекулярных масс ДНК. Интерпретацию результатов ПЦР-исследования проводили по наличию или отсутствию на электрофореграмме специфических полос амплифицированной ДНК. Длина специфических полос амплифицированных

фрагментов ДНК составляла: *GSTT1* — 459 п.н., *GSTM1* — 219 п.н., ALB — 350 п.н.

Интерпретацию результатов анализа полиморфизма в генах *GSTT1* и *GSTM1* проводили следующим образом:

1. Отсутствие в дорожке полосы 459 п.н. при наличии полосы 350 п.н. — делеция в гене *GSTT1* в гомозиготном состоянии.
2. Наличие в дорожке полосы 459 п.н. при наличии полосы 350 п.н. — не обнаружено делеции в гене *GSTT1* в гомозиготном состоянии.
3. Отсутствие в дорожке полосы 219 п.н. при наличии полосы 350 п.н. — делеция в гене *GSTM1* в гомозиготном состоянии.
4. Наличие в дорожке полосы 219 п.н. при наличии полосы 350 п.н. — не обнаружено делеции в гене *GSTM1* в гомозиготном состоянии.
5. В дорожке, соответствующей положительному контролю этапа ПЦР (K+), должны быть 3 полосы на уровне 459, 350 и 219 п.н.
6. Полоса 350 п.н. должна быть во всех пробах, содержащих ДНК человека. Результат ПЦР-исследования считали достоверными, если были получены правильные результаты для положительного и отрицательного контролей амплификации и отрицательного контроля экстракции ДНК.

Тип ацетилирования определяли в НИИ биомедицинских технологий ИГМУ с помощью генотипирования SNP rs1495741 гена *NAT2* путем проведения ПЦР в реальном времени [6]. Суммарную фракцию нуклеиновых кислот (ДНК) выделяли из 100 мкл исследуемого материала сорбционным методом с помощью набора ДНК-сорб-В согласно протоколу производителя («ИнтерЛабСервис», Москва). Идентификацию генотипа осуществляли по стандартному протоколу с использованием амплификатора Real-time CFX96 Touch, сигнал флуоресценции регистрировали по каналам FAM (520 нм) R6G (557 нм) путем

детекции сигнала между 18–38 циклами. Генотип *AA* соответствовал медленному типу ацетилирования, *AG* — промежуточному, *GG* — быстрому.

Статистический анализ проведен с помощью языка программирования R для статистической обработки данных и работы с графикой, соответствие распределения генотипов и аллелей ожидаемому, рассчитанному согласно равновесию Харди–Вайнберга, оценивали с помощью критерия χ^2 [7]. Частоты аллелей в исследуемых группах сравнивали с использованием точного критерия Фишера при уровне значимости $p < 0,05$. Ассоциацию генотипов *GSTT1*, *GSTM1* и *NAT2* рассчитывали с использованием пакета SNPassoc и перестановочного точного теста Фишера [8]. Различия в группах считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

N-ацетилтрансфераза 2-го типа (*NAT2*) и глутатион-S-трансфераза (*GST*) относятся к ферментам второй фазы универсального комплекса детоксикации человека. *NAT2* участвует в активации и обезвреживании лекарственных препаратов и возможных канцерогенов. Полиморфизмы в гене определяют различную скорость работы фермента: быстрое, промежуточное и медленное ацетилирование. Тип ацетилирования и некоторые полиморфизмы гена ассоциированы с высоким риском развития рака и лекарственной токсичности. Так, известна роль однонуклеотидного полиморфизма rs1799931 и медленного типа ацетилирования в развитии острого лейкоза, показанного в китайской популяции [9].

Согласно полученным нами данным частота генотипа *NAT2*, связанного с медленным ацетилированием, была преобладающей — 53,7%, промежуточный тип ацетилирования составил 35,37%, быстрый тип — 10,97% (табл. 1). Расчет отношения шансов (ОШ) развития острого лейкоза проводился по трем моделям наследования: модель 1 (кодминантная) основана на влиянии каждого типа ацетилирования, модель 2 (доминантная) — только медленного типа ацетилирования, модель 3 (рецессивная) — только быстрого типа ацетилирования. Согласно результатам во всех трех моделях наследования не получено статистически значимых различий и, соответственно,

не выявлено ассоциативной связи между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и развитием лейкозов у детей.

GSTT1 — ген, кодирующий фермент глутатион-S-трансферазу класса "тета" (Θ). Этот белок катализирует конъюгацию восстановленного глутатиона с разнообразными электрофильными и гидрофобными молекулами. Есть сведения, что нулевые генотипы *GSTT1* связаны с повышенным риском возникновения лейкозов у жителей Восточной Азии [10].

GSTM1 — ген, кодирующий глутатион-S-трансферазу класса «мю» (μ). Данный фермент участвует в обезвреживании путем связывания с глутатионом электрофильных веществ, включающих канцерогены, лекарственные препараты, продукты окислительного стресса, токсины и токсиканты из окружающей среды. Делеции гена *GSTM1* ассоциированы с повышенным риском развития некоторых раковых заболеваний вследствие недостаточной дезактивации токсичных веществ и карциногенов [11].

Установлено, что частота заболевания острым лимфобластным лейкозом, в зависимости от делеций *GSTT1* и *GSTM1*, не имеет статистически значимых отличий от группы контроля (табл. 2).

Для установления ассоциативной связи между типом ацетилирования и генетическими полиморфизмами *GSTT1* и *GSTM1* был проведен расчет ОШ по рецессивной модели наследования, так как у носителей гомозиготных вариантов аллелей с делецией синтез фермента не происходит [12]. Согласно рецессивной модели ($F = 13,266$; $df = 6$; $p = 0,032$) риск развития острого лейкоза выше в 7,45 раза при варианте сочетаний аллелей быстрого типа ацетилирования (*G/G*) и нормальной активностью *GSST1* и *GSTM1* ($p_{\text{perm}} < 0,05$). В отношении других показателей достоверных отличий не получено (табл. 3). Приведенные данные получены впервые, и в доступных источниках литературы ранее нам не встречались.

Для выявления взаимодействий генов *NAT2*, *GSTT1* и *GSTM1* были построены генетические сети с помощью алгоритма GeneMANIA и программы Cytoscape 3.10.1 (см. рисунок) [13]. Продукты этих генов, участвуя во второй фазе метаболизма чуже-

Таблица 2. Частота генотипов *GSTT1* и *GSTM1* среди взрослых и детей, проживающих на территории Восточной Сибири
Table 2. The frequency of *GSTT1* and *GSTM1* genotypes among adults and children living in Eastern Siberia

Генотип	Группа контроля (<i>n</i> =227)	Основная группа (<i>n</i> =82)	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> (критерий χ^2)
<i>GSTT1-active</i>	182 (0,8018)	68 (0,8293)		
<i>GSTT1-null</i>	45 (0,1982)	14 (0,1707)	0,84 (0,42–1,59)	0,587
<i>GSTM1-active</i>	115 (0,5066)	38 (0,4634)		
<i>GSTM1-null</i>	112 (0,4934)	44 (0,5366)	1,19 (0,71–1,98)	0,5025

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

родных веществ, катализируют разные процессы: *NAT2* — перенос ацетильной группы к субстрату, а *GSTT1* и *GSTM1* — перенос глутатиона к субстрату или восстановление органических гидро- и эндопероксидов до спиртов [14]. Таким образом, конъюгация потенциально токсичных веществ и участие в этом ферментов зависят от химической структуры веществ и функциональных групп, которые доступны для процессов метаболизма.

Согласно результатам межгенных и белковых взаимодействий *NAT2* и *GSTM1* имеют общие связи с DAO и FAH. DAO — диаминоксаза, участвует в метаболизме, окислении и инактивации гистамина и полиаминов [15]. FAH — фумарилацетатгидролаза, катализирует метаболизм аминокислот и липидов. Наиболее известна роль мутаций в гене *FAH* в развитии наследственной тирозинемии I типа [16]. Исходя из представленных данных в результате реакций, которые катализируются DAO и FAH, образуются промежуточные метаболиты, используемые в качестве субстрата в реакциях, катализируемых *NAT2* или *GSTM1* и *GSTT1*.

Таким образом, быстрая активация канцерогенов путем N-ацетилирования может быть частью накопительного эффекта, приводящего к мутациям в стволовых клетках, и служить триггером в развитии острого лейкоза у детей. Процесс метаболизма чужеродных веществ — многостадийный, в нем участвуют белки-ферменты различных семейств. Следовательно, для определения роли полиморфизмов необходимо рассматривать их взаимодействие на разных стадиях. Дальнейшее изучение фармакогеномных маркеров представляется перспективным, особенно для определения групп риска, а в последующем — персонализации терапии.

Выводы

1. Скорость ацетилирования ксенобиотиков не влияет на риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей европеоидной этнической группы Восточно-Сибирского региона.

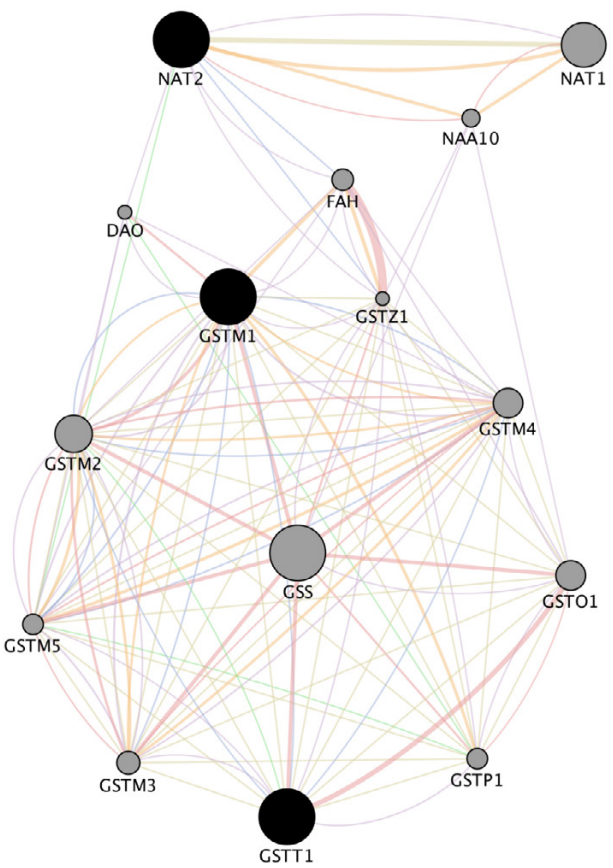


Рисунок. Генная сеть генов *NAT2*, *GSTT1* и *GSTM1* (использование алгоритма GeneMANIA).
Fig. The gene network of the *NAT2*, *GSTT1* and *GSTM1* genes (using the GeneMANIA algorithm).

2. Ассоциативная связь между делециями в генах *GSTM1* и *GSTT1* и риском развития острого лимфобластного лейкоза у детей европеоидной этнической группы Восточно-Сибирского региона отсутствует.

3. Риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей достоверно выше при варианте сочетаний аллелей быстрого типа ацетилирования *NAT2* и нормальной активностью *GSST1* и *GSTM1* (*G/G*, *active*, *active*).

Таблица 3. Распределение детей по типу ацетилирования и генетических полиморфизмов *GSTT1* и *GSTM1* в исследуемых группах

Table 3. Distribution of children by type of acetylation and genetic polymorphisms *GSTT1* and *GSTM1* in the study groups

Сочетание генотипов (rs1495741, <i>GSTT1</i> , <i>GSTM1</i>)	Контроль, % (n=255)	Больные, % (n=82)	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> _{perm}
A/–, <i>active</i> , <i>active</i>	30,86	20,73	1,00	
A/–, <i>active</i> , <i>null</i>	28,46	37,19	1,89 (1,02–3,49)	0,088
A/–, <i>null</i> , <i>active</i>	9,12	10,98	1,55 (0,61–3,98)	0,77
A/–, <i>null</i> , <i>null</i>	6,79	2,44	0,66 (0,14–3,05)	0,343
G/G–, <i>active</i> , <i>active</i>	8,76	12,2	7,45 (1,79–30,98)	0,008*
G/G–, <i>active</i> , <i>null</i>	12,12	12,8	1,18 (0,23–6,03)	1
G/G–, <i>null</i> , <i>active</i> +G/G, <i>null</i> , <i>null</i>	3,89	3,66	1,9 (0,16–21,45)	0,604

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Зобнин Ю.В. Токсическое повреждение печени у детей. Сибирский медицинский журнал 2017; 4: 37–51. [Zobnin Yu.V. Toxic liver damage in children. Sibirskii meditsinskii zhurnal 2017; 4: 37–51. (in Russ.)]
2. Xiao Y., Ma J.Z. Study of the relationship between glutathione S-transferase genetic polymorphisms M1 and T1 and susceptibility to primary liver cancer in Chinese: a meta-analysis. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2012; 20(10): 774–779. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2012.10.014
3. Ovsepyan V.A., Tregubova E.V., Luchinin A.S., Minaeva N.V. Gene Polymorphism of Xenobiotic Biotransformation Enzymes in Patients with Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Bull Exp Biol Med 2019; 167(6): 767–770. DOI: 10.1007/s10517–019–04619–5
4. He H.R., You H.S., Sun J.Y., Hu S.S., Ma Y., Dong Y.L., Lu J. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and susceptibility to acute myeloid leukemia: meta-analyses. Jpn J Clin Oncol 2014; 44(11): 1070–1081. DOI: 10.1093/jco/hyu121
5. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Онкогематология 2006; 1(2): 50–63. [Maschan M.A., Myakova N.V. Acute lymphoblastic leukemia in children. Onkogematologiya 2006; 1(2): 50–63. (in Russ.)]
6. Огарков О.Б., Перетолчина Н.П., Малов С.И., Орлова Е.А., Степаненко Л.А., Хромова П.А. и др. Методика определения скорости ацетилирования ксенобиотиков по таq SNP rs1495741. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2022; 173(4): 527–531. [Ogarkov O.B., Peretolchina N.P., Malov S.I., Orlova E.A., Stepanenko L.A., Khromova P.A. et al. Methodology for determining the rate of acetylation of xenobiotics using taq SNP rs1495741. Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny 2022; 173(4): 527–531. (in Russ.)] DOI: 10.47056/0365–9615–2022–173–4–527–531
7. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. <https://www.R-project.org/> / Ссылка активна на 27.06.2024.
8. González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J.M., Estivill X., Moreno V. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. Bioinformatics 2007; 23(5): 654–655. DOI: 10.1093/BIOINFORMATICS/BTM025
9. Zhu X., Liu Y., Chen G., Guo Q., Zhang Z., Zhao L. et al. Association between NAT2 polymorphisms and acute leukemia risk: A meta-analysis. Medicine 2019; 98(12): e14942. DOI: 10.1097/MD.00000000000014942
10. Hu T., Zhou G., Li W. Association between the Individual and Combined Effects of the GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Risk of Leukemia: A Meta-Analysis. Front Genet 2022; 13:898937. DOI: 10.3389/fgene.2022.898937
11. Rostami G., Assad D., Ghadyani F., Hamid M., Karami A., Jalaeikhoo H. et al. Influence of glutathione S-transferases (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) genetic polymorphisms and smoking on susceptibility risk of chronic myeloid leukemia and treatment response. Mol Genet Genomic Med 2019; 7(7): e00717. DOI: 10.1002/mgg3.717
12. McIlwain C.C., Townsend D.M., Tew K.D. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. Oncogene 2006; 25(11): 1639–1648. DOI: 10.1038/sj.onc.1209373
13. Warde-Farley D., Donaldson S.L., Comes O., Zuberi K., Badrawi R., Chao P. et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. Nucleic Acids Res. 2010; 38(Web Server issue): W214–20. DOI: 10.1093/nar/gkq537
14. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. Биомедицинская химия 2009; 55(3): 255–277. [Kulinskij V.I., Kolesnichenko L.S. Glutathione system I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases. Biomeditsinskaya khimiya 2009; 55(3): 255–277. (in Russ.)]
15. Nagano T., Yamao S., Terachi A., Yarimizu H., Itoh H., Katasho R. et al. D-amino acid oxidase promotes cellular senescence via the production of reactive oxygen species. Life Sci Alliance 2019; 2(1): e201800045. DOI: 10.26508/lsa.201800045
16. Morrow G., Angileri F., Tanguay R.M. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease. Adv Exp Med Biol. 2017; 959: 25–48. DOI: 10.1007/978–3–319–55780–9_3

Поступила: 02.07.24

Received on: 2024.07.02

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности фенотипа и генотипа изолированных кистозных болезней почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

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

Phenotype and genotype features of isolated cystic kidney diseases with autosomal recessive type of inheritance in children

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Актуальность проблемы наследственных кистозных болезней (кистозов) почек обусловлена широкой вариабельностью почечного фенотипа и особенностей генотипа, определяющего прогноз, прогрессированием в почечную недостаточность уже в детском возрасте.

Цель исследования. Представить результаты анализа корреляции генотипа и фенотипа, функции почек у детей при изолированных кистозных болезнях почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Пациенты и методы. У 14 детей (из 13 семей) в возрасте 9 мес — 17 лет оценены особенности клинического фенотипа кистоза почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и мутаций генов по результатам молекулярно-генетического исследования.

Результаты. В 3 (23%) из 13 семей семейный анамнез отягощен по кистам почек. Представлена характеристика мутаций генов при кистозных болезнях почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у 13 пациентов. Из 21 идентифицированного варианта в генах *PKHD1*, *INVS*, *NPHP1*, *TMEM67* у 15 (71%) обнаружены известные патогенные варианты, у 6 (29%) — варианты ранее не описанные в базах данных. У 11 детей с фенотипом поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и фиброзом печени идентифицированы варианты гена *PKHD1*. Вариант C>T (p.Thr36Met) — самый распространенный среди детей с идентифицированными вариантами мутаций гена *PKHD1* при поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у 5 из 21 (23,8%), вариант c.664A>G (p.Ile222Val) выявлен у 1 (4,8%) пациента, c.6992T>A (p.Ile2331Lys) — у 1, c.10444C>T (p.Arg3482Cys) — также у 1. У 3 детей с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными патогенными вариантами в генах *INVS*, *NPHP1*, *TMEM67* подтверждены инфантильный ($n=1$) и ювенильный ($n=2$) нефронофтиз.

Заключение. Особенности генотипа и фенотипа у 14 детей с аутосомно-рецессивными изолированными кистозами почек представлены при поликистозной болезни почек ($n=11$) и нефронофтизе ($n=3$), из них в возрасте 2–17 лет хроническая болезнь почек установлена у 13 детей: у 4 (30,8%) — C1, у 4 (30,8%) — C2, у 3 (23%) — C3, у 1 (7,7%) — C4, у 1 (7,7%) — C5.

Ключевые слова: дети, изолированные кистозные болезни почек, генотип, фенотип, аутосомно-рецессивный тип наследования.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Особенности фенотипа и генотипа изолированных кистозных болезней почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 57–62. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-57-62

The relevance of the problem of hereditary cystic kidney diseases (cystosis) is due to the wide variability of the renal phenotype and the genotype that determines the prognosis, the progression to renal failure as early as in childhood.

Purpose. To present the results of the analysis of the correlation of genotype and phenotype, renal function in isolated cystic kidney diseases with an autosomal recessive type of inheritance in children.

Material and methods. in 14 children (from 13 families) aged 9 months — 17 years, the features of the clinical phenotype of kidney cysts with autosomal recessive type of inheritance and gene mutation were evaluated according to the results of a molecular genetic study.

Results. In 3 (23%) of 13 families, the family history is burdened by kidney cysts. The characteristic of gene mutation in cystic kidney diseases with autosomal recessive type of inheritance in 13 patients is presented (in 2 tables). Of the 21 identified variants in the genes *PKHD1*, *INVS*, *NPHP1*, *TMEM67*, 15 (71%) had known pathogenic significance, 6 (29%) had previously undescribed variants in databases. Variants of the *PKHD1* gene were identified in 11 children with the phenotype of polycystic kidney disease with autosomal recessive type of inheritance and liver fibrosis. In the study, variant C.107C>T (Thr36Met) is the most common among children with identified variants of the *PKHD1* gene in autosomal recessive polycystic kidney disease in 5 out of 21 (23.8%), c.664A>G (Ile222Val) in 1 (4.8%), c.6992T>A (Ile2331Lys) in 1 (4.8%), c.10444C>T (Arg3482Cys) at 1 (4.8%). Infantile ($n=1$) and juvenile ($n=2$) nephronophthisis were confirmed in 3 children with homozygous and compound heterozygous pathogenic variants in the *INVS*, *NPHP1*, *TMEM67* genes.

Conclusion. The features of the genotype and phenotype are presented in 14 children with autosomal recessive type of inheritance of isolated kidney cysts in autosomal recessive polycystic kidney disease ($n=11$) and nephronophthisis ($n=3$), of whom chronic kidney disease was established in 13 children aged 2–17 years: in 4 (30.8%) C1, in 4 (30.8%) C2, in 3 (23%) C3, in 1 (7.7%) C4, in 1 (7.7%) C5.

Key words: children, isolated cystic kidney disease, genotype, phenotype, autosomal recessive type of inheritance.

For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D. Phenotype and genotype features of isolated cystic kidney diseases with autosomal recessive type of inheritance in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(4): 57–62 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-57-62

Актуальность проблемы наследственных кистозных болезней (кистозов) почек у детей обусловлена вариабельностью почечного и внепочечного фенотипа, прогрессированием в терминальную ста-

дию почечной недостаточности уже в детском возрасте. В литературе выделяют изолированные и синдромальные (в структуре наследственных синдромов) кистозы почек у детей. Среди кистозов почек с ауто-

сомно-рецессивным наследованием известны поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и нефронофтиз. Варианты мутаций генов наследственных кистозных болезней почек у детей определяют особенности почечного фенотипа, течения и прогрессирования хронической болезни почек, риск рецидива в посттрансплантационном периоде [1–5].

Мутации гена *PKHD1* служат причиной более 90% случаев аутосомно-рецессивной поликистозной болезни с кистозом почек и врожденным фиброзом печени. Согласно классификации S.M. Bonsib (2010) выделяют 2 клинических фенотипа аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, обусловленных патогенными вариантами гена *PKHD1*: классический — у новорожденных и детей грудного возраста, для которого характерно большинство случаев мертворождений и летальных исходов, и детский — с фиброзом печени [1–3, 6–8]. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек у детей вследствие мутаций гена *DZIP1L* встречается редко, может протекать без фиброза печени и характеризуется медленным прогрессированием хронической болезни почек [9].

Мутации более 90 генов служат причиной нефронофтиза и связанных с ним цилиопатий — частой наследственной причиной терминальной стадии почечной недостаточности у детей и подростков. Первыми проявлениями нефронофтиза у 65% пациентов были анемия, симптомы почечной недостаточности [10]. Инфантильный нефронофтиз характеризуется началом формирования почечных кист внутриутробно или на первом году жизни, увеличением объема почек при рождении, быстрым прогрессированием хронической болезни почек с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности к 1–3 годам. При ювенильном нефронофтизе кисты мозгового слоя паренхимы почек формируются после рождения, но различимы при ультразвуковом исследовании становятся к моменту исхода в терминальную стадию почечной недостаточности (к 13 годам), при рождении объем почек нормальный, уменьшается к 10–13 годам [3, 10].

Цель исследования: представить результаты анализа корреляции генотипа и фенотипа, оценки состояния функции почек у детей при кистозных болезнях почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

© Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., 2024

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

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

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

Характеристика пациентов и методы исследования

В исследование включены 14 пациентов из 13 семей в возрасте от 9 мес до 17 лет, поступивших в клинику Университета. В работе использованы анамнестический, катamnестический, клинико-лабораторный, инструментальный, функциональный, молекулярно-генетический методы.

Всем детям проведено ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости. При ультразвуковом исследовании почек оценивали объем почек, локализацию, количество и размеры кист, состояние паренхимы и характер кровотока. Объем почек, рассчитанный по формуле (длина, см × ширина, см × толщина, см × 0,52), сравнивали для каждого пациента с нормами по росту и полу [5]. Учтены результаты ранее выполненных исследований (внутривенная урография, магнитно-резонансная или компьютерная томография почек и органов брюшной полости, биопсия печени).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие в паренхиме обеих почек множественных диффузных округлых образований, не имеющих кровотока и связи с чашечно-лоханочной системой по результатам ультразвукового исследования и рентгеноконтрастных исследований у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом кистозного заболевания почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие почечных кист, наличие кровотока в просвете округлых образований в паренхиме почек или их сообщение с чашечно-лоханочной системой по результатам ультразвукового исследования или рентгеноконтрастных исследований, фенотип синдромальной формы кистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования.

Стадии хронической болезни почек у детей устанавливали в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI (2002) и R.J. Hogg и соавт. (2003) [11] по критериям скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по клиренсу креатинина в формуле Schwartz; микроальбуминурии и/или протеинурии.

У детей оценены результаты молекулярно-генетического исследования (полноэкзомного секвенирования ДНК), проведенного в лабораториях, имеющих действующую лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение ДНК тестов, и медицинское оборудование, зарегистрированное в РФ.

Полученные результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Excel 2003 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

У 14 детей из 13 семей родители не являлись кровными родственниками. В 3 из 13 семей родственники 1–2-й степени родства имели единичные или мно-

жественные почечные кисты. По результатам молекулярно-генетического исследования идентифицированы патогенные варианты генов: фиброцистина (*PKHD1*), инверсина (*INVS*), нефроцестина (*NPH1*) и трансмембранного белка (*TMEM67*) у 14 детей.

Из 14 детей у 11 (79%) из 10 семей клинический фенотип соответствовал аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, у 3 (21%) из 3 семей — нефронофтизу. В 2 семьях у родственников имелись случаи аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, в одной семье — нефронофтиз.

Манифестация клинического фенотипа у 11 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте 3–17 лет характеризовалась гиперэхогенностью паренхимы со снижением или утратой корково-мозговой дифференцировки и увеличением объема почек, из них у 4 (36%) — почти в 1,5 раза больше нормы, у 7 (64%) — более чем в 1,5 раза больше нормы; диффузными множественными кистами размером 2–11 мм в паренхиме обеих почек без значительного роста в 100% случаев; патологией гепатобилиарного тракта, включая врожденный фиброз печени ($n=8$), поликистоз печени ($n=7$), расширение внутривисцеральных и внепечерочных желчных протоков ($n=6$), холангит и желчные микролиты ($n=1$), нефункционирующий желчный пузырь ($n=1$). Артериальная гипертензия диагностирована у 6 (55%) обследуемых, синдром портальной гипертензии — у 6 (55%), из них с варикозным расширением вен пищевода 2-й степени в 5 случаях, с формированием спленоренальных анастомозов и пищеводно-желудочным кровотечением у 1 больного, реканализацией пупочной вены в 1 случае и кавернозной трансформацией в. *portae* в 1 случае. У всех детей фенотип аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек соответствовал «детской» клинической форме (по классификации S.M. Bonsib, 2010).

Клиническая манифестация заболевания у 3 детей с изолированным нефронофтизом в возрасте от 9 мес до 17 лет характеризовалась анемией ($n=3$); артериальной гипертензией ($n=2$); увеличением объема почек у 2 из 3 детей более чем в 1,5 раза от нормы в грудном и раннем возрасте; множественными диффузными почечными кистами размером 4–8 мм без динамики роста; гиперэхогенностью и отсутствием корково-мозговой дифференцировки паренхимы. Следует отметить, что анемия служила ранним клиническим проявлением у детей с нефронофтизом. Уменьшение объема почек отмечено в возрасте 12 лет при исходе в терминальную стадию почечной недостаточности у девушки с ювенильной формой нефронофтиза, которая в возрасте 17 лет является реципиентом трупной почки. С учетом наличия внепочечных проявлений и их характера у 3 детей исключены синдромы, связанные с нефронофтизом.

Из 14 детей у 11 (79%) из 10 семей идентифицированы мутации гена *PKHD1* (табл. 1), обуславливаю-

щие аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек, у 3 (21%) из 3 семей — мутации генов *INVS*, *NPH1*, *TMEM67*, ответственные за формирование фенотипа изолированного нефронофтиза (табл. 2).

Из идентифицированных у пациентов с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек мутаций гена *PKHD1* 71% классифицированы как патогенные варианты с известной патогенной значимостью, 29% — ранее не описанные в базах данных (см. табл. 1). Описанные ранее патогенные варианты мутаций гена *PKHD1* идентифицированы в экзонах 3, 16, 41 и 48. У пробанда и сибса с вариативностью почечной и печеночной характеристик фенотипа аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек выявлены два варианта: описанный ранее патогенный вариант в экзоне 41 гена *PKHD1* и ранее не описанный вариант в экзоне 15. Среди 11 детей с клиническим фенотипом аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек самыми распространенными патогенными вариантами гена *PKHD1* был с.107C>T (p.Thr36Met), который идентифицирован в 3,8% случаев. Варианты с.664A>G (p.Ile222Val), с.6992T>A (p.Ile2331Lys) и с.10444C>T (p.Arg3482Cys) встречались каждый в одном случае (4,8%).

У 3 детей с нефронофтизом идентифицированы гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты в генах *INVS*, *NPH1*, *TMEM67*, при этом у 1 ребенка выявлены два ранее не описанные варианта.

У 14 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек и нефронофтизом острое повреждение почек не выявлено. Из 11 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек у 3 (27,3%) констатированы хроническая болезнь почек C1, у 4 (36,4%) — C2, у 3 (27,3%) — C3, у 1 (9%) — C4. Подростку 17 лет с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек показана комбинированная трансплантация почки и печени (см. табл. 1, №11).

У девочки с инфантильной формой нефронофтиза (см. табл. 2, №1) и вариантом в гене *INVS* выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (50 мл/мин/1,73 м²) в возрасте 9 мес. У мальчика 3 лет с ювенильной формой нефронофтиза вследствие описанного ранее патогенного варианта гена *TMEM67* констатирована хроническая болезнь почек C1. Пациентка 17 лет с ювенильным нефронофтизом вследствие делеции участка (с захватом гена *NPH1*) длинного плеча хромосомы 2 с прогрессированием в хроническую болезнь почек C5 (к 12 годам) является реципиентом трупной трансплантации почки (см. табл. 2, №3).

Обсуждение

Нами представлены особенности клинического фенотипа и варианты мутаций генов, ответственных за развитие кистозов почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у 14 детей (13 пробандов и 1 сибс пробанда), у которых в 11 случаях диагно-

стирована аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, а в 3 случаях — нефронофтиз (инфантильный в 1 случае и ювенильный в 2 случаях).

Считают, что скорость прогрессирования хронической болезни почек у детей в группе наслед-

ственных кистозов зависит от процента кистозно-измененных канальцев или клубочков, от динамики роста кист и/или увеличения их количества, наличия ренального маловодия в пренатальном периоде, перенесенного острого повреждения почек

Таблица 1. Варианты мутаций гена *PKHD1* у детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (АРПБП)

Table 1. Mutation variants of the *PKHD1* gene in children with autosomal recessive polycystic kidney disease

№	Возраст, годы	Ген/классификация варианта	Характер мутации: хромосома/транскрипт, экзон, положение в кДНК, зиготность
1	3	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51947999; G>A, с.107C>T, p.Thr36Met, гетерозигота 6:51935807; T>C, с.664A>G, p.Ile222Val, гетерозигота
2	3	<i>PKHD1</i> патогенная	6:52083201; G>A, ENST00000371117, с.107C>T, p.Thr36Met, гетерозигота 6:51775870; C>T, ENST00000371117, с. 8492G>A, p.Arg2831Lys, гетерозигота
3	3	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51771090A>T, NM_138694.3, экзон 41, с. 6731T>A, p.Leu2244His, гетерозигота 6:51924794T>G, NM_138694.3, экзон 15, с.1165A>C, p.Thr389Pro, гетерозигота
4	7	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51771090A>T, NM_138694.3, экзон 41, с. 6731T>A, p.Leu2244His, гетерозигота 6:51924794T>G, NM_138694.3, экзон 15, с.1165A>C, p.Thr389Pro, гетерозигота
5	7	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51947999G>A, NM_138694.3, с.107C>T, p.Thr36Met, гетерозигота 6:51923171; G>A, NM_138694.3, с.1462C>T, p.Arg488Trp, гетерозигота
6	7	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51867879; G>A, ENST00000371117, ENSP00000360158, экзон 48, с. 7717C>T, p.Arg2573Cys, гомозигота
7	10	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51659682; G>A, ENST00000371117, с.10444C>T, p.Arg3482Cys, гетерозигота 6:52083205; C>T, ENST00000371117, с.103G>A, p.Gly35Arg, гетерозигота
8	11	<i>PKHD1</i> патогенная	6:NM_138694.4; с. 8247G>C, p.Trp2749Cys, гетерозигота 6:NM_138694.4; с.9071G>A, p.Cys3024Tyr, гетерозигота
9	14	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51923147; G>G/A, ENST00000371117, экзон 16, с. 1486C>C/T, p.R496Ter, нонсенс, образование стоп-кодона, гетерозигота 6:51889479; G>G/A, ENST00000371117, экзон 32, с. 5129C>C/T, p.Pro1710Lei, миссенс, гетерозигота
10	15	<i>PKHD1</i> патогенная	6:NM_138694.4, с.107C>T, p.Thr36Met, гетерозигота 6:NM_138694.4, с. 6992T>A, p.Ile2331Lys, гетерозигота
11	17	<i>PKHD1</i> патогенная	6:51947999; G>A, экзон 3, с.107C>T, p.Thr36Met, миссенс, гетерозигота 6:51887734; C>A, экзон 33, с.5245G>T, p.Gly1749Cys, миссенс, гетерозигота

Таблица 2. Варианты мутаций генов *INVS*, *TMEM67*, *NPHP1* у детей с нефронофтизом

Table 2. Mutation variants of *INVS*, *TMEM67*, *NPHP1* genes in children with nephronophthisis

№	Возраст, годы/диагноз	Ген/классификация варианта	Характер мутации: хромосома/ транскрипт, экзон, положение в кДНК, зиготность
1	9 мес/НФ2	<i>INVS</i> патогенная	9:g.100246787; G>C, ENST00000262457, ENSP00000262457, экзон 8, с.1078G>C, p.Ala360Pro, гетерозигота 9:g.100246489; A>C, ENST00000262457, интрон 7, с.907–127A>C, гетерозигота
2	3 года/НФ11	<i>TMEM67</i> патогенная	8:g.93795970; T>C, ENST00000453321, ENSP00000389998, экзон 18, с.1843 T>C, p.Cys615Arg, гомозигота
3	17 лет/НФ1	<i>NPHP1</i> патогенная	2:110097497–110212771, 2qdel(~115Kb), гомозигота

Примечание. НФ1 — нефронофтиз 1; НФ2 — нефронофтиз 2; НФ11 — нефронофтиз 11.

(в том числе в структуре Поттер-последовательности) в неонатальном и грудном возрастах, влияющих на скорость прогрессирования ишемии и склероза паренхимы [1–6, 12]. По нашим данным, у всех детей в возрасте старше 3 лет с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек и детей старше 9 мес с нефронофтизом при ультразвуковом исследовании выявлены множественные диффузные мелкие кисты максимальным диаметром не более 11 мм при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, не более 8 мм при нефронофтизе, гиперэхогенность паренхимы со снижением или без корково-мозговой дифференцировки. Острое повреждение почек не диагностировано. Хроническая болезнь почек констатирована у 13 детей старше 2 лет (11 — с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек и 2 — с нефронофтизом).

В нашем исследовании вариант с.107C>T (p.Thr36Met) является распространенным среди детей с идентифицированными вариантами гена *PKHD1* при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек; варианты с.664A>G (p.Ile222Val), с.6992T>A (p.Ile2331Lys), с.10444C>T (p.Arg3482Cys) встречались в единичных случаях, что согласуется с результатами крупного исследования генотип–фенотип корреляций у 304 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек. Авторы показали 5 наиболее частых из 563 диагностированных вариантов гена *PKHD1*, среди них с.107C>T (p.Thr36Met) составил 13,1%, с.4870C>T (p.Arg1624Trp) — 3,6%, с.664A>G (p.Ile222Val) — 3,2%, с.6992T>A (p.Ile2331Lys) — 2,7%, с.10444C>T (p.Arg3482Cys) — 2,3% [3].

По нашим данным, в семье с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек у 2 детей (пробанд и сибс пробанда) при идентичном генотипе по гену *PKHD1* установлены значительные клинические различия с тяжелым почечным и печеночным фенотипами и быстрым прогрессированием хронической болезни почек у младшего брата. R. Ajiri и соавт.

(2022) [13] указывают на выраженную вариабельность генотипа и фенотипа аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у сибсов в 15% семей.

У наблюдаемой нами пациентки 17 лет с гомозиготной делецией хромосомы 2 протяженностью ~115Kb с захватом гена *NPHP1* установлены клинические проявления изолированного нефронофтиза с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности в 12 лет, что потребовало трансплантации трупной почки. Аналогичные наблюдения приводят другие авторы. J. Li и соавт. (2023) [5] указывают на преобладание при нефронофтизе и связанных с ним заболеваний мутаций гена *NPHP1* (31%), из которых 89% составили гомозиготные делеции всего гена, в отсутствие внепочечных проявлений фенотипа и исходом в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте $12,4 \pm 0,6$ года [5]. X. Tang и соавт. (2022) [10] при мутациях гена *NPHP1* в 90% у пациентов отмечали фенотип изолированного нефронофтиза с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте $12,9 \pm 0,5$ года. В связи с редким развитием фиброза печени авторы рекомендуют проведение изолированной трансплантации почки детям с нефронофтизом при мутациях гена *NPHP1* [5].

Заключение

Описаны особенности генотипа и фенотипа, почечного исхода у 14 детей, из них у 11 с поликистозной болезнью почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и у 3 с нефронофтизом. У 13 детей в возрасте старше 2 лет с изолированными кистозными болезнями почек с аутосомно-рецессивным наследованием констатирована хроническая болезнь почек с нормальной C1 ($n=4$) и сниженной C2–5 функцией почек ($n=9$). Пациентка 17 лет с подтвержденным генетическим диагнозом ювенильный нефронофтиз имеет функционирующий в течение 5 лет трансплантат почки.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://omim.org/>. / Ссылка активна на 29.02.2024.
2. Inventory, classification and encyclopaedia of rare diseases, with genes involved. <https://www.orpha.net/> / Ссылка активна на 29.02.2024.
3. Burgmaier K., Brinker L., Erger F., Beck B.B., Benz M.R., Bergmann C. et al. ARegPKD consortium. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and *PKHD1* gene variants. *Kidney Int* 2021; 100(3): 650–659. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.019
4. Huang R., Fu F., Guo F., Zhou H., Yu Q., Yan S. et al. Prenatal diagnosis of polycystic renal diseases: diagnostic yield, novel disease-causing variants, and genotype-phenotype correlations. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2024; 6(1): 101228. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.101228
5. Li J., Su X., Zhang H., Wu W., Li J., Chen Y. et al. Genotype and phenotype analysis and transplantation strategy in children with kidney failure caused by *NPHP*. *Pediatr Nephrol* 2023; 38 (5): 1609–1620. DOI: 10.1007/s00467–022–05763–3
6. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша, 2020; 440. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney diseases in children. A guide for doctors. Ed. N.D. Savenkova. Saint-Petersburg, 2020; 440. (in Russ.)]
7. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66 (1): 47–51. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Renal oligohydramnios and Potter-sequence in cystic kidney diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66 (1): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–47–51

8. Андреева Э.Ф., Дюг И.В., Горячева Л.Г., Савенкова Н.Д. Синдром портальной гипертензии у детей с ауто-сомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2023; 68 (3): 61–67. [Andreeva E.F., Dyug I.V., Goryacheva L.G., Savenkova N.D. Portal hypertension syndrome in children with autosomal recessive polycystic kidney disease, liver cystosis and fibrosis. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2023; 68 (3): 61–67. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–61–67
9. Lu H., Galeano M.C.R., Ott E., Kaeslin G., Kausalya P.J., Kramer C. et al. Mutations in *DZIP1L*, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. Nature Genet 2017; 49(7): 1025–1034. DOI: 10.1038/ng.3871
10. Tang X., Liu C., Liu X., Chen J., Fan X., Liu J. et al. Chinese children genetic kidney disease Database (CCGKDD); “Internet Plus” Nephrology Alliance of the National Center for Children’s Care. Phenotype and genotype spectra of a Chinese cohort with nephronophthisis-related ciliopathy. J Med Genet 2022; 59(2): 147–154. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020–107184
11. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J. et al. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. Pediatrics 2003; 111(6): 1416–1421. DOI: 10.1542/peds.111.6.1416
12. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Течение ауто-сомно-доминантного и ауто-сомно-рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПП), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей. Нефрология 2019; 23(5): 77–87. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. The course of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD), detected in prenatal, neonatal and infant periods in children. Nefrologiya 2019; 23(5): 77–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2019–23–5–77–87
13. Ajiri R., Burgmaier K., Akinci N., Broekaert I., Büscher A., Dursun I. et al. Phenotypic variability in siblings with autosomal recessive polycystic kidney disease. Kidney Int Rep 2022; 7(7): 1643–1652. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.04.095

Поступила: 17.06.24

Received on: 2024.06.17

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Значение определения концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом

С.Л. Морозов^{1,2}, В.В. Длин¹, В.А. Обухова¹, Э.К. Петросян³, И.В. Золкина⁴, В.П. Пахомова¹, В.Ю. Воинова^{1,2}

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

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

³Российская детская клиническая больница (РДКБ) — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед», Москва, Россия

The importance of determining the concentration of mycophenolic acid in children with steroid-dependent nephrotic syndrome

S.L. Morozov^{1,2}, V.V. Dlin¹, V.A. Obukhova¹, E.K. Petrosyan³, I.V. Zolkina⁴, V.P. Pakhomova¹, V.Yu. Voinova¹

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

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

³Russian Children's Clinical Hospital Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Clinic of new medical technologies ArchiMed, Moscow, Russia

Несмотря на значительную эффективность стероидной терапии, специалисты сталкиваются с серьезными трудностями при ведении пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом, что предполагает назначение иммуносупрессивной терапии. Среди доступных адъювантных препаратов микофенолат мофетил выделяется как предпочтительный вариант благодаря своему профилю безопасности, хорошей переносимости и высокой эффективности. В настоящее время в литературе представлены лишь немногочисленные исследования, посвященные эффективности использования микофеноловой кислоты у детей с нефротическим синдромом, что объясняется сложностью фармакокинетики препарата. В статье представлены результаты исследования, цель которого — оценка значения определения микофеноловой кислоты у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом для поддержания стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания. В рамках исследования обследованы 78 пациентов возрастом от 1 до 18 лет со стероидзависимым нефротическим синдромом. Полученные результаты продемонстрировали, что определение концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом является эффективным методом контроля терапии нефротического синдрома у детей. Определение концентрации микофеноловой кислоты в точке C_0 является высокоспецифичным и чувствительным методом прогнозирования развития рецидивов заболевания, при этом концентрация микофеноловой кислоты более 3,2 мкг/мл может служить минимальным ориентиром для контроля использования микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, стероидная зависимость, концентрация, микофеноловая кислота, эффективность.

Для цитирования: Морозов С.Л., Длин В.В., Обухова В.А., Петросян Э.К., Золкина И.В., Пахомова В.П., Воинова В.Ю. Значение определения концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 63–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-63-69

Despite the significant effectiveness of steroid therapy, specialists face serious difficulties in managing patients with steroid-dependent nephrotic syndrome, which requires the prescription of immunosuppressive therapy. Among the available adjuvant drugs, mycophenolate mofetil stands out as a preferred option due to its safety profile, good tolerability, and high efficacy. Currently, only a few studies are presented in the literature on the effectiveness of the use of mycophenolic acid in children with nephrotic syndrome, which is explained by the complexity of the pharmacokinetics of the drug. The article presents the results of a study whose purpose was to evaluate the value of determining mycophenolic acid in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome to maintain stable clinical and laboratory remission of the disease. The study examined 78 patients aged 1 to 18 years with steroid-dependent nephrotic syndrome. The results demonstrated that determination of mycophenolic acid concentrations in children with steroid-dependent nephrotic syndrome is an effective method for monitoring therapy for nephrotic syndrome in aunts. Determining the concentration of mycophenolic acid at the C_0 point is a highly specific and sensitive method for predicting the development of relapses of the disease, while a mycophenolic acid concentration level of more than 3.2 $\mu\text{g/ml}$ can serve as a minimum guideline for monitoring the use of mycophenolic acid in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words: children, nephrotic syndrome, steroid dependence, concentration, mycophenolic acid, effectiveness.

For citation: Morozov S.L., Dlin V.V., Obukhova V.A., Petrosyan E.K., Zolkina I.V., Pakhomova V.P., Voinova V.Yu. The importance of determining the concentration of mycophenolic acid in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(4): 63–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-63-69

С момента первого описания нефротического синдрома как гломерулярного заболевания основной задачей для врачей и исследователей была разработка эффективных методов терапии данного заболевания. До внедрения в клиническую практику глюкокортикостероидов, которые в настоящее время служат основой терапии нефротического синдрома, детская смертность от нефротического синдрома превышала 40%, что было обусловлено прежде всего прогрессирующей почечной недостаточностью, а также инфекционными и тромбоэмболическими осложнениями [1, 2]. Включение стероидных препаратов в схемы терапии привело к значительным изменениям в подходах к ведению детей с идиопатическим нефротическим синдромом. Несмотря на это, до настоящего времени остается ряд нерешенных вопросов, касающихся лечения нефротического синдрома, которые требуют дальнейших исследований [3].

Современные протоколы стероидной терапии позволяют достигать клинической ремиссии у 80% пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом, однако около 20% детей демонстрируют резистентность к стандартной терапии стероидами [4, 5]. Несмотря на значительную эффективность стероидной терапии, специалисты сталки-

ваются с серьезными трудностями при ведении пациентов с частыми рецидивами заболевания, определяемыми как четыре эпизода в год и более, а также в случаях развития стероидной зависимости или резистентности. Согласно данным Международной ассоциации детских нефрологов (International Pediatric Nephrology Association, IPNA) приблизительно у 50% детей, которые первоначально достигли ремиссии нефротического синдрома под воздействием глюкокортикостероидов, наблюдаются частые рецидивы и/или развивается зависимость от стероидной терапии [1].

В случаях формирования стероидзависимого нефротического синдрома современная лечебная стратегия основывается на применении иммуносупрессивной терапии. С учетом клинически значимых нежелательных эффектов, связанных с длительным применением глюкокортикостероидов, врачи стремятся использовать стероидные адьюванты для поддержания ремиссии и снижения накопительного эффекта стероидных препаратов [1]. Среди доступных адьювантных препаратов микофенолата мофетил выделяется как предпочтительный вариант благодаря своему профилю безопасности, хорошей переносимости и высокой эффективности.

Микофенолата мофетил — современный селективный иммуносупрессивный препарат, который широко используется для профилактики отторжения после трансплантации паренхиматозных органов, лечения аутоиммунных заболеваний, нефротического синдрома, атопического дерматита [6–8]. Активной молекулой микофенолата мофетил является микофеноловая кислота, которая отличается сложной фармакокинетикой; кроме того, ее отличительная особенность состоит в высокой связи с сывороточным альбумином, которая составляет 97–99% [9].

Основное действие микофеноловой кислоты основано на ингибировании синтеза гуанозинового нуклеотидов посредством селективного подавления фермента пуринового биосинтеза — инозинмонофосфатдегидрогеназы. Этот механизм позволяет микофеноловой кислоте эффективно подавлять пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, влияя на них значительно сильнее, чем на другие элементы иммунной системы [3, 10].

В настоящее время в литературе представлены лишь немногочисленные исследования по оценке эффективности использования микофенолата мофетил у детей с нефротическим синдромом, что объясняется сложностью фармакокинетики микофеноловой кислоты. При ее исследовании у детей ряд специалистов предлагают метод стратегии ограниченного отбора проб (limited sampling strategy — LSS) [7]. Подобный подход основан на оценке концентрации микофеноловой кислоты в плазме крови через различные промежутки времени (площадь под фармакоки-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. 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

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

Обухова Варвара Александровна — 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, ORCID: 0000–0003–2162–1992

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–8491–0228

Пахомова Виктория Павловна — лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0006–1646–8427

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Петросян Эдита Константиновна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, зав. нефрологическим отделением Российской детской клинической больницы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–5160–4512

119571 Москва, Ленинский проспект, д. 117

Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н. ООО Клиника новых медицинских технологий "АрхиМед"

119435 Москва, Саввинская набережная, д. 23 С

нетической кривой — AUC) в течение 12 ч, что позволяет оценить полный фармакокинетический профиль; кроме того, в качестве ориентира для оценки эффективности терапии микофенолатом мофетила в настоящее время принято использовать определение концентрации в точке C_0 [11].

С учетом недостаточности данных о концентрации микофеноловой кислоты у детей лекарственный мониторинг основан на рекомендациях для взрослых пациентов, когда рекомендуемый целевой диапазон у трансплантированных пациентов — AUC_{12} составляет 30–60 мг·ч/л [12–14]. G. Filler и соавт. [15] в 2015 г. предположили, что минимальная эффективная концентрация микофеноловой кислоты C_0 составляет 1,3 мкг/мл, что эквивалентно AUC_{12} , равному 30 мг·ч/л, и может предотвращать образование донор-специфических антител. Авторы заметили, что у детей — реципиентов почечного трансплантата, у которых образовались донор-специфические антитела, минимальный уровень микофенолата мофетила был значительно ниже ($0,27 \pm 0,23$ мкг/мл), чем у тех, у кого донор-специфические антитела не образовались ($0,47 \pm 0,18$ мкг/мл) [15].

В отличие от детей, перенесших трансплантацию, у пациентов с нефротическим синдромом концентрация микофенолата мофетила должна быть значительно выше, обеспечивая контроль над заболеванием. Считается, что у детей с нефротическим синдромом AUC_{12} микофеноловой кислоты должна не менее 45 мг·ч/л, а в некоторых случаях выше 60 мкг·ч/мл [11, 16]. В своем исследовании J. Gellermann и соавт. (2012) [17] обнаружили, что AUC_{12} монотерапии микофенолатом мофетила в диапазоне 60–80 мкг·ч/мл коррелировала с поддержанием стойкой клинко-лабораторной ремиссии нефротического синдрома, при этом концентрация микофеноловой кислоты в точке C_0 была более >2 мкг/мл, чего можно было достичь при дозе микофенолата мофетила 1000–1200 мг/м² [17].

В еще одном исследовании, проведенном J. Sobiak и соавт. (2015) [11], оценивались целевые значения фармакодинамических параметров микофенолата мофетила у детей с гломерулопатиями путем расчета уровня микофеноловой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Авторами установлено, что концентрация микофеноловой кислоты в точке C_0 более 3 мкг/мл наиболее эффективна для предотвращения рецидива нефротического синдрома, при этом целевой AUC_{12} микофеноловой кислоты должен превышать 60 мг·ч/мл, что обеспечивает наиболее эффективное использование препарата у детей. Аналогичные данные получены S. Tellier и соавт. (2016) [18], которые пришли к выводу, что площадь под кривой концентрация–время микофеноловой кислоты >45 мкг·ч/мл был достоверно связан с более низкой частотой рецидивов

(коэффициент частоты 0,65; 95% доверительный интервал от 0,46 до 0,89; $P=0,01$).

Далее приводим собственные данные, демонстрирующие важное клиническое значение фармакологического мониторинга у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, получающих терапию микофенолатом мофетила.

Цель исследования: оценка значения определения микофеноловой кислоты у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом для поддержания стойкой клинко-лабораторной ремиссии заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

В период 2021–2023 гг. на базе отделения нефрологии научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева и отделения нефрологии Российской детской клинической больницы проводилось открытое когортное проспективное сравнительное нерандомизированное исследование, посвященное оценке значения определения микофеноловой кислоты у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом для поддержания стойкой клинко-лабораторной ремиссии заболевания.

В исследование были включены 78 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, которым был диагностирован идиопатический нефротический синдром. Критериями включения в исследование служили наличие стероидзависимого нефротического синдрома, определяемого как возникновение двух последовательных рецидивов заболевания на фоне терапии преднизолоном или в течение 2 нед после отмены глюкокортикостероидов.

В группе было 46 (59%) мальчиков и 32 (41%) девочки. На момент исследования средний возраст детей составлял $11,1 \pm 3,9$ года: девочек — $11,3 \pm 4,1$ года, мальчиков — $10,9 \pm 3,8$ года.

Возраст манифестации нефротического синдрома у детей составил $5,9 \pm 3,2$ года, причем у мальчиков — $5,8 \pm 3,1$ года и у девочек — $6,1 \pm 3,3$ года. У большинства детей стероидная зависимость формировалась через $19,8 \pm 10,3$ мес от начала манифестации заболевания. Все дети, вошедшие в исследование, в качестве иммуносупрессивной терапии принимали микофеноловую кислоту, при этом для оценки эффективности терапии дети условно были разделены на группы по частоте рецидивов за 6 и 12 мес.

Всем детям было проведено общее лабораторное и инструментальное обследование, включающее клинический анализ крови, общий анализ мочи, суточную экскрецию белка с мочой, биохимический анализ крови, ультразвуковые исследования почек, определение функционального состояния почек. Для оценки эффективности лечения микофеноловой кислоты пациентам проводили исследование концентрации микофеноловой кислоты в крови не менее

чем через 7 дней от начала терапии. Эффективность терапии оценивали стойкостью клинико-лабораторной ремиссии в течение 6 и 12 мес терапии микофеноловой кислотой.

Количественное определение микофеноловой кислоты в плазме крови осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Для анализа отбирали образцы плазмы крови в пробирку с K2ЭДТА. Процедура пробоподготовки плазмы крови включала несколько этапов: к образцу плазмы 200 мкл добавляли 600 мкл метанола и 570 мкл ацетонитрила, перемешивали на шейкере при 2200 об/мин в течение 2 мин, затем центрифугировали в течение 10 мин при 13000 об/мин и переносили по 300 мкл надосадочного слоя в микропланшет на 96 лунок для анализа на хроматографической системе.

Хроматографическая система включала жидкостной хроматограф модели LC-30AD с системой автоматического ввода образцов SIL-30AC, термостатом колонки модели СТО-20AC и дегазатором модели DGU-20A5R (Shimadzu). Разделение осуществлялось на хроматографической колонке Phenomenex Kinetex EVO C18, 2.6 μ m, 50-2.1 mm (P/N 00B-4725-AN) с предколонкой для ВЭЖХ Phenomenex Kinetex EVO C18, 2.6 μ m (P/N AJ0-9298). Детектирование осуществляли на масс-спектрометре AB Sciex Triple Quad 5500+ с электрораспылительной ионизацией. Обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения Analyst и SciexOS.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) с применением общепринятых параметрических и непараметрических методов анализа. Все статистические тесты выполняли с использованием двусторонних критериев и уровнем достоверности 0,05, значения p рассчитывали с точностью до двух десятичных знаков. Меры центральной тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm m$), при отличном от нормального — по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, критерия Манна–Уитни или Вилкоксона. Для решения проблемы множественных сравнений применяли поправку

Бонферрони. Для расчета выживаемости пациентов с нефротическим синдромом, в том числе в отсутствие рецидивов, применяли метод Каплана–Мейера с использованием логрангового теста. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей опровергали при $p < 0,05$. Графическое оформление результатов выполнено с использованием программного пакета GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software Inc., США).

Результаты исследования

По данным литературы, ряд детей со стероидзависимым нефротическим синдромом при лечении микофеноловой кислотой имеют рецидивы заболевания, которые большинство авторов связывают с уровнем концентрации микофенолата мофетила в крови. Все дети, вошедшие исследование, принимали микофеноловую кислоту, ее дозировка составляла 1000 [900; 1230] мг/1,73 м² поверхности тела, при этом дозировка в группе детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, имеющих рецидивы нефротического синдрома, составляла 1007 [900; 1350] мг/1,73 м² поверхности тела, а у детей со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания — 1079 [900; 1211] мг/1,73 м² поверхности тела. Между группами достоверных различий не получено ($P=0,8$; $p < 0,05$; рис. 1). В таблице представлены группы детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, вошедших в исследование, которые имели рецидивы заболевания в течение 6 и 12 мес терапии, и дети со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания, при этом в таблице отражена медиана концентрации препарата.

При сравнении исследуемых групп методом сравнения множественных независимых групп Краскела–Уоллиса получены достоверные различия между концентрацией микофеноловой кислоты в крови у пациентов со стойкой клинико-лабораторной ремиссией нефротического синдрома и у детей, имеющих рецидивы заболевания ($P=0,000001$; $p < 0,05$). При этом достоверных различий по концентрации микофеноловой кислоты в крови у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, которые имели рецидивы нефротического синдрома в течение 6 и 12 мес, не получено ($P=0,9$; $p < 0,05$; рис. 2).

Кроме поиска достоверных отличий по концентрации микофеноловой кислоты в крови, у исследуемых проведен корреляционный анализ Спирмена

Таблица. Уровень микофеноловой кислоты (МФК) у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом
Table. Mycophenolic acid levels in children with steroid-dependent nephrotic syndrome

Группа пациентов	Частота рецидивов ($M \pm m$)	Концентрация МФК, мкг/мл (Me [Q1; Q3])
Рецидивы заболевания за 6 мес, $n=18$	1,7 \pm 0,4	0,8 [0,7; 0,99]
Рецидивы заболевания за 12 мес, $n=31$	2,1 \pm 0,9	0,98 [0,75; 1,47]
Стойкая клинико-лабораторная ремиссия, $n=60$	—	4,1 [3,2; 5,5]

для оценки степени связи концентрации микофеноловой кислоты и частоты рецидивов за 12 мес иммуносупрессивной терапии. В результате установлена прямая сильная связь концентрации микофеноловой кислоты и частоты рецидивов нефротического синдрома ($r=0,84$; $p<0,05$; рис. 3).

Для оценки прогностического значения определения концентрации микофеноловой кислоты в крови у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом был проведен ROC-анализ, площадь AUC пространенной модели логистической регрессии соответствует 0,97, что определяет высокую специфичность и чувствительность метода (рис. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании основной задачей была оценка значимости определения концентрации микофеноловой кислоты в крови у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом в качестве прогностического критерия эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии. Полученные результаты свидетельствуют, что ориентиром для оценки эффективности терапии может служить показатель концентрации 3,2 мкг/мл, выше которого рецидивы заболевания в исследуемой группе пациентов не наблюдались.

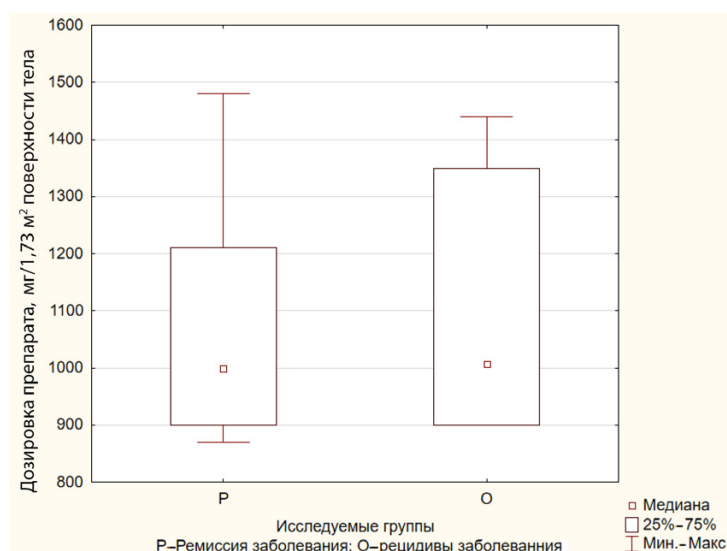


Рис. 1. Различие между группами пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом, находящихся в ремиссии заболевания и имеющих рецидивы, в зависимости от дозировки препарата.

Fig. 1. Differences between groups of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome who are in remission of the disease and those who have relapses, depending on the dosage of the drug.

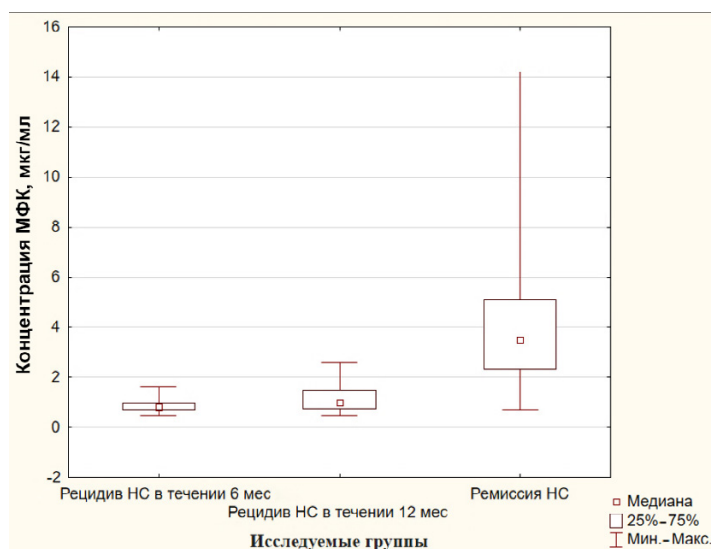


Рис. 2. Концентрация микофеноловой кислоты у детей в зависимости от частоты рецидивов нефротического синдрома.

Fig. 2. Level of mycophenolic acid concentration (mcg/ml) in children depending on the frequency of relapses of nephrotic syndrome.

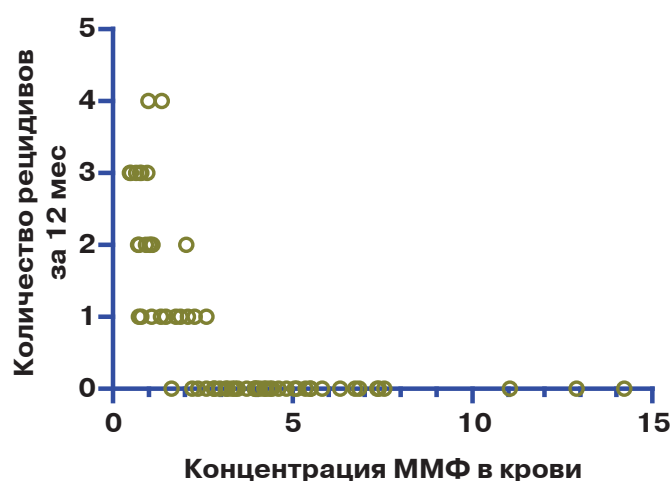


Рис. 3. Связь концентрации микофеноловой кислоты (ММФ) в крови и частоты рецидивов нефротического синдрома.

Fig. 3. Relationship between the level of mycophenolic acid concentration in the blood and the frequency of relapses of nephrotic syndrome.

Несомненно, по данным литературы, наиболее информативным прогностическим критерием является метод стратегии ограниченного отбора проб — mLSS, который основан на оценке концентрации микофеноловой кислоты в плазме крови в течение 12 ч с расчетом кривой концентрации AUC, что подтверждается многими исследователями [7, 11, 14, 18–20]. Однако, по нашему мнению, метод имеет ряд недостатков, прежде всего таких, как инвазивность и высокая стоимость исследования, особенно если на этапах терапии приходится титровать дозировку препарата.

Так, по данным тех же авторов, определение концентрации в точке C_0 вполне соответствует полученным результатам нашего исследования, когда концентрация микофеноловой кислоты в точке C_0 более 3 мкг/мл или даже 4 мкг/мл наиболее эффективна для предотвращения рецидива нефротического синдрома. Основываясь на реалиях отечественной медицины с учетом детского возраста, отсутствия финансирования исследования за счет средств обязательного медицинского страхования, на данном этапе определение концентрации микофеноловой кислоты в крови в точке C_0 можно признать вполне эффективным методом контроля терапии нефротического синдрома.

Кроме того, нам представляется наиболее перспективным раздел медицины такой, как фармако-транскриптомика, открывшая высокие перспективы в прогнозировании ответа не только на стероидную,

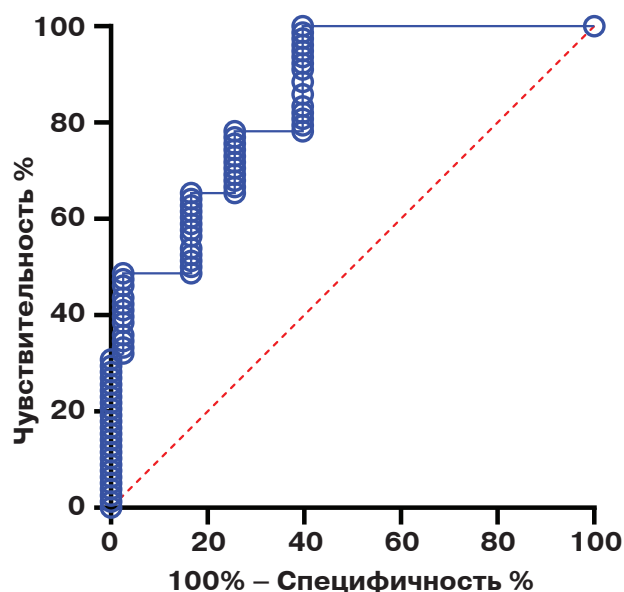


Рис. 4. ROC-анализ прогностического значения определения концентрации микофеноловой кислоты в крови у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Fig. 4. ROC analysis of the predictive value of determining the concentration of mycophenolic acid in the blood in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.

но и на иммуносупрессивную терапии. Нами оценивалась экспрессия генов, связанных с реакцией на микофенолата мофетил, и подтверждена потенциальная роль пяти изучаемых нами генов, к которым относятся *MDR*, *ABCC2*, а также группа генов УДФ-глюкуронилтрансфераз (*UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7*). Полученные результаты будут опубликованы в следующем номере журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Заключение

В рамках проведенного исследования установлено, что определение концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом — эффективный метод контроля терапии нефротического синдрома у детей. Определение концентрации микофеноловой кислоты в точке C_0 признано высокоспецифичным и чувствительным методом прогнозирования развития рецидивов заболевания, при этом концентрация микофеноловой кислоты более 3,2 мкг/мл может служить минимальным ориентиром для контроля использования микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Trautmann A., Boyer O., Hodson E., Bagga A., Gipson D.S., Samuel S. et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet] 2023; 38(3): 877–919. DOI: 10.1007/s00467–022–05739–3
2. Ehren R., Benz M.R., Brinkkötter P.T., Dötsch J., Eberl W.R., Gellermann J. et al. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy —short version of the updated German best practice guideline (S2e) — AWMF register no. 166–001, 6/2020. *Pediatr Nephrol*

- [Internet] 2021; 36(10): 2971–2985. DOI: 10.1007/s00467–021–05135–3
3. Морозов С.Л., Курсова Т.С., Петросян Э.К., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Микофенолата мofетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2023; 68(2): 22–28. [Morozov S.L., Kursova T.S., Petrosyan E.K., Piruzieva O.R., Dlin V.V. Mycophenolate mofetil in the treatment of primary nephrotic syndrome in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2023; 68(2): 22–28. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–22–28
 4. Морозов С.Л., Аксенова М.Е. Первичный нефротический синдром у детей. Перспективы персонализированной терапии. Практическая медицина 2018; 8: 39–42. [Morozov S.L., Akseanova M.E. Primary nephrotic syndrome in children. Prospects for personalized therapy. Prakticheskaya meditsina 2018; 8: 39–42. (in Russ.)]
 5. Морозов С.Л., Длин В.В. К вопросу о стероидной терапии первичного нефротического синдрома у детей. Практическая медицина. 2020; 18(3): 26–31. [Morozov S.L., Dlin V.V. On the issue of steroid therapy for primary nephrotic syndrome in children. Prakticheskaya meditsina 2020; 18(3): 26–31. (in Russ.)]
 6. Ostalska-Nowicka D., Malinska A., Silska M., Perek B., Zachwieja J., Nowicki M. Mycophenolate mofetil (MMF) treatment efficacy in children with primary and secondary glomerulonephritis. aoms. 2011; 6: 1042–1048. DOI: 10.5114/aoms.2011.26618
 7. Sobiak J., Resztak M., Chrzanowska M., Zachwieja J., Ostalska-Nowicka D. The Evaluation of Multiple Linear Regression-Based Limited Sampling Strategies for Mycophenolic Acid in Children with Nephrotic Syndrome. Molecules 2021; 26(12): 3723. DOI: 10.3390/molecules26123723
 8. Kiang T.K.L., Ensom M.H.H. Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid: An Update. Clin Pharmacokinet 2018; 57(5): 547–558. DOI: 10.1007/s40262–017–0593–6
 9. Chen B., Gu Z., Chen H., Zhang W., Fen X., Cai W. et al. Establishment of High-Performance Liquid Chromatography and Enzyme Multiplied Immunoassay Technology Methods for Determination of Free Mycophenolic Acid and Its Application in Chinese Liver Transplant Recipients. Therapeutic Drug Monitoring 2010; 32(5): 653–660. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181f01397
 10. Rong Y., Jun H., Kiang T.K.L. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in paediatric patients. Br J Clin Pharma [Internet] 2021; 87(4): 1730–1757. DOI: 10.1111/bcp.14590
 11. Sobiak J., Resztak M., Ostalska-Nowicka D., Zachwieja J., Gąsiorowska K., Piechanowska W. et al. Monitoring of mycophenolate mofetil metabolites in children with nephrotic syndrome and the proposed novel target values of pharmacokinetic parameters. Eur J Pharmaceut Scie 2015; 77: 189–196. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.06.017
 12. Resztak M., Sobiak J., Czyrski A. Recent Advances in Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole, Mycophenolic Acid, and Vancomycin: A Literature Review of Pediatric Studies. Pharmaceutics [Internet] 2021; 13(12): 1991. DOI: 10.3390/pharmaceutics13121991
 13. Ferreira P.C.L., Thiesen F.V., Pereira A.G., Zimmer A.R., Fröhlich P.E. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. Clinical Transplantation [Internet] 2020; 34(8): e13997. DOI: 10.1111/ctr.13997
 14. Staatz C.E., Tett S.E. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients: Clinical Pharmacokinetics [Internet] 2007; 46(1): 13–58. DOI: 10.2165/00003088–200746010–00002
 15. Filler G., Todorova E.K., Bax K., Alvarez-Elias A.C., Huang S-H.S., Kobrzynski M.C. Minimum mycophenolic acid levels are associated with donor-specific antibody formation. Pediatric Transplant 2016; 20(1): 34–38. DOI: 10.1111/ptr.12637
 16. Hackl Á., Cseppekál O., Gessner M., Liebau M.C., Habbig S., Ehren R. et al. Mycophenolate Mofetil Therapy in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome: Does Therapeutic Drug Monitoring Make a Difference? Therapeutic Drug Monitoring [Internet] 2016; 38(2): 274–279. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000258
 17. Gellermann J., Ehrich J.H.H., Querfeld U. Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet] 2012; 27(5): 1970–1978. DOI: 10.1093/ndt/gfr572
 18. Tellier S., Dallochio A., Guigonis V., Saint-Marcoux F., Llanas B., Ichay L. et al. Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Relapse in Children with Steroid-Dependent Idiopathic Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016; 11(10): 1777–1782. DOI: 10.2215/CJN.00320116
 19. Djabarouti S., Breilh D., Duffau P., Lazaro E., Greib C., Caubet O. et al. Steady-state mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters enable prediction of systemic lupus erythematosus clinical flares: an observational cohort study. Arthritis Res Ther [Internet] 2010; 12(6): R217. DOI: 10.1186/ar3202
 20. Weber L.T., Shipkova M., Armstrong V.W., Wagner N., Schütz E., Mehls O. et al. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. Clin Chem 2002; 48(3): 517–525.

Поступила: 16.06.24

Received on: 2024.06.16

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-лабораторные маркеры структурно-функциональных нарушений в формировании хронической болезни почек у детей раннего возраста, эффективность лечения

Е.В. Сафина, И.А. Плотникова, В.Л. Зеленцова, В.В. Базарный, Н.Г. Грушина

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Clinical and laboratory markers of structural and functional disorders in the formation of chronic kidney disease in young children, treatment effectiveness

E.V. Safina, I.A. Plotnikova, V.L. Zelentsova, V.V. Bazarnyi, N.G. Grushina

Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Проблема заболеваний мочевой системы у детей актуальна в связи с формированием хронической болезни почек.

Цель исследования. Выявление предикторов развития хронической болезни почек у детей раннего возраста, разработка лечебно-реабилитационного комплекса и оценка его эффективности по динамике структурно-функциональных нарушений органов мочевой системы.

Материалы и методы. Обследованы 69 детей с заболеваниями почек в возрасте $14,5 \pm 9,6$ мес и 35 детей контрольной группы в возрасте $11,7 \pm 5,9$ мес, I–II группы здоровья, без заболеваний мочевой системы.

Результаты. У 76,1% детей имелся хронический пиелонефрит вторичного характера. Вероятность заболеваний мочевой системы у детей повышается при наличии в анамнезе у матери патологии плаценты, болезней крови и органов пищеварения, при сочетании этих предикторов с гестационным сахарным диабетом имеются взаимосвязи с врожденным гидронефрозом, пиелокаликотазией, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, с достоверностью прогноза математической модели 86%. Обнаружены взаимосвязи VEGF-A с мочевым синдромом, показателями почечного кровотока у детей с неблагоприятными факторами в анамнезе у матери. **Заключение.** Соматическая патология, заболевания плаценты и гестационный сахарный диабет в анамнезе у матери повышают вероятность патологии органов мочевой системы и связаны с врожденным гидронефрозом, пиелокаликотазией, пузырно-мочеточниковым рефлюксом у детей раннего возраста. Уровни VEGF-A при оценке с клиническими параметрами могут быть маркерами неблагоприятного или благоприятного течения пиелонефрита. Почти 26% детей с вторичными пиелонефритами нуждаются в хирургической коррекции. Комплекс, включающий антибактериальные препараты, регуляторы обмена кальция, диуретики растительного происхождения (Канефрон Н), физиотерапию, влиял на восстановление структур и функций почек.

Ключевые слова: дети раннего возраста, васкулоэндотелиальный фактор, хронический пиелонефрит, врожденные anomalies развития мочевыделительной системы, Канефрон Н.

Для цитирования: Сафина Е.В., Плотникова И.А., Зеленцова В.Л., Базарный В.В., Грушина Н.Г. Клинико-лабораторные маркеры структурно-функциональных нарушений в формировании хронической болезни почек у детей раннего возраста, эффективность лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 70–78. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-70-78

Diseases of the urinary system in children are a pressing problem due to the development of chronic kidney disease.

Purpose. To identify predictors of the development of chronic kidney disease in young children, develop a treatment and rehabilitation complex and evaluate its effectiveness based on the dynamics of structural and functional disorders of the urinary system.

Material and methods. 69 children (14.5 ± 9.6 months) with aged kidney diseases and 35 children (11.7 ± 5.9 months) of the control group without kidney disease were examined.

Results. 76.1% of children have chronic secondary pyelonephritis, their likelihood increases if the mother has a history of pathology of the placenta the blood and digestive organs; when these are combined with gestational diabetes mellitus, there are relationships with congenital hydronephrosis, pyelocaliectasia, vesicoureteral reflux, with a reliability of the model of 86%. Relationships between VEGF-A and urinary syndrome, indicators of renal blood flow in children with unfavorable maternal medical history factors were found. **Conclusion.** Somatic pathology, diseases of the placenta and gestational diabetes mellitus in the mother's history increase the likelihood of pathology of the urinary system and are associated with hydronephrosis, pyelocalicoectasia, vesicoureteral reflux in children. VEGF-A levels may be markers of an unfavorable or favorable course of pyelonephritis. 26% of children with secondary pyelonephritis require surgical correction. The complex, including antibiotics, calcium metabolism regulators, diuretics of plant origin (Canephron N), physiotherapy, influenced the restoration of the structures and functions of the kidneys.

Key words: Young children, vasculoendothelial factor, chronic pyelonephritis, congenital anomalies of the urinary system, Canephron N.

For citation: Safina E.V., Plotnikova I.A., Zelentsova V.L., Bazarnyi V.V., Grushina N.G. Clinical and laboratory markers of structural and functional disorders in the formation of chronic kidney disease in young children, treatment effectiveness. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(4): 70–78 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-70-78

Проблема заболеваний почек у детей не теряет актуальности в связи с ранним формированием хронической болезни почек, распространенность которой достигает 1% детской популяции в мире [1]. В России, наряду со снижением числа детей с патологией мочеполовой системы и первичной заболеваемостью болезнями почек и мочеточников, отмечается рост

числа случаев впервые выявленной почечной недостаточности [2]. Хроническая болезнь почек нередко формируется в раннем возрасте из-за латентного течения, поэтому актуален поиск маркеров ее развития.

Изучение васкулоэндотелиального фактора VEGF-A (vascular endothelial growth factor F — фактор роста эндотелия сосудов, тип A) — перспективный подход

при исследовании патофизиологических механизмов повреждения почек. Его функция направлена на поддержание стабильности эндотелия и неоангиогенез, патологические эффекты реализуются в ответ на гипоксию и при активации генов онкологического процесса [3, 4]. Запатентованы способы ранней диагностики хронической болезни почек у детей при уровне VEGF-A в крови >400 пг/мл и повреждения паренхимы при концентрации в моче >140 пг/мл у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [5, 6]. Отсутствуют исследования по изучению причин того, что интенсивный рост может обусловить исходно более высокий уровень фактора.

Восстановление структурно-функциональных нарушений органов мочевой системы достигают при помощи хирургической коррекции, физиотерапии, особенно в сочетании с фитотерапией в период ремиссии, что поддерживает эффект медикаментозного лечения [7, 8].

Цель исследования: выявление предикторов хронической болезни почек у детей раннего возраста, разработка лечебно-реабилитационного комплекса и оценка его эффективности по динамике структурно-функциональных нарушений органов мочевой системы.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено лонгитюдное когортное исследование с участием детей раннего возраста с заболеваниями органов мочевой системы с 2018 по 2023 г. в несколько этапов.

На первом этапе выполнен ретроспективный анализ ультразвукового скрининга 2502 детей в возрасте $6,3 \pm 1,4$ (med 2, min 2, max 8) нед: 1346 (53,8%) мальчиков и 1156 (46,2%) девочек. Дальнейший отбор детей проводился нефрологом. В основную группу вошли 69 детей с диагнозом острого или хронического пиелонефрита, тубуло-интерстициального нефрита.

Критерии не включения: недоношенность, TORCH-инфекции, органическое поражение центральной нервной системы, генетические и хромо-

сомные болезни, первичные обменные нефропатии. В контрольную группу вошли 35 детей I–II группы здоровья, без заболеваний органов мочевой системы. Медиана возраста в сравниваемых группах составила 12 [7,0; 21,0] и 12 [9,0; 12,0] мес соответственно. Соотношение полов (Д : М) в основной группе 1,6:1, в контрольной — 1,3:1.

Объем обследования: показатели мочи и концентрация креатинина в крови (унифицированный кинетический тест Яффе), уровень протеинурии (при помощи иммунохимических мочевых полосок Uriscan optima, Aution eleven AE-4020 и в реакции с пирогалловым красным), проба Зимницкого. Фильтрационную способность почек рассчитывали по формулам для детей раннего возраста [9]: $\text{pСКФ} = k \cdot \text{Ht} / \text{C}_{\text{Cr}}$, где k — возрастной коэффициент пересчета (для девочек и мальчиков всех возрастов), с 2 лет — по экспресс-формуле Schwartz: $\text{pСКФ (мл/мин)} = 0,413 \cdot L / \text{PCr (мг/дл)}$, где L — рост (см), где PCr — концентрация креатинина в плазме крови. VEGF-A в биологических средах определяли методом гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа. Морфометрия почек и ультразвуковая доплерография почечных сосудов выполнена на аппарате экспертного класса SIEMENS ACUSON X300 Premium Edition.

Размер выборки рассчитан при помощи формулы Lehr R ($n=16s^2/d^2$) [10]. Методы статистической обработки: критерий U Манна–Уитни; критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, двусторонний критерий Фишера (F); расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом; корреляционный анализ Спирмена (r_{sx}); тест Краскела–Уоллиса; метод «деревья решений» (Decisiontree). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [P_{25}; P_{75}]$). Использован пакет программ прикладной статистики языка программирования Python и прикладного анализа: Sklearn, Scipy модуль Stats и Statistica IBM SPSS 20 (SPSS: An IBM Company, США, 2013), Statistica 13.5.0.17.

В острую фазу пиелонефрита детям назначалась антибактериальная терапия на 10–14 дней, вне обострения — физиотерапия. В комплекс медикаментозного лечения входили витамины с эффектом антиоксидантов (α -токоферола ацетат) и с микроэлементами (препараты магния), препараты, регулирующие обмен кальция (этидроновая кислота), метаболические средства (левокарнитин) и диуретик растительного происхождения (Канефрон Н) по 10 капель 3 раза в день, 14 дней каждого месяца 3–6 мес подряд.

Результаты и обсуждение

Структура патологии мочевого выделительной системы в основной группе была представлена следующими нозологиями: острый необструктивный пиелонефрит — 33,3% ($n=23$); хронический пие-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Сафина Елена Валентиновна — асс. кафедры детских болезней лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7958–6360

Плотникова Инга Альбертовна — д.м.н., доц. кафедры детских болезней лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6909–1487

Зеленцова Вера Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–8897–6689

Базарный Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, ORCID: 0000–0003–0966–9571

Грушина Наталья Ганижоновна — студентка лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0002–7378–0186

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

лонефрит — 62,3% ($n=43$); хронический тубулоинтерстициальный нефрит — 4,3% ($n=3$). У 76,1% ($n=35$) детей были вторичные формы хронического пиелонефрита, обусловленные уродинамическими нарушениями и врожденными пороками развития: пузырно-мочеточниковые рефлюксы с нарушением уродинамики — 39,5% ($n=17$), гидронефроз — 11,6% ($n=5$), дистопии почки — 2,3% ($n=1$). У 9,3% детей выявлены: мультикистоз односторонний — 7,0% ($n=3$); гипоплазия почки — 2,3% ($n=1$). У 18,6% ($n=8$) детей имелись комбинированные нарушения: пузырно-мочеточниковый рефлюкс и гидронефротическая трансформация (11,6%; $n=5$); гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и гипоплазия почки (2,3%; $n=1$); по 2,3% — гидронефроз и подковообразная почка, дистопия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и гипоплазия.

Ретроспективный анализ ультразвукового скрининга 2502 детей (возраст $6,3 \pm 1,4$ нед) выявил аномалии органов мочевой системы у 26,5% из них. Прогностическая модель с достоверностью 86% определила взаимосвязь врожденного гидронефроза, пиелокалкоэкстазии, пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с наличием в анамнезе у матери патологии плаценты, гестационного сахарного диабета, заболеваний крови и желудочно-кишечного тракта (см. рисунок). При тестовом использовании на случайных пациентах вероятность модели демонстрировала 84%, что является достоверным результатом.

Вероятность формирования патологии мочевой системы у детей повышается при наличии в анамнезе у матери фетоплацентарной недостаточно-

сти (ОШ 9,4; 95% ДИ 1,2–74,8; $p=0,01$), патологии плаценты (ОШ 17,0; 95% ДИ 2,2–132,1; $p=0,0004$) и репродуктивных органов (ОШ 10,6; 95% ДИ 2,4–47,9; $p=0,0002$) на фоне беременности, болезни крови (ОШ 6,9; 95% ДИ 2,5–19,99; $p=0,004$), сердечно-сосудистой (ОШ 10,3; 95% ДИ 1,3–81,0; $p=0,01$), мочевыделительной (ОШ 4,99; 95% ДИ 1,4–18,1; $p=0,008$), пищеварительной систем (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,0–13,8; $p=0,04$).

Обследование детей основной группы начиналось в период ремиссии, но также оценивался дебют пиелонефрита в следующих подгруппах: 36 (52,2%) детей 1-го года, 19 (27,5%) — 2-го года и 14 (20,3%) детей 3-го года жизни. Гипертермический синдром чаще наблюдался у детей 1-го года ($p<0,05$), у 55,6% ($n=20$) детей отмечалась фебрильная лихорадка на протяжении в среднем $2,7 \pm 0,7$ дня.

Синдром интоксикации проявлялся бледностью, мраморностью кожи, адинамией, снижением аппетита. Наблюдалась пастозность век по утрам. Боли в животе отмечали у 58,0% ($n=40$), в пояснице — у 75,0% ($n=52$) детей, при мочеиспускании — у 21,7% ($n=15$). Дизурический синдром у детей в возрасте 2 ($n=8$; 42,1%) и 3 лет ($n=10$; 71,4%) наблюдался чаще, чем у пациентов 1-го года жизни ($n=6$; 16,6%; $p<0,05$).

Мочевой синдром выявлялся с одинаковой частотой в подгруппах детей и был представлен лейкоцитурией ($n=69$; 100%), протеинурией ($n=35$; 50,7%) микрогематурией ($n=18$; 26,1%), диагностически значимой бактериурией ($n=18$; 69,6%).

В ремиссию острого и хронического пиелонефрита у детей основной группы найдены статистиче-

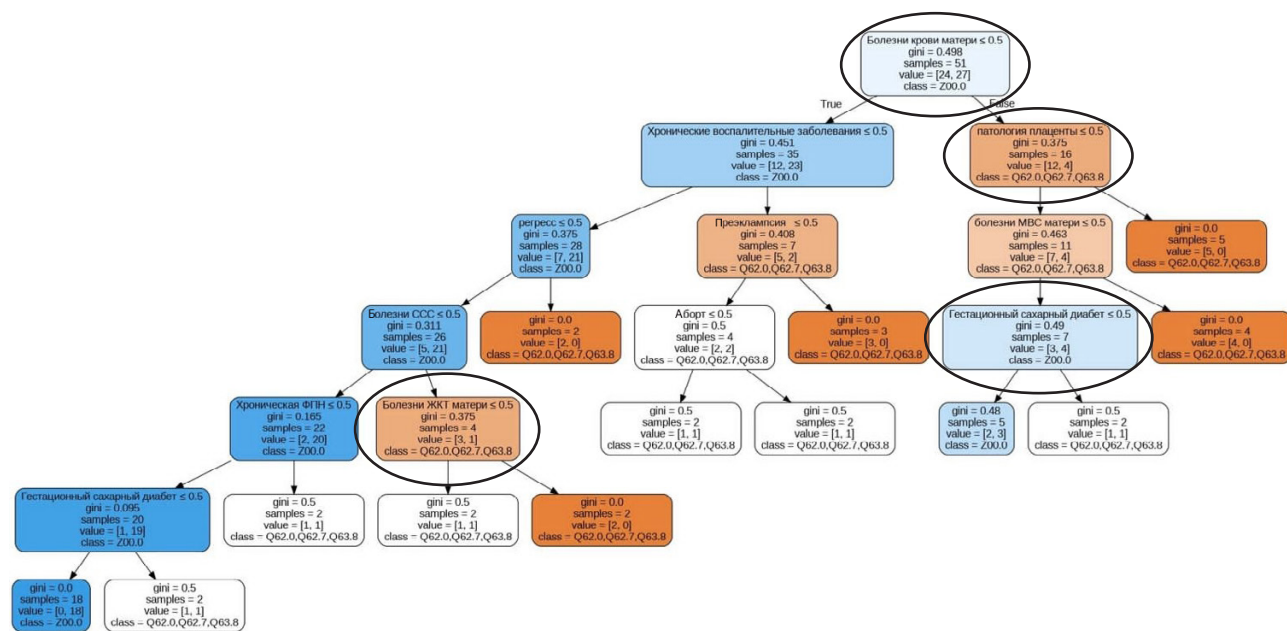


Рисунок. Факторы риска в прогностической модели развития патологии почек у детей.

МВС — мочевыделительная система; CCC — сердечно-сосудистая система; ФПН — фетоплацентарная недостаточность; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; Samples — образцы; gini — индекс Джинни; value — ценность; class — класс болезней по Международной классификации болезней.

Figure. Risk factors in the predictive model for the development of kidney pathology in children.

ски значимые различия лабораторных показателей (табл. 1). Так, среднее число лейкоцитов в крови было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Миграция лейкоцитов в зону очага в период ремиссии пиелонефрита поддерживает процесс воспаления без участия бактериальной составляющей за счет отека, перераспределения кровотока, миграции лизосомальных ферментов к очагу в почечной ткани, что усиливает адгезию эритроцитов и тромбоцитов. Тромбоз мелких сосудов и развитие соединительной ткани приводят к ишемии в очаге [11]. Эта гипотеза подтверждается превышением референсных значений тромбоцитов и эритроцитов у детей основной группы ($p<0,05$; см. табл. 1).

Риск развития нефросклероза подтверждается также снижением скорости клубочковой фильтрации у детей основной группы (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $rs=0,27$; $p=0,024$), которая была снижена в основной группе по сравнению с контрольной ($p=0,002$) [12]. У 54,3% ($n=19$) детей с обструктивным пиелонефритом медиана скорости клубочковой фильтрации (63,1 [62,2; 63,3] мл/мин) соответствует хронической болезни почек II стадии.

В период ремиссии у детей основной группы чаще выявлялись следовая протеинурия ($p<0,05$; см. табл. 1), нарушение концентрационной функции — у 27,5% ($n=19$) детей, в виде гипостенурии — у 10,5% ($n=2$), гиперстенурии — у 89,5% ($n=17$).

Уровни лейкоцитурии и гематурии у детей основной группы достоверно превышали таковые в контрольной группе ($p=0,04$ и $p=0,035$ соответственно). Гематурия была у 5,8% детей с обструктивными пиелонефритами (12,0 [6,0; 18,80] кл. в п/з).

При дебюте обструктивного пиелонефрита в первые месяцы жизни у детей основной группы уже к году снижалась скорость клубочковой фильтрации, а с учетом нарушения концентрационной функции почек у 30% пациентов не исключается клубочковое происхождение следовой протеинурии в качестве маркера хронической болезни почек.

Найдены различия ультразвуковых параметров почек (RD — правой и RS — левой) в основной группе: увеличение их длины (RD: $U=744,5$; $p=0,001$ и RS: $U=840,5$; $p=0,01$) и ширины (RD: $U=755,5$; $p=0,001$ и RS: $U=811,0$; $p=0,003$), размеров лоханок (RD: $U=1196$; $p=0,000$ и RS: $U=1100,5$; $p=0,000$) и чашечек (RD: $U=359$; $p=0,000$ и RS: $U=346,0$; $p=0,000$), увеличение ширины верхней трети мочеточника (RD: $U=300,0$; $p=0,001$ и RS: $U=581,0$; $p=0,001$), объема мочевого пузыря ($U=765,0$; $p=0,001$) и толщины его стенки ($U=695,5$; $p=0,001$), снижение ширины паренхимы (RD: $U=553,5$; $p=0,001$; RS: $U=643,0$; $p=0,001$), увеличение систолической и диастолической скоростей кровотока ($p<0,05$), индекса резистентности сосудов — IR ($p<0,05$) на уровне ворот, устья и паренхимы. Повышение скоростных показателей и IR отражают явление отека и вазоконстрикции сосудов, а также развитие нефросклероза [13, 14].

Использование вероятностного способа обработки данных М.В. Аверченко и Д.В. Морозова показало высокую специфичность и чувствительность методов, что свидетельствует о качественной и точной модели с возможностью использования значений «нормального» VEGF-A в качестве контроля. У детей с пиелонефритами уровень VEGF-A был статистически значимо выше в крови и моче (табл. 2), что может

Таблица 1. Показатели периферической крови, мочи и скорости клубочковой фильтрации у детей основной и контрольной групп
Table 1. Indicators of peripheral blood, urine and glomerular filtration rate in children of the main and control groups

Признак	Основная группа ($n=69$)	Контрольная группа ($n=35$)	U; p
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,3 [6,45; 9,55]	5,5 [4,7; 5,9]	$U=304,0$; $p=0,000$
Тромбоциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	265,0 [222,0; 304,5]	250,0 [199,0; 284,0]	$U=939,5$; $p=0,03$
Эритроциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,76 [4,43; 5,01]	4,1 [3,9; 4,5]	$U=433,0$; $p=0,000$
Гемоглобин, г/л	120,0 [103,5; 124,5]	121,0 [118,0; 125,0]	$U=1003,0$; $p=0,159$
СКФ, мл/мин	73,9 [64,3; 77,8]	82,3 [78,0; 86,3]	$U=343,0$; $p=0,000$
Протеинурия, г/л	0,087 [0,056; 0,137]	0,043 [0,023; 0,056]	$U=317,5$; $p=0,000$
Относительная плотность мочи	1,010 [1,008; 1,015]	1,010 [1,005; 1,015]	$U=1031,5$; $p=0,223$
Лейкоцитурия, число клеток в поле зрения	2,0 [2,0; 8,5]	2,0 [1,5; 3,5]	$U=519,5$; $p=0,04$
Гематурия, число клеток в поле зрения	5,0 [2,0; 15,0]	1,5 [1,0; 2,0]	$U=6,000$; $p=0,035$

Таблица 2. Уровень VEGF-A в крови и моче детей основной и контрольной групп
Table 2. Level of VEGF-A in the blood and urine of children of the main and control groups

Уровень VEGF-A, пг/мл	Основная группа ($n=39$)	Группа контроля ($n=20$)	p
В крови	687,69 \pm 527,49	43,3 \pm 19,2	$p=0,001$
В моче	203,97 \pm 188,13	63,24 \pm 28,79	$p=0,03$

указывать на дисфункцию эндотелия с образованием коллатеральных сосудов при воспалении и обструкции мочевых путей [15].

Уровень VEGF-A был выше у детей, в анамнезе матерей которых были аборт (U=1374,5; $p<0,001$), возможно, из-за избыточной экспрессии VEGF-A и роста aberrантных ангиомоподобных сосудистых структур [16]. В отсутствие в анамнезе у матери патологии плаценты (U=1529,0; $p<0,001$), урогенитального тракта (U=1768,0; $p<0,005$), преэклампсии и эклампсии (U=1893,0; $p<0,02$), заболеваний крови во время беременности (U=1964,0; $p<0,001$) отмечен более высокий уровень VEGF-A в крови и моче детей, что оптимально для васкуло- и ангиогенеза. Это согласуется с опубликованными данными, в которых снижение уровня VEGF-A в крови детей, родившихся от матерей с преэклампсией, патологией плаценты и хронической урогенитальной патологией в период беременности, отнесено к неблагоприятным прогностическим признакам, связанным с включением антиангиогенных механизмов [17]. При наличии у матери заболеваний сердечно-сосудистой и мочевой систем уровень VEGF-A в крови и моче детей достоверно ниже (U=2149,5; $p<0,05$ и U=1964,0; $p<0,04$ соответственно). Это подтверждает диагностическую значимость выделенных предикторов повреждения мочевой системы на этапе внутриутробного развития детей.

Уровень VEGF-A в крови у детей при самостоятельных родах (734,71 [230,0; 1080,0] пг/мл) выше, чем при оперативных (651,36 [242,5; 920,0; $p<0,001$] пг/мл), а уровень VEGF-A в моче (174,0 [66,0; 248,0 пг/мл; $p<0,001$) ниже, чем после оперативного родоразрешения (227,14 [65,5; 240,0] пг/мл). Вероятно, уровень

VEGF-A у детей, рожденных в физиологических родах, можно считать оптимальным.

При помощи теста Краскела–Уоллиса дети были разделены на группы с острым и хроническим пиелонефритом. У детей с хроническим пиелонефритом уровень VEGF-A был достоверно выше (836 пг/мл; $H=7,723$; $p=0,021$). Определены прогностически неблагоприятные уровни VEGF-A в крови у детей с хроническим пиелонефритом: >1800 пг/мл — в сочетании с гематурией, 1020 [820; 1360] пг/мл — с уратурией, 810 пг/мл [250; 1100] пг/мл — в отсутствие бактериурии. Уровень VEGF-A у детей с нормальным IR сосудов (медиана 1020 пг/мл; $H=11,69$; $p=0,003$) был выше, чем у детей с высоким IR (медиана 240 пг/мл). В первом случае повышение уровня VEGF-A играет роль маркера компенсации, а во втором случае его снижение свидетельствует об истощении механизмов неангиогенеза и риске развития склероза [18]. Увеличение уровня VEGF-A в крови ($p<0,05$) выявлено при нарушении почечного кровотока на разных уровнях, повышение уровня VEGF-A в моче — у детей с обструктивным пиелонефритом и нарушением кровотока по стволу почечной артерии (медиана 246,0 пг/мл; U=1932,0; $p<0,03$).

У детей с увеличением размеров чашечек повышается концентрация мочевины в крови ($r_s=0,5$; $p=0,045$) и VEGF-A в моче ($r_s=0,83$; $p=0,021$); с увеличением скоростных показателей в паренхиме почек уровень VEGF-A в моче повышается ($r_s=0,4$; $p=0,05$), а в крови снижается ($r_s=0,5$; $p=0,004$). Возможно, это обусловлено ишемией почечных сосудов из-за обструктивных процессов.

Нами обнаружены признаки компенсаторных механизмов гемодинамики почек в патологических

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения
Table 3. Changes in laboratory parameters during treatment

Показатель	Группа препарата	p
Снижение количества лейкоцитов в крови, $\cdot 10^9$ /л	Защищенные пенициллины, нитроксалин, токоферола ацетат, препараты этидроновой кислоты, фитопрепарат (Канефрон Н), электрофорез аминофиллина на область почек	0,000
Уменьшение гематурии	Защищенные пенициллины, токоферола ацетат, препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек	0,000
Снижение концентрации мочевины в крови, ммоль/л	Магний в сочетании с пиридоксином, защищенные пенициллины, нитроксалин, фитопрепарат (Канефрон Н), амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек	0,000
Снижение уровня креатинина в крови, ммоль/л	Защищенные пенициллины, препараты 8-оксихинолонового ряда, электрофорез аминофиллина на область почек	0,000
Снижение уровня VEGF-A в крови, пг/мл	Левокарнитин, защищенные пенициллины, цефалоспорины, амплипульс в стимулирующем режиме на почки	0,0001 0,0000
Снижение уровня VEGF-A в моче, пг/мл	Препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда	0,02 0,0001 0,000
Снижение протеинурии, мг/мл	Препараты этидроновой кислоты, защищенные пенициллины, амплипульс в стимулирующем режиме, электрофорез аминофиллина на область почек	0,000

условиях. При увеличении скоростных показателей кровотока в устье почечной артерии при пиелонефритах в одной почке эти показатели снижаются на уровне ее паренхимы ($r_s=0,35$; $p=0,014$), но увеличиваются в паренхиме контралатеральной почки ($r_s=0,4$; $p=0,002$), возможно, за счет образования новых сосудов.

Найдены достоверные различия лабораторных (табл. 3) и ультразвуковых показателей в группах детей, получавших или не получавших определенный препарат либо вид физиотерапии. Скорость клубочковой фильтрации была выше у пациентов, получивших курсы токоферола ацетата и препаратов группы нитрофурана ($p=0,000$).

У детей, получивших препараты этидроновой кислоты ($p=0,02$), левокарнитин ($p=0,01$), защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты 8-оксихинолонового ряда ($p=0,000$), размеры лоханок были статистически значимо меньше; у получивших препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, токоферола ацетат ($p=0,000$) — меньше размеры чашечек; у получивших препараты токоферола ацетат, препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином, препараты этидроновой кислоты, левокарнитин, защищенные пенициллины, а также амплипульс в стимулирующем режиме или электрофорез аминофиллина на область почек ($p=0,000$) — меньше ширина мочеточника.

IR сосудов на уровне ворот был ниже у детей, получивших токоферола ацетат ($p=0,006$), левокарнитин ($p=0,01$), IR сосудов на уровне паренхимы — у получивших препараты, восполняющие магний в сочетании с пиридоксином ($p=0,0001$), электрофорез аминофиллина на область почек ($p=0,000$), защищенные пенициллины, цефалоспорины, препараты

8-оксихинолонового ряда ($p=0,02$), левокарнитин ($p=0,01$); IR сосудов на уровне устья сосудов почек — у получивших препараты этидроновой кислоты ($p=0,000$), левокарнитин ($p=0,02$).

Результаты анализа эффектов фитопрепарата Канефрон Н представлены в табл. 4. У детей при применении фитопрепарата Канефрон Н отмечено снижение уровня VEGF-A в крови, тромбоцитов, концентрации мочевины и креатинина, степени гематурии, а также достоверное уменьшение ширины мочеточников ($p<0,000$), IR сосудов.

Канефрон Н — растительный препарат, содержащий золототысячник, любисток и розмарин, обладает противовоспалительным, антибактериальным и спазмолитическим свойствами (улучшение пассажа мочи), а эфирные масла любистока и розмарина улучшают кровоснабжение почечного эпителия [8, 19].

У 24 детей с хроническим пиелонефритом эффективность лечения оценивалась на протяжении 2 лет. Оперативное лечение получили 18 детей. Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса: II–IV степени — эндовезикальная коррекция гелем-коллагеном ($n=12$; однократная — $n=9$, двукратная — $n=3$); V степени — антирефлюксная операция по Коэну ($n=2$). Коррекция гидронефроза ($n=4$): резекция лоханочно-мочеточникового сегмента с формированием широкого пилороеуретрального анастомоза и последующим стентированием.

До начала лечения обострения регистрировались у 66,7% ($n=46$) детей, а через 2 года — только у 20,8% ($n=5$; $\chi^2=15,104$; $p=0,0001$). Достигнуты снижение интенсивности воспалительного синдрома по уровню лейкоцитов в крови ($p=0,000$), повышение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с исходной (с 73,9 до 85,5 мл/мин; $p=0,000$), снижение

Таблица 4. Влияние Канефрона Н на лабораторные и ультразвуковые показатели

Table 4. Effect of Canephron N on laboratory and ultrasound parameters

Показатель	Дети, получившие Канефрон Н	Дети, не получившие Канефрон Н	U; p
<i>Показатели крови</i>			
VEGF-A, пг/мл	654,5 [235,0; 940,0]	816,3 [330,0; 1260,0]	509,0; $p=0,0000$
Натрий, ммоль/л	140,0 [140,0; 140,0]	141,2 [136,3; 146,0]	991,0; $p=0,000$
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л	268,3 [217,0; 303,0]	287,8 [236,3; 310,5]	704,5; $p=0,000$
Креатинин, мкмоль/л	46,6 [37,8; 52,6]	48,1 [43,5; 50,4]	705,0; $p=0,0000$
Мочевина, мкмоль/л	4,1 [3,5; 5,0]	4,9 [4,0; 5,1]	641,0; $p=0,0000$
<i>Показатели мочи</i>			
Гематурия в поле зрения кл. в п/зр.	0,1 [0,0; 0,0]	0,3 [0,0; 0,0]	794,5; $p=0,000$
<i>Морфометрические и доплерографические показатели</i>			
Ширина мочеточника, мм	3,5 [2,1; 3,2]	3,5 [2,7; 3,9]	296,0; $p=0,000$
IR на уровне устья	0,71 [0,66; 0,74]	0,74 [0,72; 0,76]	630,0; $p=0,0000$
IR на уровне ворот	0,69 [0,66; 0,73]	0,72 [0,70; 0,76]	611,5; $p=0,0000$

ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ, ПИЕЛОНЕФРИТЕ, МКБ*



Канефрон® Н



www.canephron.ru

- ☛ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании¹
- ☛ Помогает сократить количество рецидивов ИМП¹ **
- ☛ Препятствует образованию мочевых камней^{2,3}

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГЕРМАНИИ

* Мочекаменная болезнь. ** Инфекции мочевыводящих путей. 1. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. Врачебное сословие. 2005. №4–5. С. 1–4. 2. Давидов М.И., Игошев А.М. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии. ЭиК урология. 2018. №4. С. 64–73. 3. Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Амосов А.В., Григорян В.А., Демидко Л.С. Клиническое значение применения препарата Канефрон® Н у больных мочекаменной болезнью. Урология. 2019. №2. С. 15–20.

РЕКЛАМА. Рекламодатель ООО «Бионорика» (ИНН 7729590470). РУ: П N014244/01 от 29.12.2011.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

протеинурии ($p=0,000$), повышение концентрационной функции почек по показателю относительной плотности мочи ($p=0,000$). Увеличение или уменьшение ширины и длины почек отмечалось у 29,2% детей после лечения, в то время как до лечения — у 60,9% ($p<0,05$); пиелоектазия после лечения имела только у 20,8% пациентов с пиелонефритом ($p=0,014$), гипотония определялась в 2 раза реже.

Заключение

Вероятность развития заболеваний мочевой системы у детей повышается при наличии в анамнезе у матери патологии плаценты, болезней крови и органов пищеварения; при сочетании этих предикторов с гестационным сахарным диабетом имеются взаимосвязи с врожденным гидронефрозом, пиелокалектазией, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, с достоверностью прогноза математической модели 86%. Интерпретацию уровня VEGF-A у детей с пато-

логией органов мочевой системы в раннем возрасте необходимо проводить в совокупности с анализом клинико-анамнестических данных, поскольку высокие уровни фактора в крови могут быть обусловлены интенсивным ростом или служить маркером компенсации почечной гемодинамики, а низкие значения — маркером формирования хронической болезни почек в случае повышения IR либо при указании на пре- и эклампсию в анамнезе у матери. Почти 26% детей с вторичными пиелонефритами нуждаются в хирургической коррекции, которая не позволяет в полной мере купировать продолжающееся воспаление. Курсовое использование комплексной терапии, включающей антибиотики из группы пенициллинов и цефалоспоринов, витаминно-метаболический комплекс, регуляторы обмена кальция, диуретическое средство растительного происхождения (Канефрон Н) и физиотерапию, позволяет предотвратить тяжелые нарушения мочевой системы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Soylemezoglu O., Duzova A., Yalcinkaya F., Süleymanlar G. Chronic renal disease in children aged 5–18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 3: 146–151. DOI: 10.1093/ndt/gfs366
2. Здравоохранение в России, 2021: статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М., 2021; 171 с. [Healthcare in Russia, 2021: statistical collection. Federal State Statistics Service. Moscow, 2021; 171. (in Russ.)] <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>/ Ссылка активна 16.10.2023.
3. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 7: 527–543. DOI: 10.1007/s001099900019
4. Wenger R.H., Kvietikova I., Rolfes A., Gassmann M., Marti H. Hypoxia-inducible factor-1 alpha is regulated at the post-mRNA level. *Kidney Int* 1997; 2: 560–563. DOI: 10.1038/ki.1997.79
5. Базарный В.В., Аверченко М.В. Клинико-диагностическое значение определения васкулоэндотелиального фактора роста в оценке прогрессирования пиелонефрита у детей. *Клиническая лабораторная диагностика* 2014; 2: 26–40. [Bazarnyi V.V., Avertchenko M.V. The clinical diagnostic importance of detection of vascular endothelial growth factor in evaluation of progression of pyelonephritis in children. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2014; 2: 26–40. (in Russ.)]
6. Морозов Д.А., Моррисон В.В., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7(1): 151–157. [Morozov D.A., Morrison V.V., Morozova O.L., Lakomova D.Yu. Pathogenic basis and modern prospects in early diagnostics of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* 2011; 7(1): 151–157. (in Russ.)]
7. Иванов В.В., Сазанов В.П. Фармакоэкономическая эффективность фитотерапии в комплексном лечении пиелонефрита. *Acta Biomedica Scientifica* 2015; 2(102): 12–14. [Ivanov V.V., Saganov V.P. Pharmacoeconomic effectiveness of phytotherapy in complex treatment of pyelonephritis. *Acta Biomedica Scientifica* 2015; 2(102): 12–14. (in Russ.)]
8. Сафронова Е.С., Соколова Я.С., Лишик И.А., Пульман А.В., Мельник П.А. Применение Канефрона с профилактической целью при беременности с заболеванием мочевы-
9. делительной системы (пиелонефрит). *Достижения науки и образования* 2019; 5(46): 98–103. [Safronova E.S., Sokolova Ya.S., Lishik I.A., Pul'man A.V., Mel'nik P.A. The use of Kanefron for preventive purposes during pregnancy with a disease of the urinary system (pyelonephritis). *Dostizheniya nauki i obrazovaniya* 2019; 5(46): 98–103. (in Russ.)]
9. Gao A., Cachat F., Faouzi M., Bardy D., Mosig D., Meyrat B.J. et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int* 2013; 3: 524–530. DOI: 10.1038/ki.2012.388
10. Lehr R. Sixteen s-squared over d-squared: A relation for crude sample size estimates. *Statistics Med* 1992; 8: 1099–1102. DOI: 10.1002/sim.4780110811
11. Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Van-Straaten H.O., Bellomo R., Ronco C. Pathophysiology of acute renal failure. In: *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Editors Hörl W.H., Koch K.M., Lindsay R.M., Ronco C., Winchester J.F. Springer, Dordrecht. 2004. DOI: 10.1007/978-1-4020-2275-3_8
12. Bartoli F., Pastore V., Calè I., Aceto G., Campanella V., Lasalandra C. et al. Prospective Study on Several Urinary Biomarkers as Indicators of Renal Damage in Children with CAKUT. *Eur J Pediatr Surg* 2019; 2: 215–222. DOI: 10.1055/s-0038-1646960
13. Yoo J., Je B.K., Choo J.Y. Ultrasonographic Demonstration of the Tissue Microvasculature in Children: Microvascular Ultrasonography Versus Conventional Color Doppler Ultrasonography. *Korean J Radiol* 2020; 2: 146–158. DOI: 10.3348/kjr.2019.0500
14. Зорин И.В., Вялкова А.А. Прогнозирование прогрессирующего тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015; 19(3): 65–71. [Zorin I.V., Vyalkova A.A. Prediction of progression of tubulointerstitial damage in children with reflux nephropathy. *Nefrologiya* 2015; 19(3): 65–71. (in Russ.)]
15. Kamon Y., Takeuchi T. Molecularly Imprinted Nanocavities Capable of Ligand-Binding Domain and Size/Shape Recognition for Selective Discrimination of Vascular Endothelial Growth Factor Isoforms 2018; 3: 580–586. DOI: 10.1021/acssensors.7b00622
16. Uccelli A., Wolff T., Valente P., Di Maggio N., Pellegrino M., Gürke L. et al. Vascular endothelial growth factor biolo-

gy for regenerative angiogenesis. Swiss Med Wkly 2019;149:w20011. DOI: 10.4414/smw.2019.20011

17. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии. Артериальная гипертензия 2016; 22(5): 488–494. [Yakovleva N.Yu., Khazova E.L., Vasil'eva E.Yu., Zazerskaya I.E. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya 2016; 22(5): 488–494. (in Russ.)] DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494
18. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. Со-

временные проблемы науки и образования 2019. [Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popyhova E.B., Lagutina D.D. Molecular markers of endothelial dysfunction. Modern problems of science and education. (in Russ.)] Текст: электронный URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37031896_21333444.pdf / Ссылка активна на 16.10.2023..

19. Хан М.А., Новикова Е.В. Восстановительное лечение детей с хроническим пиелонефритом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011; 90 (3): 128–131. [Han M.A., Novikova E.V. Rehabilitation treatment of children with chronic pyelonephritis. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2011; 90 (3): 128–131. (in Russ.)]

Поступила: 17.06.24

Received on: 2024.06.17

Статья публикуется при поддержке компании «БИОНОРИКА».

The article is published with the support of the «BIONORICA» company.

Конфликт интересов:

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

Conflict other interest:

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

Нарушения словообразования у подростков, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца

А.А. Румянцева¹, В.А. Каменева², Н.В. Потапова²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия

Disorders of word formation in adolescents under operation for congenital heart defects

A.A. Rumiantseva¹, V.A. Kameneva², N.V. Potapova²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

Представлены данные литературы о речевом статусе детей с врожденными пороками сердца. Описаны результаты исследования словообразовательной функции у подростков после радиальной коррекции септальных врожденных пороков сердца. Цель исследования. Оценка речевого статуса подростков, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, на примере словообразования.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование словообразовательной функции у 37 подростков в раннем послеоперационном периоде после радикальной коррекции септальных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. Наиболее сложным оказалось задание по образованию уменьшительных существительных. С этим заданием респонденты справились на 55,31%. Лучше подростки справились с заданиями на образование разных разрядов прилагательных. С заданием на образование относительных прилагательных — на 60,54%. Еще успешнее ребята справились с заданием на образование притяжательных прилагательных — на 63,24%. Успешнее всего респонденты справились с заданием на образование качественных прилагательных — на 81,44%.

Заключение. Несмотря на успешно выполненное кардиохирургическое вмешательство в послеоперационном периоде у пациентов выявляются нарушения речевого статуса, что свидетельствует о необходимости их изучения и дальнейших реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: дети, врожденный порок сердца, экспрессивная речь, когнитивная лингвистика, когнитивно-речевой, когнитивные исследования.

Для цитирования: Румянцева А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В. Нарушения словообразования у подростков, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 79–84. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–79–84

Literary data on the speech status of children with congenital heart defects are presented. The results of a study of word-formation function in adolescents after radial correction of septal congenital heart defects are described.

Purpose. To assess the speech status of adolescents operated on for congenital heart defects using the example of word formation.

Material and methods. A prospective study of the word-formation function of 37 adolescents in the early postoperative period after radical correction of septal heart defects under artificial circulation was conducted at the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases.

Results. The most difficult task was the formation of diminutive nouns. The respondents completed this task with a score of 55.31%. Teenagers coped better with tasks on the formation of different categories of adjectives. Score of the task of forming relative adjectives — 60.54%. The children coped with the task of forming possessive adjectives even more successfully — by 63.24%. The respondents were most successful in completing the task of forming qualitative adjectives — by 81.44%.

Conclusion. Despite successful cardiac surgery, patients require interdisciplinary monitoring in the postoperative period.

Key words: children, congenital heart disease, chronic heart failure, expressive speech, cognitive linguistics, cognitive, cognitive-speech, cognitive research.

For citation: Rumiantseva A.A., Kameneva V.A., Potapova N.V. Disorders of word formation in adolescents under operation for congenital heart defects. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(4): 79–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–79–84

В настоящее время в зарубежной литературе все больше внимания уделяют оценке отдаленных результатов перенесенных операций по поводу врожденных пороков сердца [1, 2].

Статистические данные свидетельствуют, что общая распространенность заболеваний данной когорты составляет до 5–8 случаев на 1000 родов [3]. В обзоре авторов А.Н. Schultz и G. Wer-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Румянцева Александра Александровна — к.м.н., врач-детский кардиолог отделения кардиохирургии №2 Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,

ORCID: 0000-0002-1352-2591

650002 Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Каменева Вероника Александровна — д.м.н., проф. кафедры педагогики и психологии Института образования Кемеровского государственного университета, ORCID: 0000-0001-8146-9721

Потапова Наталья Вадимовна — к.фил.н., доц. кафедры романо-германской филологии Кемеровского государственного университета, ORCID: 0000-0001-7593-1713

650000 Кемерово, ул. Красная, д. 6

novsky [4] отдаленные исходы разделены на две группы. Первая группа включает такие общие исходы, как поздняя летальность, повторные внеплановые операции, прогрессирование сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца с необходимостью имплантации электрокардиостимулятора, развитие инфекционных осложнений (эндокардит), ограничения в физической активности, нейрокогнитивные нарушения [4]. Вторая группа — специфические поражения, связанные с техническими особенностями кардиохирургического вмешательства: тотальная недостаточность клапана легочной артерии при операциях на выводном отделе правого желудочка, стенозы ветвей легочной артерии после операции Жатане, тромбозы после наложения подключично-легочных анастомозов и др. [2, 4]

Когнитивный статус ребенка — сфера-мишень, попадающая под негативное влияние как самого врожденного порока сердца, так и необходимого кардиохирургического вмешательства. Распространенность когнитивных нарушений у детей и подростков с врожденной патологией сердца недостаточно учтена.

Влияние врожденных пороков сердца на нейро-развитие многофакторное и зависит от пред-, пери- и послеоперационных факторов риска [5, 6]. Среди больных, перенесших операцию по поводу сложных врожденных пороков сердца в неонатальном периоде или раннем младенчестве, средние показатели IQ, как правило, находятся в пределах нормы, но несколько ниже, чем в среднем по общей популяции [7].

В настоящее время во всех медицинских работах рассматривается часть речевых нарушений. В каждом исследовании особое внимание уделено лишь единичным нарушениям либо даны обобщенные результаты тестов, не поясняющие специфику языковых навыков и речевых умений пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после оперативного вмешательства или медикаментозного лечения [8]. Таким образом, работ, охватывающих весь комплекс речевых нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями различных возрастов, не обнаружено, что подчеркивает актуальность выбранной темы исследования.

Цель исследования: оценка речевого статуса подростков, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, на примере словообразования.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование словообразования у пациентов выбранной когорты проводилось на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) в 2023–2024 гг. по заданиям диагностической методики Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной на образование уменьшительной формы существительных, относительных прилагательных от существительных, качественных прилагательных и образование притяжательных прилагательных от существительных [9]. Критериями включения был возраст пациентов (13–16 лет), наличие септального врожденного порока сердца, требовавшего радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения, неосложненный послеоперационный период и отсутствие коморбидного фона, ассоциированного с когнитивными расстройствами. Структура врожденных септальных пороков сердца представлена в таблице.

Столь поздняя диагностика врожденных пороков сердца у данных пациентов обусловлена отсутствием профильных специалистов и возможности проведения ультразвуковой диагностики в рамках скрининга на первом году жизни на отдаленных территориях Кемеровской области. Впервые проведение эхокардиографии в этом возрасте обусловлено появлением жалоб по поводу хронической сердечной недостаточности к 13–16 годам. Согласно клиническим рекомендациям показанием к закрытию указанных дефектов послужили гемодинамическая значимость дефектов: выраженность сброса (Qp/Qs более 1,5), наличие ремоделирования миокарда в виде дилатации правых отделов, клиническая картина хронической сердечной недостаточности и высокий риск развития инфекционного эндокардита [10].

Методика формирования и анализа генеральной совокупности включала следующие процедуры: 1) запись выполненных проб по методике Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной 37 подростками 13–16 лет с врожденными пороками сердца после оперативного вмешательства в отделении кардиохирургии; 2) анализ полученных результатов на образование уменьшительной формы существительных; 3) анализ полученных результатов на образование относительных прилагательных от существительных; 4) анализ полученных результатов на образование качественных прилагатель-

Таблица. Структура врожденных септальных пороков сердца у исследуемых
Table. Structure of congenital septal heart defects in studied patients

Врожденный порок сердца		Вид дефекта
Дефект межпредсердной перегородки n=28 (75%)	Центральный дефект с отсутствием краев n=17 (60%)	Мультифенестрированный дефект n=11(40%)
Дефект межжелудочковой перегородки n=9 (25%)	Субаортальный n=8 (88%)	Множественные дефекты n=1 (12%)

ных; 5) анализ полученных результатов на образование притяжательных прилагательных от существительных; 6) соотнесение данных всех проб на словообразование у исследуемой когорты пациентов.

Всем респондентам для выявления нарушений словообразования было предложено выполнение четырех проб Серии №2 «Исследование словообразовательных процессов» [9]. Пробы во всех заданиях этой серии оцениваются единообразно: 3 балла — правильная форма; 2 балла — самокоррекция или коррекция после стимулирующей помощи; 1 балл — форма, имеющаяся в языке, но не используемая в данном контексте; 0 баллов — неправильная форма слова или отказ от воспроизведения. Максимальная оценка за серию — 75 баллов.

Проба №1 включает образование уменьшительной формы существительных (дерево, лес, улица, ухо, слово), максимальное количество баллов — 15; проба №2 — образование относительных прилагательных от существительных солома, лед, вишня, слива, черника, клюква, ель, масло, лен, суп (максимальное количество баллов — 30); проба №3 — образование качественных прилагательных от существительных мороз, снег, дождь, солнце, ветер (максимальное количество баллов — 15); проба №4 подразумевает образование притяжательных прилагательных от существительных волк, медведь, лев, птица, орел (максимальное количество баллов — 15).

Результаты

Проба 1. Образование уменьшительной формы существительных. Проведенный количественно-качественный анализ данных позволил определить степень сформированности процессов словообразования имен существительных. Респонденты показали следующие результаты: 5 (13,51%) подростков правильно образовали уменьшительные формы от всех пяти предложенных существительных; их ответы были оценены максимальными 15 баллами. Ошибки допустили 7 (18,91%) подростков — их ответы были оценены в 12 баллов; 6 (16,21%) подростков набрали по 9 баллов, 1 (2,7%) подросток набрал 7 баллов. У 10 (27,02%) подростков оценка составила по 6 баллов, у 1 (2,7%) — 5 баллов. Еще один (2,7%) подросток набрал 4 балла, 6 (16,21%) подростков — по 3 балла.

Анализ полученных данных свидетельствует, что у респондентов встречаются ошибки следующего типа:

1) ошибочное применение продуктивных для этого типа существительных суффиксов *-еньк-*, *-чек-* (*дерево* — *деревенько*, *деревочек*) вместо суффикса *-ц-* (*деревице*); *-оньк-*, *-ечк-* (*ухо* — *ухонько*, *ушечко*) вместо *-к-* (*ушко*); *-очк-* (*слово* — *словочко*) вместо *-ечк-* (*словечко*); *-ик-* (*лес* — *лесик*) вместо *-ок-* (*лесок*);

2) стремление сохранить корневую морфему исходного существительного, игнорируя чередование согласных (*ухо* — *ухочко*);

3) словоизменение (*слово* — *соловушка*);

4) смещение ударения (*деревицѡ* вместо *дѣревице*).

У 9 (24,32%) опрошенных получен частичный отказ от словообразовательных действий, они не называли ту или иную форму, говоря «я не знаю» или сохраняя молчание.

Проба 2. Образование относительных прилагательных от существительных. По данному заданию получены следующие результаты: из максимальных 30 баллов 28 баллов набрал 1 (2,7%) подросток; 27 баллов — 1 (2,7%); 24 балла — 5 (13,51%); 21 балл — 7 (18,91%); 19 баллов — 4 (10,81%); 18 баллов — 8 (21,62%); 16 баллов — 1 (2,7%); 15 баллов — 4 (10,81%); 12 баллов — 3 (8,1%); 9 баллов — 1 (2,7%); 6 баллов — 1 (2,7%); 3 балла — 1 (2,7%) подросток.

При образовании относительных прилагательных типичными были следующие ошибки:

1) замена продуктивного суффикса *-ов-* суффиксами *-очн-*, *-н-*, *-ев-* (*сливочный*, *сливный* вместо *сливовый*; *ельный*, *елевый* вместо *еловый*; *супный* вместо *суповой*); замена суффикса *-енн-* на *-н-* (*соломный* вместо *соломенный*);

2) добавление ненужного суффикса (*сливовный* вместо *сливовый*);

3) сохранение корневой гласной исходного существительного (*леневый*, *ленный*, *леньной*, *леновый* вместо *льняной*);

4) неправильный выбор основы мотивирующего слова (*черновыи*, *черненкии* вместо *черничныи*);

5) словоизменение (*кленовый* вместо *льняной*);

6) видоизмененный повтор исходного существительного вместо соответствующего относительного прилагательного (*соломка* вместо *соломенный*, *елка* вместо *еловый*);

7) семантическая замена (*холодный* вместо *ледяной*);

8) образование прилагательного другого разряда (*масленистая* (качественное) вместо *масленый* (относительное));

9) смещение ударения (*клюквѣнный*, *вишневыи*).

Частичный отказ от словообразовательных действий демонстрировали большинство опрошенных — 32 (86,48%) подростка. Среди прочих словообразовательных форм 32 респондента не могли образовать относительное прилагательное от существительного *суп*. Лишь один подросток дал правильный вариант *суповой*. К неправильным вариантам относятся *суповый* (2 подростка), *суповный* (1 подросток), *супный* (1 подросток). Сложным для опрошенных оказалось и образование прилагательного *соломенный*. Вариант *соломный* предложили 12 (32,43%) респондентов.

Проба 3. Образование качественных прилагательных от существительных. По данному заданию получены следующие результаты: максимальные 15 баллов набрали 14 (37,83%) подростков; 13 баллов — 6 (16,21%); 12 баллов — 7 (32,43%); 10 баллов — 3 (8,1%); 9 баллов — 2 (5,4%); 7 баллов — 2 (5,4%);

6 баллов — 3 (8,1%) подростка. На выполнение этого задания респонденты отзывались гораздо активнее, частичный отказ от словообразовательных действий был зафиксирован лишь в 4 (10,81%) случаях.

При образовании качественных прилагательных типичными были следующие ошибки:

- замена продуктивного суффикса *-лив-* на *-ив-*, *-ев-* (*дождливый*, *дождевой* вместо *дождливый*);
- семантические замены (*яркий*, *ясный* вместо *солнечный*);
- стремление сохранить корневую морфему (*солнцевой*, *солнцливый* вместо *солнечный*);
- добавление ненужного суффикса (*морозенный*, *морозочный* вместо *морозный*);
- видоизмененный повтор исходного существительного вместо соответствующего качественного прилагательного (*ветерок* вместо *ветренный*);
- образование слова другой части речи, а не качественного прилагательного (*дует* вместо *ветренный*; *мороженный* вместо *морозный*);
- образование формы, имеющейся в языке, но не используемой в данном контексте (*ветровой*, *ветряной* вместо *ветренный*).

Проба 4. Образование притяжательных прилагательных от существительных. По данному заданию получены следующие результаты: максимальные 15 баллов набрали 6 (16,21%) подростков; 14 баллов — 1 (2,7%); 12 баллов — 9 (24,32%); 9 баллов — 11 (29,72%); 7 баллов — 1 (2,7%); 6 баллов — 4 (10,81%); 3 балла — 3 (8,1%); 0 баллов — 2 (5,4%) подростка.

При образовании притяжательных прилагательных типичными были следующие ошибки:

- замена продуктивного суффикса *-ин-* на *-ев-*, *-ов-* (*орлевый*, *орловый* вместо *орлиный*; *львовый* вместо *львиный*);
- семантические замены (*быстрый*, *серый* вместо *волчий*);
- стремление сохранить корневую морфему, игнорируя чередование согласных (*птицный* вместо *птичий*);
- добавление «ненужного» суффикса (*птицной* вместо *птичий*);
- видоизмененный повтор исходного существительного вместо соответствующего притяжательного прилагательного (*волчонок* вместо *волчий*);
- образование формы, имеющейся в языке, но не используемой в данном контексте (*левый* вместо *львиный*).

Основную сложность для респондентов составило образование притяжательного прилагательного *волчий* от существительного *волк* — 10 (27,02%) подростков в данном случае отказались от словообразовательных действий. Из ошибочных вариантов были предложены *волчиный*, *волкиный*, *волчливый*, *волчйвый*, *волкный*. Вторым по сложности оказалось образование притяжательного прилагательного *львиный*. Отказ от словообразовательных действий демонстрировали 8 (21,62%)

респондентов. Среди неправильных вариантов зафиксированы *львовый* (8 раз), *левчий* (2 раза), *левый*, *левый*, *львиный* (по 1 разу). На третьем месте по количеству отказов в словообразовании оказалось притяжательное прилагательное *орлиный* — 5 (13,51%) респондентов. Неправильные варианты включают: *орлевый* (4 раза), *орловый* (3 раза), *орливый* (2 раза), *орелый*, *орлений*, *орельный*, *орелчий* (по 1 разу). Примечательно, что в этой группе заданий ответы 2 (5,4%) подростков были оценены в 0 баллов.

Обсуждение

В настоящем исследовании участвовали пациенты с самыми простыми врожденными пороками сердца с точки зрения нарушения гемодинамики. Выбор подобной нозологии врожденных пороков сердца был неслучаен, так как именно эти пороки стали оперироваться в числе первых, а значит, давно отлажены критерии выбора оперативного вмешательства и тактика периоперационного ведения таких детей. Однако полученные результаты свидетельствуют, что даже на фоне успешно выполненной радикальной коррекции остаются проблемы, требующие мультидисциплинарного подхода. Данные показывают, что с выполнением четырех проб Серии №2 «Исследование словообразовательных процессов» по диагностической методике Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной подростки справились лишь на 64,22% (см. рисунок).

Наличие тех или иных когнитивных нарушений у детей с врожденными пороками сердца после хирургического вмешательства демонстрирует исследование, выполненное на базе Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Оно включало использование «Диагностики нервно-психического развития», разработанной сотрудниками Российской академии медицины постдипломного образования: для детей первого года жизни — Э.Л. Фрухт; для детей второго года жизни — К.Л. Печорой; для детей третьего года жизни — Г.В. Пантюхиной [10].

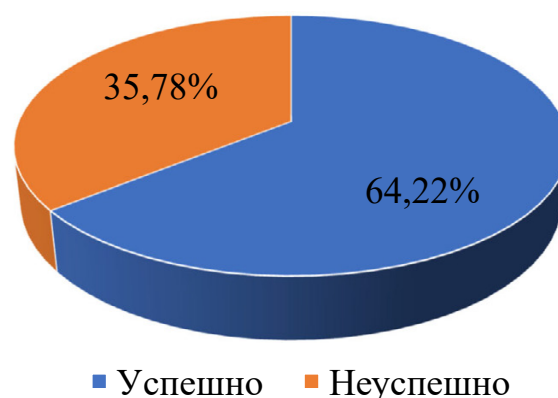


Рисунок. Результат выполнения Серии 2.

Figur. Result of Series 2.

Согласно результатам указанного исследования уровень проявления активной речи в общении у детей из клинической группы до хирургической операции составил $1,28 \pm 0,46$, после хирургической операции он стал статистически значимо ниже и составил $0,64 \pm 0,40$. В контрольной группе этот показатель находится на уровне $2,35 \pm 0,56$, что статистически значимо выше, чем в клинической. В клинической группе активная речь была представлена в основном предречевой вокализацией (лепет) с элементами автономной детской речи. В контрольной группе активная речь была представлена в основном автономной детской речью с вкраплениями отдельных слов [11]. Ситуативно-личностная форма общения была основной у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца до и после хирургической операции. У детей из контрольной группы были представлены как ситуативно-личностная, так и ситуативно-деловая формы общения [11].

Наше исследование показывает, что для 37 подростков 13–16 лет, прооперированных в связи с необходимостью коррекции врожденного порока сердца с применением искусственного кровообращения, наиболее сложным оказалось задание по образованию уменьшительных существительных. С этим заданием респонденты справились на 55,31%. Лучше подростки справились с заданиями на образование разных разрядов прилагательных, с заданием на образование относительных прилагательных — на 60,54%. Еще успешнее подростки справились с заданием на образование притяжательных прилагательных — на 63,24%. Лучше всего респонденты справились с заданием на образование качественных прилагательных — на 81,44%.

Из числа имен прилагательных подростки, видимо, используют преимущественно качественные, которые обозначают непосредственно воспринимаемые признаки предметов. Реже употребляются относительные и притяжательные прилагательные, поэтому при их образовании допускается большее количество ошибок. Наибольшие трудности у респондентов возникли при образовании относительных прилагательных.

Заключение

Полученные данные не только свидетельствуют о необходимости изучения отдаленных результатов с клинико-гемодинамической точки зрения, но и доказывают целесообразность применения междисциплинарного подхода к детям с врожденными пороками сердца.

Данные литературы показывают примеры исследования речевого статуса детей раннего возраста, при этом подобных результатов в подростковом возрасте обнаружено не было, что обусловило выбор в пользу данного возраста пациентов. Кроме того, в настоящем исследовании проведены речевые пробы на словообразование лишь в послеоперационном периоде. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточности словообразовательной деятельности опрошенных подростков, что приводит к существенным затруднениям в образовании слов. Вследствие этого состояние словарного запаса характеризуется ограниченностью и неполноценностью и показывает необходимость внедрения в лечебный процесс когнитивной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лазарьков П.В., Шехмамetyев Р.М., Вронский А.С., Синельников Ю.С. Отдаленные результаты хирургического лечения врожденных пороков сердца и возможные механизмы их улучшения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2022; 11(2): 174–183. [Lazarkov P.V., Shekhmametyev R.M., Vronsky A.S., Sinelnikov Yu.S. Review of long-term results and possible mechanisms of their improvement in patients after surgical treatment of congenital heart defects. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy 2022; 11(2): 174–183. (in Russ.)] DOI: 10.17802/2306–1278–2022–11–2–174–183
2. Opic P., Roos-Hesslink J.W., Cuypers J.A., Witsenburg M., Van den Bosch A., Van Domburg R.T. et al. Longitudinal development of psychopathology and subjective health status in CHD adults: A 30- to 43-year follow-up in a unique cohort. Cardiol Young 2016; 26(3): 547–555. DOI: 10.1017/S1047951115000700
3. Вохидов О.В., Исомадина Г.З. Врожденные пороки развития как одна из основных проблем современной медицины. Ученый XXI века 2022; 88(7): 3–6. [Vohidov O.V., Isomadina G.Z. Congenital malformations as one of the main problems of modern medicine. Uchenyy XXI veka 2022; 88(7): 3–6. (in Russ.)]
4. Schultz A.H., Wernovsky G. Late outcomes in patients with surgically treated congenital heart disease. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2005; 8(1): 145–156. DOI: 10.1053/j.pcsu.2005.01.015
5. Heusch A., Kahl H.J., Hensel K.O., Calaminus G. Health-related quality of life in paediatric patients with congenital heart defects: Association with the type of heart defect and the surgical technique. Qual Life Res 2017; 26(11): 3111–3117. DOI: 10.1007/s11136–017–1653-y
6. Пантелеева М.В., Князев А.В., Лобов М.А. Неврологические осложнения у детей с врожденными пороками сердца в предоперационном, интраоперационном и постоперационном периодах. Альманах клинической медицины 2001; 4: 254–259. [Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lobov M.A. Neurological complications in children with congenital heart defects in the preoperative, intraoperative and postoperative periods. Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2001; 4: 254–259. (in Russ.)]
7. Howell H.B., Zaccario M., Kazmi S.H., Desai P., Sklamberg F.E., Mally P. Neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease: a review. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2019; 49(10): 100685. DOI: 10.1016/j.cppeds.2019.100685
8. Murray L.L. Cognitive and communicative consequences of cardiovascular disease. Perspect Neurophysiol Neurogenic Speech Lang Disord 2008; 18(4): 152–161. DOI: 10.1044/nnsld18.4.152

9. Фотекова Т.А., Ахутина Т.В. Диагностика речевых нарушений школьников с использованием нейропсихологических методов. М.: АРКТИ, 2002; 136. [Fotekova T.A., Akhutina T.V. Diagnosis of speech disorders in schoolchildren using neuropsychological methods. Moscow: ARKTI, 2002; 136. (in Russ.)]
10. Шаповал И.А. Методы изучения и диагностики отклоняющегося развития: Учеб. пособие. М.: ТЦ Сфера, 2005; 320. [Shapoval I.A. Methods for studying and diagnosing deviant development: a textbook. Moscow; TTs Sfera, 2005; 320. (in Russ.)]
11. Киселева М.Г. Особенности психического развития детей раннего возраста с врожденным пороком сердца. Азимут научных исследований: педагогика и психология 2016; 5(4): 358–361. [Kiseleva M.G. Features of mental development of infants with congenital heart disease. Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psihologiya 2016; 5(4): 358–361. (in Russ.)]

Поступила: 29.05.24

2024.05.29

Received on:

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23–28–00002 Проблема «когнитивно-дискурсивной параметризации медицинского дискурса пациентов с ВПС (врожденным пороком сердца) в кардиохирургическом стационаре»).

The study is supported by Russian Science Foundation, project number 23–28–00002 “The problem of cognitive and discursive parameterization of the medical discourse of patients with congenital heart disease (CHD) in a cardiac surgery hospital”.

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.

Аутосомно-доминантное нарушение интеллектуального развития Паренти—Миньо: случай, связанный с новым вариантом в гене *CHD5*

А.А. Кудакаева, И.С. Данцев, В.Ю. Воинова

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

Parenti—Migno neurodevelopmental disorder: a case associated with a new variant in the *CHD5* gene

A.A. Kudakaeva, I.S. Dantsev, V.Yu. Voinova

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

Нарушение интеллектуального развития Паренти—Миньо — редкая синдромальная форма задержки психического развития детей, связанная с геном *CHD5*, частота которой не установлена. В настоящее время описано 16 больных с данной патологией. *CHD5* относится к консервативному семейству белков — ремодуляторов хроматина, входит в комплекс гистоновых деацетилаз NuRD, важен для ранней дифференцировки нейронов центральной нервной системы и является онкосупрессором. Недавно благодаря применению полноэкзомного секвенирования впервые была описана связь этого гена с синдромом нарушения интеллектуального развития Паренти—Миньо у больных с задержкой развития, психоневрологическими расстройствами, особенностями лицевого фенотипа и патологией черепа. Представлен уникальный случай заболевания, связанный с новым вариантом p.Arg1521Thr в гене *CHD5*, у девочки с интеллектуальными и неврологическими нарушениями, черепно-лицевыми дисморфиями, а также с ранее не описанными симптомами, такими как расщелина губы и неба, гидроцефалия и патология почек. Установить причину болезни позволило проведение полногеномного секвенирования, что отражает ценность метода в диагностике недифференцированных форм нарушений интеллекта.

Ключевые слова: дети, ген *CHD5*, нарушение интеллектуального развития, задержка психического развития, секвенирование, NGS.

Для цитирования: Кудакаева А.А., Данцев И.С., Воинова В.Ю. Аутосомно-доминантное нарушение интеллектуального развития Паренти—Миньо: случай, связанный с новым вариантом нуклеотидной последовательности в гене *CHD5*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 85–89. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–85–89

Parenti—Migno neurodevelopmental disorder is a rare syndromal form of intellectual disability in children, associated with the *CHD5* gene, the prevalence of which is not established. Currently, 16 patients with this pathology have been described. *CHD5* belongs to the conservative family of chromatin remodeler proteins, is part of the histone deacetylase NuRD complex, and is crucial for the early differentiation of neurons in the central nervous system and acts as a tumor suppressor. Recently, thanks to the application of whole-exome sequencing, the association of this gene with Parenti—Migno neurodevelopmental disorder was first described in patients with developmental delay, psycho-neurological disturbances, facial phenotype features, and skull pathology. We present a unique case of the disease associated with a new variant p.Arg1521Thr in the *CHD5* gene, in a girl with intellectual and neurological impairments, craniofacial dysmorphism, as well as previously undescribed symptoms such as cleft lip and palate, hydrocephalus, and renal pathology. The cause of the disease was determined through whole-genome sequencing, which highlights the value of this method in the diagnosis of undifferentiated forms of intellectual disabilities.

Key words: children, *CHD5* gene, neurodevelopmental disorder, intellectual developmental disorder, sequencing, NGS.

For citation: Kudakaeva A.A., Dantsev I.S., Voinova V.Yu. Parenti—Migno neurodevelopmental disorder: a case associated with a new variant in the *CHD5* Gene. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(4): 85–89 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–85–89

В последние годы благодаря развитию технологий полноэкзомного и полногеномного секвенирования стало возможным понять этиопатогенез недифференцированных форм нарушений психического развития у детей, что способствует формированию прогноза течения заболевания, эффективному ведению больных и медико-генетическому консуль-

тированию семей. Одна из таких нозологических форм, недавно выделенная из группы недифференцированной умственной отсталости благодаря применению полноэкзомного секвенирования — синдром нарушения интеллектуального развития Паренти—Миньо (OMIM: 619873), связанный с мутациями гена *CHD5* [1]. Этот ген кодирует CHD5 — хромодомен-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Кудакаева Алия Анваровна — лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0008–5168–535X

Данцев Илья Сергеевич — врач-генетик педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний, зав. лабораторией клинической

геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4024–5171

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

хеликазы-ДНК-связывающий белок 5 (CHD — Chromodomain-Helicase-DNA binding), который относится к консервативному семейству белков — ремодуляторов хроматина CHD [2]. Ген *CHD5* картирован в регионе 1p36.3, состоит из 42 экзонов, которые соответствуют следующим доменам белка: N-концевой домен хеликазы, ассоциированной с хромодоменом, — CHDNT (4 и начало экзона 5), два PHD-домена цинковых пальцев — plant homeodomain (экзоны 8–9 и 9–10), два ДНК-связывающих хромодомена — Chd1 и Chd2 (экзоны 10 и 11–12), хеликазный АТФ-зависимый (экзоны 14–19), хеликазный С-концевой (экзоны 21–23), два консервативных домена с неизвестной функцией DUF1087 (экзоны 25–26) и DUF1086 (27 — начало экзона 31) и С-концевой домен В CHD-подобных хеликаз, связанных с хромодоменами, — CHDCT2 (экзоны 36–39) [3, 4]. Белок, кодируемый *CHD5*, экспрессируется в нейронах головного и спинного мозга, мозжечка, начиная с эмбриональной стадии развития. Протеин CHD5 входит в комплекс гистоновых деацетилаз NuRD (nucleosome remodeling and deacetylation), необходим для ранней дифференцировки нейронов центральной нервной системы (ЦНС), является онкосупрессором [3, 5, 6]. Снижение экспрессии *CHD5* обнаружено в клетках злокачественных новообразований различных локализаций, в частности в клетках нейробластомы его экспрессия минимальна или отсутствует [7].

Гаплонедостаточность гена *CHD5* при синдроме делеции 1p36 (OMIM: 607872) связывают с наличием интеллектуального дефицита [8, 9]. При этом синдроме также могут быть расщелина губы и неба, узкое высокое небо, гидроцефалия и вентрикуломегалия, но связь гена *CHD5* с этими проявлениями не была исследована [9–11]. Гетерозиготные варианты в этом гене описаны у пациентов с нарушением интеллектуального развития Паренти–Миньо (OMIM: 619873).

Для последнего характерны задержка речевого и моторного развития, поведенческие расстройства, снижение интеллекта, эпилепсия, мышечная гипотония, неспецифические особенности лицевого фенотипа, в отдельных случаях — краниосиноз [1]. В статье I. Parenti и соавт. [1] сообщается о 16 пациентах, и это единственная публикация, посвященная этой патологии.

Цель настоящей работы: анализ фенотипа редкого заболевания — синдрома нарушения интеллектуального развития Паренти–Миньо, а также оценка роли современных генетических исследований, таких как полногеномное секвенирование, в трудных случаях диагностики наследственных нарушений психического развития детей. Представленный случай является уникальным, он связан с новым гетерозиготным вариантом в гене *CHD5* у девочки с задержкой интеллектуального развития, двигательными и поведенческими нарушениями, расщелиной губы и неба, гидроцефалией и патологией почек.

Клинический случай. Пробанд А., девочка 8 лет, наблюдалась в отделении врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева с жалобами на особенности внешности, задержку развития, интеллектуальную недостаточность, нарушение речи, эмоциональную лабильность, повышенную тревожность, возбудимость, нарушение мелкой моторики.

Генеалогический анамнез. Старший sibс (рис. 1, III. 1) страдает дислексией, дисграфией, недифференцированной дисплазией соединительной ткани. У отца (рис. 1, II. 1) есть признаки аллергопатологии.

Анамнез жизни. Брак неродственный. Настоящая беременность вторая с неблагоприятным течением. У матери был гестационный сахарный диабет, в связи с чем получала препараты инсулина. На 22-й неделе беременности при ультразвуковом исследовании

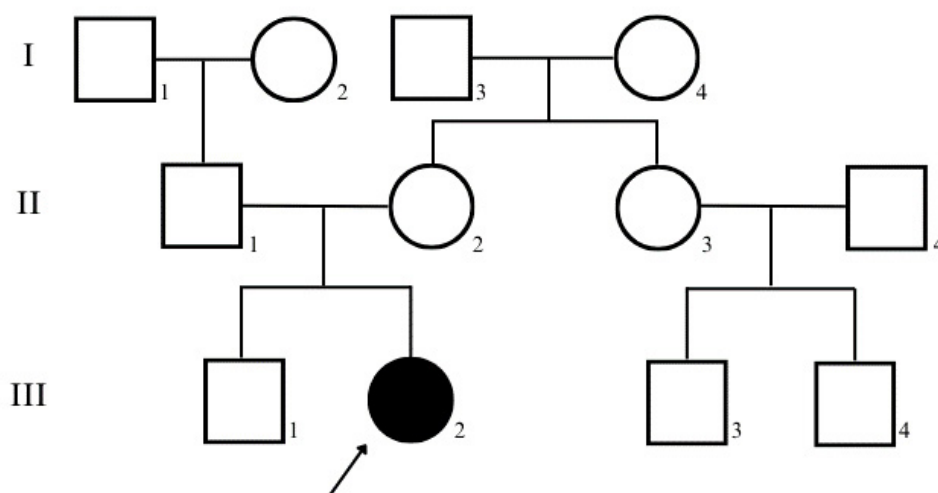


Рис. 1. Родословная девочки А.
Fig. 1. Family tree.

плода была выявлена расщелина неба, а с 33-й недели обнаружены признаки многоводия. Девочка родилась на 36-й неделе естественным путем, по шкале Апгар состояние было оценено на 7/7 баллов. Масса тела при рождении составила 2970 г, длина — 48 см.

Девочка развивалась с задержкой становления моторных и психоречевых навыков. С 4-го месяцев стала самостоятельно удерживать голову, села в 10 мес, пошла в 22 мес, первые слова произнесла в 12 мес, но в 14 мес произошла кратковременная утрата речевого навыка после операции увулопалатопластики. В 24 мес появилась фразовая речь.

Аллергологический анамнез: при приеме глицерола и прозерина отмечались высыпания по типу крапивницы, на стугерон — отек Квинке.

Анамнез заболевания. Первые признаки заболевания выявлены еще при плановом обследовании во время беременности, а при осмотре в родильном зале подтвердилось наличие сквозной расщелины верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти и неба слева. На 4-е сутки жизни ребенка развилась пневмония, которая сопровождалась апноэ, дыхательной недостаточностью 1–2-й степени, неонатальными судорогами. Девочке прово-

дилась искусственная вентиляция легких в течение 14 дней. Кроме того, пациентка наблюдалась до 24-х суток жизни в отделении патологии новорожденных с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС, внутрижелудочковым кровоизлиянием 2-й степени, общим отечным синдромом, кефалогематомой теменной области справа и слева. В родильном доме был определен нормальный женский кариотип 46,XX. В 4 года перенесла иммунную тромбоцитопеническую пурпуру.

Результаты ранее проведенных исследований. В 2 года по данным ультразвукового исследования почек у ребенка выявлен нефрокальциноз. В 2 года 6 мес выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, по результатам которой визуализированы арахноидальная киста височной области и умеренная внутренняя сообщающаяся гидроцефалия. Через год при повторной магнитно-резонансной томографии головного мозга отметили перивентрикулярную лейкомаляцию с перивентрикулярным глиозом, гипоплазией передних отделов лобных и височных долей, мозолистого тела, червя мозжечка, вентрикуломегалию, корковую дисплазию. В 5 лет обнаружены магнитно-резонансные признаки выра-



Рис. 2. Особенности лицевого фенотипа (а) и телосложения (б) пробанда.

а — глубоко расположенные глаза, гипоплазия средней части лица, приплюснутый кончик носа, широкая переносица, недоразвитие верхней челюсти; б — обращает внимание усиленный поясничный лордоз.

Fig. 2 Facial phenotype features (a) and features of proband's body build (b) of proband.

f — deep set eyes, flat midface, depressed nasal tip, broad nasal bridge, hypoplastic maxilla; b — an exaggerated lumbar lordosis.

женной внутренней гидроцефалии. В 3 года при электроэнцефалографии в состоянии сна впервые регистрировали эпилептиформную активность, которая не выявилась при повторном исследовании. При анализе сухих пятен крови методом тандемной масс-спектрометрии были исключены болезни обмена.

Данные осмотра. Физическое развитие ребенка было оценено как среднее, дисгармоничное за счет избытка массы. Масса тела 32 кг, что соответствовало 90–97%, при росте 126 см (50–75%). Окружность головы была 56 см (>97%).

У ребенка обнаружены черепно-лицевые дисморфии (рис. 2, а), такие как макроцефалия, глубоко расположенные глаза, гипоплазия средней части лица, приплюснутый кончик носа, широкая переносица, высокое небо, недоразвитие верхней челюсти, скорректированная расщелина мягкого и твердого неба, расщелина верхней губы. Обращали внимание повышенная подвижность суставов (6 баллов по шкале Бейтона), вальгусная деформация нижних конечностей, плоско-эквинусно-вальгусные установки стоп, правосторонний сколиоз и усиленный поясничный лордоз (рис. 2, б).

Не выявлено патологии органов дыхания, пищеварения, мочевого выделения, слуха и зрения.

В неврологическом статусе отмечались сниженный тонус мышц, нарушение походки по типу атактической с расширенной базой, наружной ротацией бедер, торсионными движениями таза. В момент осмотра отмечено общее недоразвитие речи II степени, сопровождающееся ринолалией и дислексией. Девочка говорила фразами, но речь была насыщена аграмматизмами, прослеживались персеверации и затухание к концу высказывания.

Данные исследований. При лабораторной диагностике клинически значимые отклонения не обнаружены. На электрокардиограмме регистрировался синусовый регулярный ритм с частотой сердечных сокращений 90–98 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца, синдром ранней реполяризации желудочков. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек определены увеличение размеров и очаговые изменения печени, диффузные изменения поджелудочной железы, признаки патологии почек в виде утолщения паренхимы и симптома «белых пирамидок», в связи с чем предположено наличие мелких кальцинатов в паренхиме. Кроме того, обнаружена взвесь в мочевом пузыре.

Дополнительно ребенку проведены рентгенография коленных суставов и кистей рук с захватом костей предплечий, денситометрия поясничного отдела позвоночника и всего тела, электроэнцефалография бодрствования, результаты которых были в пределах возрастной нормы.

С целью уточнения генетического диагноза выполнен хромосомный микроматричный анализ, по результатам которого выявлена микродуплика-

ция Xq27.3 размером 8 250 пар нуклеотидов (п.н.) с геномной локализацией 147 020 287–147 028 536. Указанная перестройка затронула ген *FMRI* (OMIM: 309550), вариации последовательности которого ассоциированы с X-сцепленными заболеваниями: fragile X syndrome (OMIM: 300624), fragile X tremor/ataxia syndrome (OMIM: 300623), premature ovarian failure 1 (OMIM: 311360).

Принимая во внимание несоответствие генотипа пробанда его фенотипу, генетическое исследование продолжили методом полногеномного секвенирования. В ходе анализа обнаружен ранее не описанный в литературе вариант нуклеотидной последовательности с.4562A>C в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.Arg1521Thr в экзоне 31 гена *CHD5*. Известно, что патогенные варианты в гене *CHD5* приводят к развитию ауто-сомно-доминантного синдрома нарушения развития нервной системы Паренти–Миньо (OMIM: 619873). В базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1 данный вариант не встречался, располагался в полуконсервативном сайте (GERP++). Ряд компьютерных алгоритмов (CADD, FATHMM, SIFT, LRT, MetaSVM, MutationTaster, PROVEAN, Polyphen) прогнозировал патогенное влияние этой перестройки на белок. При анализе сегрегации методом секвенирования по Сэнгеру был доказан *de novo* статус выявленного варианта.

Обсуждение

Клиническая картина пробанда соответствовала синдрому нарушения развития нервной системы Паренти–Миньо (OMIM: 619873), но включала некоторые ранее не описанные особенности: расщелину губы и неба, внутреннюю гидроцефалию, нефрокальциноз. Выявленный методом полногеномного секвенирования вариант с.4562A>C (p.Arg1521Thr) в экзоне 31 гена *CHD5* имеет статус *de novo*. Следует отметить, что эта замена локализована в консервативном домене DUF1086. В экзоне 31 гена *CHD5* у описанных в научной литературе пациентов перестройки выявлены не были, однако есть два случая с миссенс-вариантами в функциональном домене DUF1086, клинические проявления при этом частично напоминали фенотип пробанда [1]. Расщелина губы и неба ранее не описана у больных с вариантами в гене *CHD5*, но есть исследование, доказывающее важную роль данного гена в развитии черепнолицевой области во время эмбриогенеза у рыбок *Danio rerio* [12]. Эти данные позволили нам рассматривать обнаруженный у ребенка генетический вариант как причину заболевания.

Что касается выявленной ранее микродупликации Xq27.3, ее клиническая значимость ставилась под сомнение и не подтвердилась при сопоставлении фенотипа пробанда с описанием других больных. По имеющимся данным литературы, микродуплика-

ции гена *FMRI* у лиц женского пола имеют размеры около 300 тыс. п.н. и характеризуются задержкой психоречевого развития от умеренной до глубокой степени, трудностями при обучении, аутистическими особенностями поведения, эпилепсией и неспецифическими дисморфиями лица [13].

Поскольку активно обсуждается роль гена *CHD5* в развитии новообразований, можно предположить повышенный риск возникновения злокачественных опухолей различных локализаций у пробанда, что заставляет рекомендовать динамическое наблюдение онкологом и проведение профилактических мероприятий [7].

Заключение

Таким образом, нарушение интеллектуального развития Паренти–Миньо у ребенка, связанное

с новым вариантом в гене *CHD5*, имеет клинические особенности — расщелину губы и неба, внутреннюю гидроцефалию, нефрокальциноз, которые не были ранее описаны. Необходимы дальнейшие наблюдения за пациентами с мутациями гена *CHD5* для понимания, являются ли эти признаки патогномоничными для данного заболевания. Следует также отметить, что в представленном случае диагностика нарушения интеллектуального развития Паренти–Миньо без технологии NGS (next generation sequencing) была бы крайне затруднительной, что отражает ценность метода в диагностике недифференцированных форм нарушений интеллекта. Это подтверждается также тем, что данное заболевание было недавно открыто благодаря полногеномным/полноэкзомным исследованиям международной когорты больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Parenti I., Lehalle D., Nava C., Torti E., Leitão E., Person R. et al. Missense and truncating variants in CHD5 in a dominant neurodevelopmental disorder with intellectual disability, behavioral disturbances, and epilepsy. *Hum Genet* 2021; 140(7): 1109–1120. DOI: 10.1007/s00439-021-02283-2
2. Woodage T., Basrai M.A., Baxevanis A.D., Hieter P., Collins F.S. Characterization of the CHD family of proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(21): 11472–11477. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11472
3. Thompson P.M., Gotoh T., Kok M., White P.S., Brodeur G.M. CHD5, a new member of the chromodomain gene family, is preferentially expressed in the nervous system. *Oncogene* 2003; 22(7): 1002–1011. DOI: 10.1038/sj.onc.1206211
4. Person T.M., Otero M.G., Grand K., Choi A., Graham J.M. Jr, Young J.I., Mackay J.P. The NuRD complex and macrocephaly associated neurodevelopmental disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019; 181(4): 548–556. DOI: 10.1002/ajmg.c.31752
5. Shrestha P., Jaganathan A., Huilgol D., Ballon C., Hwangbo Y., Mills A.A. Chd5 Regulates the Transcription Factor Six3 to Promote Neuronal Differentiation. *Stem Cells* 2023; 41(3): 242–251. DOI: 10.1093/stemcells/sxad002
6. Bagchi A., Papazoglu C., Wu Y., Capurso D., Brodt M., Francis D. et al. CHD5 is a tumor suppressor at human 1p36. *Cell* 2007; 128(3): 459–475. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.052
7. Kolla V., Zhuang T., Higashi M., Naraparaju K., Brodeur G.M. Role of CHD5 in human cancers: 10 years later. *Cancer Res* 2014; 74(3): 652–658. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3056
8. Shimada S., Shimojima K., Okamoto N., Sangu N., Hirasawa K., Matsuo M. et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 2015; 37(5): 515–526. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.08.002
9. Jacquin C., Landais E., Poirsier C., Afenjar A., Akhavi A., Bednarek N. et al. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A* 2023; 191(2): 445–458. DOI: 10.1002/ajmg.a.63041
10. Heilstedt H.A., Ballif B.C., Howard L.A., Kashork C.D., Shaffer L.G. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A* 2023; 191(2): 445–458. DOI: 10.1002/ajmg.a.63041
11. Battaglia A., Hoyme H.E., Dallapiccola B., Zackai E., Hudgins L., McDonald-McGinn D. et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation [published correction appears in *Pediatrics*. 2008 May;121(5):1081. Braley, Lisa L [corrected to Brailey, Lisa L]]. *Pediatrics* 2008; 121(2): 404–410. DOI: 10.1542/peds.2007-0929
12. Bishop B., Ho K.K., Tyler K., Smith A., Bonilla S., Leung Y.F., Ogas J. The chromatin remodeler chd5 is necessary for proper head development during embryogenesis of *Danio rerio*. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849(8): 1040–1050. DOI: 10.1016/j.bbagr.2015.06.006
13. Nagamani S.C., Erez A., Probst F.J., Bader P., Evans P., Baker L.A. et al. Small genomic rearrangements involving *FMRI* support the importance of its gene dosage for normal neurocognitive function. *Neurogenetics* 2012; 13(4): 333–339. DOI: 10.1007/s10048-012-0340-y

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

Благодарности

Авторы выражают благодарность фонду «Геном жизни» за проведение бесплатного секвенирования полного генома.

Конфликт интересов:

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

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Genome of Life Foundation for conducting free whole genome sequencing.

Conflict of interest:

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

Клинический случай многолокусного нарушения импринтинга: первое описание в Российской Федерации

Е.Г. Панченко^{1,2}, О.В. Васюкова³, П.Л. Окороков³, Д.А. Копытина³, В.О. Сигин¹,
В.В. Стрельников^{1,2}, Д.В. Залетаев¹

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

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия;

³ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

A clinical case of multilocus imprinting disturbances: the first description in the Russian Federation

E.G. Panchenko^{1,2}, O.V. Vasyukova³, P.L. Okorokov³, D.A. Kopytina³, V.O. Sigin¹,
V.V. Strelnikov^{1,2}, D.V. Zaletaev¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

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

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Многолокусные нарушения импринтинга (MLID) — молекулярный подтип болезней геномного импринтинга, характеризующийся множественными аномалиями метилирования импринтированных районов и генов в совокупности с полиморфными клиническими проявлениями, включающими пересекающиеся фенотипические признаки отдельных болезней геномного импринтинга. Причинами MLID служат мутации в генах, кодирующих ооцитарные и зиготические факторы развития эмбриона, что увеличивает риск повторного деторождения детей с болезнями геномного импринтинга у матерей — носительниц таких мутаций. В связи с необходимостью понимания точного риска для повторного деторождения целесообразно проводить диагностику на MLID у пациентов с неоднозначным фенотипом и отрицательным результатом исследований на отдельные болезни геномного импринтинга с последующим поиском мутаций в MLID-ассоциированных генах.

Цель — описание клинико-эпигенетических характеристик пациента с MLID. Представлен клинический случай коморбидного пациента в возрасте 12 лет с установленным методом метилчувствительной мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA) молекулярно-генетическим диагнозом MLID. Особенности фенотипа пациента позволяют продемонстрировать влияние гипометилирования нескольких дифференциально метилированных регионов импринтированных генов на формирование полиморфного фенотипа, включающего пересекающиеся признаки отдельных болезней геномного импринтинга, и оценить трудность постановки однозначного клинического диагноза данному пациенту. Выраженный клинический полиморфизм, отрицательные результаты проведенных ранее молекулярно-генетических исследований на отдельные формы болезней геномного импринтинга позволяют рассматривать исследование на MLID как тест первой линии для диагностики аномалий метилирования при MLID и болезней геномного импринтинга.

Ключевые слова: дети, болезни геномного импринтинга, многолокусные нарушения импринтинга, метилирование, МЧ-MLPA.

Для цитирования: Панченко Е.Г., Васюкова О.В., Окороков П.Л., Копытина Д.А., Сигин В.О., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Клинический случай многолокусного нарушения импринтинга: первое описание в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 90–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-90-96

Multilocus imprinting disturbances (MLID) is a molecular subtype of imprinting disorders (IDs), in which multiple methylation abnormalities of imprinted regions and genes are observed in combination with polymorphic clinical manifestations, including overlapping phenotypic features of individual imprinting disorders. The causes of MLID are mutations in genes encoding oocyte and zygotic factors of embryo development, which increases the risk of recurrent birth of children with imprinting disorders in mothers carrying such mutations. Due to the need to understand the exact risk for repeated childbirth, it is advisable to diagnose MLID in patients with an ambiguous phenotype and a negative result of studies on individual imprinting disorders, followed by a search for mutations in MLID-associated genes. The purpose of the work is to describe the clinical and epigenetic characteristics of a patient with MLID. A clinical case of a comorbid patient aged 12 years with an established molecular genetic diagnosis of MLID by the method of methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) is presented. The features of the patient's phenotype allow us to demonstrate the effect of hypomethylation of several differentially methylated regions of imprinted genes on the formation of a polymorphic phenotype, including overlapping signs of individual imprinting disorders, and to assess the difficulty of making an unambiguous clinical diagnosis for this patient. Pronounced clinical polymorphism, negative results of previously conducted molecular genetic studies on certain forms of imprinting disorders allow us to consider the MLID study as a first-line test for the diagnosis of methylation abnormalities in MLID and imprinting disorders.

Key words: children, imprinting disorders, multilocus imprinting disturbances, methylation, MS-MLPA.

For citation: Panchenko E.G., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Kopytina D.A., Sigin V.O., Strelnikov V.V., Zaletaev D.V. A clinical case of multilocus imprinting disturbances: the first description in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(4): 90–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-90-96

Многолокусные нарушения импринтинга (MLID) — состояние, при котором наблюдаются множественные аномалии метилирования импринтированных районов и генов [1]. Клинические признаки MLID включают нарушения физического, психоречевого, моторного развития в совокупности с различными эндокринными заболеваниями и признаками дисморфогенеза, проявляющимися малыми аномалиями и врожденными пороками развития. Эпигенетические характеристики MLID предполагают аномалии метилирования нескольких дифференциально метилированных регионов импринтированных генов, в отличие от классических болезней геномного импринтинга, при которых диагностируются аномалии метилирования в пределах дифференциально метилированных регионов, изменения которого характерны для конкретной болезни геномного импринтинга. Генетические причины MLID — патогенные варианты в генах *NLRP2*, *NLRP5*, *NLRP7*, *KHDC3L*, *OOEP*, *PADI6*, *TLE6*, *UHRF1*, *ZFP57*, *ARID4A*, *ZAR1*, *ZNF445*, *TRIM28*, которые служат причинами вторичных эпимутаций, влияющими на белки, вовлеченные в импринтинг у раннего эмбриона. Чаше они приводят к невозможности поддержания установленных меток импринтинга и гипометилированию нескольких дифференциально метилированных регионов [2, 3].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Панченко Елизавета Григорьевна — мл. науч. сотр. лаборатории эпигенетики ожирения и диабета Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова; асп. и асс. кафедры общей и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9158-2522

Стрельников Владимир Викторович — д.б.н., зав. лабораторией эпигенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова; проф. кафедры общей и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-9283-902X
117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Васюкова Ольга Владимировна — к.м.н., рук. Центра лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения, доц. кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0000-0002-9299-1053

Копытина Дарья Александровна — асп. Института детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0009-0000-2932-0399

Окороков Павел Леонидович — к.м.н., ст. науч. сотр. Института детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9834-727X
117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Сигин Владимир Олегович — к.б.н., зав. лабораторией эпигенетики ожирения и диабета Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-8020-3577
115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Залетаев Дмитрий Владимирович — д.б.н., проф., гл. науч. сотр., зав. кафедрой общей и медицинской генетики Института высшего и дополнительного профессионального образования Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-9323-2673
115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Полиморфизм клинических проявлений, частый мозаицизм эпигенетических изменений, недостаточная осведомленность врачей и особенности молекулярно-генетической диагностики служат причиной неизученной частоты MLID в популяции.

Клинический случай

Пациент Д. поступил в ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ в возрасте 12 лет с жалобами на выраженное ожирение и отсутствие фразовой речи.

Из анамнеза известно, что мальчик родился от второй беременности (первая беременность — сестра, 22 года, соматически здорова), протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности, вторых оперативных родов на 37-й неделе гестации. Масса тела при рождении 1960 г (SDS 2,6), длина тела 47 см (SDS 0,78), оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. С рождения находился на искусственном вскармливании вследствие слабого сосательного рефлекса, при этом диффузная мышечная гипотония не выявлена. Брак неродственный. Родители мальчика среднего роста: рост отца 172 см, рост матери 160 см. Наследственный анамнез отягощен по ожирению по линии отца.

С первого года жизни выявлялась избыточная масса тела прогрессирующего характера на фоне полифагии, задержки психомоторного развития, но хороших темпов роста. В возрасте 2,5 года врачом-генетиком предположен синдром Прадера–Вилли. Генетическое исследование с помощью локус-специфичных ДНК-зондов делеции в регионе 15q11.2q24 не определило. Ребенок перенес аденотомию в возрасте 5 лет. С 8-летнего возраста наблюдалось выраженное пубархе.

Наблюдался неврологом в связи с задержкой психоречевого развития, нарушением интеллекта. Офтальмологом диагностированы сходящееся содружественное косоглазие, гиперметропия слабой степени OU. Ортопедом выявлена X-образная деформация нижних конечностей. Эндокринологом установлено конституционально-экзогенное ожирение. В возрасте 10 лет у пациента обнаружен субклинический гипотиреоз, начата терапия левотироксином натрия. Ввиду наличия ожирения с ранним дебютом, преждевременного полового развития и сниженного интеллекта предположен синдром Темпл. Исследования однородительской дисомии по хромосоме 14 и других микроделеционных синдромов методом хромосомного микроматричного анализа таковых не выявило.

В клинике ребенок впервые обследован в возрасте 12 лет по поводу выраженного ожирения и отсутствия экспрессивной речи. При осмотре рост составил 150,7 см (SDS роста 0,46), масса тела 71 кг (SDS индекса массы тела 3,14). Отмечены акантоз подмышечных впадин, избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, распределенной по абдоминальному типу, акромикрия, вальгусная деформация

нижних конечностей, неустойчивая походка. Половые органы были сформированы правильно, по мужскому типу, тестикулы расположены в мошонке (d=s=8 ml). Половое развитие соответствовало II стадии пубертата по Таннер (G 2, P 2). В лицевом фенотипе имелись страбизм, гипертелоризм глаз, «треугольное» лицо.

По результатам обследования у пациента констатируется ожирение 3-й степени, осложненное сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатогепатита низкой степени активности. Наблюдалась компенсация гипотиреоза на фоне терапии левотироксином натрия. Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациента представлены в таблице. Зарегистрировано повышение уровня гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, инсулина натощак и глюкозы в рамках перорального глюкозотолерантного теста натощак, спустя 60 и 120 мин. Остальные показатели были в пределах референсных значений. Данных, подтверждающих патологию надпочечников, дефекты стероидогенеза, не выявлено.

Антитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA), островковым клеткам поджелудочной железы (ICA), тирозинфосфатазе (IA-2A), транспортеру цинка (ZnT8A) не определялись.

По результатам проведенных исследований установлен следующий диагноз: «основной: [E66.8] ожирение (SDS индекса массы тела +3,14), синдромальная форма. Осложнения основного диагноза: сахарный диабет впервые выявленный. Инсулинорезистентность. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит низкой степени активности. Дислипидемия. Сопутствующий: интеллектуальная недостаточность. Вторичный гипотиреоз».

С учетом раннего анамнеза ожирения с дебютом сахарного диабета 2-го типа в возрасте 12 лет, наличия малых аномалий развития, задержки психоречевого и моторного развития в анамнезе, интеллектуальной недостаточности, низкорослости (закрытые «зоны роста» на момент обследования) у пациента предположена синдромальная форма ожирения. Следовало провести обследование в целях выявления других болезней геномного импринтинга, в связи с чем биоматериал пациента был направ-

Таблица. Данные лабораторного и инструментального обследования пациента
Table. Data from laboratory and instrumental examination of the patient

Показатель	Значение у пациента	Норма
Гликированный гемоглобин, %	6,4	4–6
Холестерин общий, ммоль/л	6,33	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	2,47	0,1–1,7
АсАТ, ед/л	46,1	15–60
АлАТ, ед/л	73	7–35
Глюкоза (натощак), ммоль/л	7,68	3,1–6,1
Инсулин (натощак), мкЕд/мл	54,88	2,6–24,9
Глюкоза (60 мин ПГТТ), ммоль/л	11,5	<8,6
Инсулин (60 мин ПГТТ), мкЕд/мл	87,5	<150
Глюкоза (120 мин ПГТТ), ммоль/л	13,5	<7,8
Инсулин (120 мин ПГТТ), мкЕд/мл	140,2	<150
ТТГ, мМЕ/л	0,972	0,53–5,27
Т4 свободный, пмоль/л	11,38	10–17,7
Рентгенография кистей рук с лучезапястными суставами	Костный возраст соответствует 16 годам (закрыты синофаланги фаланг, пястных косточек, идет закрытие синофалангов в дистальных эпифизах локтевых и лучевых костей)	
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Признаки жирового гепатоза, деформации желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы	
Ультразвуковое исследование щитовидной железы	Без патологии	
Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга	Без патологии	

Примечание. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.

лен в ФГБНУ МГНЦ для генетического исследования. В качестве материала для ДНК-диагностики использовался образец лимфоцитов периферической крови пациента, собранной в одноразовые пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Выделение ДНК осуществлялось с помощью фенол-хлороформной экстракции, предполагающей этапы лизиса клеток, депротеинизации протеиназой, фенолом и хлороформом, центрифугирования для удаления денатурированных белков и фрагментов клеточных органелл, осаждения ДНК из раствора этанолом и растворения осадка в буферном растворе [4]. Концентрацию ДНК измеряли на приборе Qubit 2.0 с использованием реактивов Qubit BR производителя по стандартному протоколу. Анализ числа копий импринтированных регионов 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 и статуса их метилирования проводили методом метилчувствительной мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA)

с помощью реактивов SALSA MLPA Probemix ME034 Multi-locus Imprinting производителя MRC Holland по стандартному протоколу. Этапы МЧ-MLPA включали денатурацию ДНК, добавление смеси с зондами на участки 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 с последующей инкубацией длительностью 18 ч, разделение после инкубации смеси на 2 порции, в одну из которых добавляли смесь с лигазой, в другую — с лигазой и метилчувствительной рестриктазой HhaI, в дальнейшем добавляли смесь для проведения амплификации зондов. После этого проводили фрагментный анализ числа копий и статуса метилирования, интерпретацию которого осуществляли с помощью программы Coffalyser.

По результатам МЧ-MLPA у пациента выявлено гипометилирование *H19* (3 из 3 зондов), *MEG3* (1 из 2 зондов), *PLAGL1* (2 из 2 зондов), *GRB10* (2 из 2 зондов), *MEST* (2 из 2 зондов), *SNRPN* (2 из 2 зондов), *PEG3* (1 из 3 зондов; см. рисунок).

		⊕ Probe target info	⊖ AllSamples	
			171-1-r-	171-1-r+
⊕	FRSS (n=7)	n/a	100%	100%
⊕	CAS (n=5)	n/a	85%	100%
⊖ Paternally i...	H19-1 [HhaI]	11-001,975970	1,19	0,13
	H19-1 [HhaI]	11-001,976110	1,25	0,17
	H19-1 [HhaI]	11-001,976280	1,17	0,2
	MEG3-1 [HhaI]	14-100,361810	1,05	0,44
	MEG3-1a [Hh...	14-100,362090	1,06	0,38
	NESP55-1 [H...	20-056,848340	1,1	0,56
⊖ Maternally i...	PLAGL1-2 [H...	06-144,370610	0,97	0,16
	PLAGL1-2 [H...	06-144,370970	1,04	0,16
	GRB10-Intr.1...	07-050,818010	1,11	0,14
	GRB10-Intr.1...	07-050,818250	1,08	0,15
	MEST-1 [HhaI]	07-129,918600	1,06	0,16
	MEST-1 [HhaI]	07-129,919380	1,08	0,18
	KCNQ1OT1-1...	11-002,677130	1,2	0,59
	KCNQ1OT1-1...	11-002,677610	1,25	0,45
	MEG8-6 [HhaI]	14-100,440560	1,06	0,52
	MEG8-Intr.5 [...]	14-100,440680	1,04	0,57
	SNRPN-Intr.2...	15-022,751230	0,88	0,4
	SNRPN-Intr.2...	15-022,752250	0,93	0,37
	PEG3-1 [HhaI]	19-062,041790	1,03	0,51
	PEG3-1 [HhaI]	19-062,043520	1	0,4
	PEG3-1 [HhaI]	19-062,044040	1,06	0,39
	GNAS-AS1-1...	20-056,859420	1,12	0,55
	GNASXL-1 [H...	20-056,863530	0,97	0,58
	GNASXL-1 [H...	20-056,863600	1,02	0,44
	GNAS A/B-1 [...]	20-056,897780	1,05	0,46

Рисунок. Результаты МЧ-MLPA пациента Д. По результатам МЧ-MLPA у пациента выявлено гипометилирование *H19* (3 из 3 зондов), *MEG3* (1 из 2 зондов), *PLAGL1* (2 из 2 зондов), *GRB10* (2 из 2 зондов), *MEST* (2 из 2 зондов), *SNRPN* (2 из 2 зондов), *PEG3* (1 из 3 зондов)

Figure. Results of the MS-MLPA of patient D. According to the results of MS-MLPA, the patient was found hypomethylation of *H19* (3 of 3 probes), *MEG3* (1 of 2 probes), *PLAGL1* (2 of 2 probes), *GRB10* (2 of 2 probes), *MEST* (2 of 2 probes), *SNRPN* (2 of 2 probes), *PEG3* (1 of 3 probes).

Обсуждение

У пациента Д. выявлены изменения более чем в одном дифференциально метилированном регионе, что характерно для MLID [5]. В связи с выявлением в МЧ-MLPA аномалий метилирования регионов, характерных для синдрома Рассела—Сильвера 1-го типа, синдрома Темпл, транзиторного неонатального сахарного диабета и синдрома Ангельмана, следует подробно рассмотреть дифференциальный диагноз заболевания пробанда с этими нозологиями.

В ходе исследования у пациента диагностировано гипометилирование H19, которое характерно для синдрома Рассела—Сильвера 1-го типа. Однако этот клинический диагноз может быть установлен при наличии 4 из 6 основных критериев, к которым относятся задержка внутриутробного развития ≤ -2 SDS; постнатальная задержка роста (рост в 24 ± 1 мес ≤ -2 SDS или рост ≤ -2 SDS ниже среднего целевого роста родителей); относительная макроцефалия при рождении (окружность головы при рождении $\geq 1,5$ SDS превышает SDS массы тела и/или длины при рождении); асимметрия тела (несоответствие длины ног $\geq 0,5$ см или асимметрия рук, или несоответствие длины ног $< 0,5$ см по крайней мере с двумя другими асимметричными частями тела, при этом одна — не затрагивающая лицо); выступающий лоб (в возрасте 1–3 года); проблемы со вскармливанием (индекс массы тела ≤ -2 SDS в возрасте 24 мес или использование зондового питания, или препаратов для стимуляции аппетита), где относительная макроцефалия и выступающий лоб относятся к обязательным признакам. Кроме того, для диагноза синдрома Рассела—Сильвера описаны дополнительные клинические признаки, к которым относятся треугольная форма лица, клинодактилия V пальца, ямочки на плечах, микрогнатия с узким подбородком, низкая мышечная масса, чрезмерное потоотделение, низко посаженные и/или ротированные назад ушные раковины, опущенные вниз уголки рта, высокий или «скрипучий» голос, выступающие пяточные кости, позднее закрытие родничка, аномалии гениталий у мальчиков, задержка речевого, моторного развития, неровный или скученный зубной ряд, синдактилия пальцев ног, гипогликемия, сколиоз и/или кифоз [6]. У пациента Д. имелись такие признаки синдрома Рассела—Сильвера, как задержка внутриутробного развития, проблемы со вскармливанием, треугольная форма лица. Другие перечисленные признаки данного синдрома у пробанда отсутствовали.

Выявленное в ходе анализа гипометилирование MEG3 у пробанда характерно для синдрома Темпл. К основным клиническим признакам синдрома Темпл относятся задержка внутриутробного развития, постнатальная задержка роста, задержка моторного и психоречевого развития, проблемы со вскармли-

нием в младенчестве, относительная макроцефалия, тригоноцефалия, широкий выступающий лоб, короткий нос с уплощенной гласселой и широким кончиком, короткий фильтр, опущенные углы рта, высокое небо, микрогнатия, гипермобильность суставов. Дополнительные признаки включают туловищное ожирение с детского возраста, преждевременное половое созревание, различные аномалии костно-суставной системы, в том числе контрактуры суставов, асимметрия тела, кифосколиоз, акромикрию, клинодактилию и т.д., эпикант, миндалевидный разрез глаз, ротированные назад ушные раковины, расщелину неба, крипторхизм и микроорхизм у мальчиков, высокий голос с носовым оттенком, плохую координацию движений, рано дебютирующий сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия [7–10]. У пациента Д. также имелись некоторые признаки синдрома Темпл, а именно задержка внутриутробного развития, проблемы со вскармливанием, акромикрия, абдоминальное ожирение, ранний дебют сахарного диабета 2-го типа, преждевременное половое развитие, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипотиреоз, плохая координация движений. Остальные перечисленные признаки синдрома Темпл у пробанда не выявлены.

Обнаруженное по результатам обследования у пробанда гипометилирование PLAGL1 характерно для транзиторного неонатального сахарного диабета. Основными его клиническими признаками служат задержка внутриутробного развития; транзиторный неонатальный сахарный диабет, который проходит в течение нескольких недель или месяцев, однако позже может рецидивировать; гипергликемия без кетоацидоза; дегидратация. Дополнительными клиническими признаками служат макроглоссия, пупочная грыжа [11]. У пациента Д. имелись только 2 признака транзиторного неонатального сахарного диабета: задержка внутриутробного развития и ранний дебют сахарного диабета 2-го типа.

Гипометилирование SNRPN, выявленное по результатам МЧ-MLPA пробанда, характерно для синдрома Ангельмана. Основными клиническими признаками синдрома Ангельмана являются тяжелая задержка развития; атаксия походки и/или дрожащие движения конечностей (в том числе легкая, может проявляться наклоном вперед, неустойчивостью, неуклюжестью или быстрыми, отрывистыми движениями); сочетание частого смеха/улыбки, гиперактивность, гипераподвижность, стереотипии часто с поднятыми руками или размахивающими движениями; отсутствие речи или малый словарный запас; навыки невербального общения выше, чем вербальные. Частые клинические признаки синдрома Ангельмана: замедленный или непропорционально медленный рост окружности головы, обычно приводящий к абсолютной или относительной микроцефалии к возрасту 2 лет;

судороги, обычно начинающиеся в возрасте до 3 лет; аномальная электроэнцефалограмма с характерным паттерном. К признакам, встречающимся реже чем у 80% пациентов с синдромом Ангельмана, относятся черепно-лицевые дисморфии, такие как плоский затылок, затылочная бороздка, широкий рот, широко расставленные зубы, выступающий язык, прогнатия; проблемы со вскармливанием и/или гипотония в младенчестве, высывание языка, нарушения сосания/глотания, частое слюнотечение, чрезмерное жевание/движение ртом; страбизм; гипопигментированная кожа, светлый цвет волос и глаз по сравнению с таковым у остальных членов семьи (наблюдается только у лиц с удалением 15q11.2–q13), повышенные глубокие сухожильные рефлексы с нижних конечностей, приподнятое, флексорное положение рук, особенно при ходьбе; походка с широко расставленными ногами с вальгусно-расположенными лодыжками; повышенная чувствительность к теплу; нарушение циклов сон–бодрствование и снижение потребности в сне; влечение к воде и восхищение ею; увлечение сморщенными предметами, такими как определенные виды бумаги и пластика; нарушение пищевого поведения; ожирение (у детей старшего возраста; чаще встречается в отсутствие делеции 15q11.2–q13); сколиоз; запоры [12]. У пациента Д. имелись некоторые признаки синдрома Ангельмана, такие как проблемы со вскармливанием в младенчестве, задержка психоречевого развития, отсутствие речи, неустойчивая походка, страбизм, полифагия, ожирение. Остальные перечисленные признаки синдрома Ангельмана у пробанда не выявлены.

Обнаруженное также в ходе исследования у пациента гипометилирование *GRB10*, *MEST* и *PEG3* не имеет самостоятельного описанного фенотипического проявления, но часто сопровождают MLID [13].

Заключение

Таким образом, на примере пациента Д. продемонстрирован полифенизм при MLID, фенотипические признаки которого включают пересечение как основных, так и дополнительных признаков болезней геномного импринтинга. В частности, у представленного пациента наблюдалось сочетание признаков Рассела–Сильвера, синдрома Темпл, транзиторного неонатального сахарного диабета и синдрома Ангельмана. Такая особенность делает MLID трудно диагностируемым и редко выявляемым. Учитывая неоднозначность фенотипа и важность выявления MLID с целью грамотного медико-генетического консультирования семьи, рекомендовано применение тест-системы для исследования на MLID, особенно при неоднозначном фенотипе, сочетающем несколько разных по значимости признаков болезней геномного импринтинга и ранее отрицательном результате исследований на отдельные болезни геномного импринтинга. При подтверждении диагноза MLID рекомендован поиск мутаций в MLID-ассоциированных генах, таких как *NLRP2*, *NLRP5*, *NLRP7*, *KHDC3L*, *OOEP*, *PADI6*, *TLE6*, *UHRF1*, *ZFP57*, *ARID4A*, *ZAR1*, *ZNF445*, *TRIM28* у пациента и его родителей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. Нарушения эпигенетической регуляции экспрессии генов при болезнях импринтинга. Молекулярная биология 2022; 56(1): 3–34. [Zaletayev D.V., Nemtsova M.V., Strel'nikov V.V. Disorders of epigenetic regulation of gene expression in imprinting diseases. Molekulyarnaya biologiya 2022; 56(1): 3–34. (in Russ.)] DOI: 10.31857/S0026898421060148
2. Elbracht M., Mackay D., Begemann M., Kagan K.O., Eggermann T. Disturbed genomic imprinting and its relevance for human reproduction: causes and clinical consequences. Hum Reprod Update 2020; 26(2): 197–213. DOI: 10.1093/humupd/dmz045
3. Eggermann T. Human Reproduction and Disturbed Genomic Imprinting. Genes (Basel) 2024; 15(2): 163. DOI: 10.3390/genes15020163
4. Javadi A., Shamaei M., Mohammadi Ziazi L., Pourabdollah M., Dorudinia A., Seyedmehdi S.M., Karimi S. Qualification study of two genomic DNA extraction methods in different clinical samples. Tanaffos 2014; 13(4): 41–47.
5. Elbracht M., Binder G., Hiort O., Kiewert C., Kratz C., Eggermann T. Clinical spectrum and management of imprinting disorders. Medizinische Genetik 2020; 32(4): 321–334. DOI: 10.1515/medgen-2020–2044
6. Wakeling E.L., Brioude F., Lokulo-Sodipe O., O'Connell S.M., Salem J., Blik J. et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2017; 13(2): 105–124. DOI: 10.1038/nrendo.2016.138
7. Hokken-Koelega A.C., van der Steen M., Boguszewski M.C., Cianfarani S., Dahlgren J., Horikawa R. et al. International consensus guideline on small for gestational age: etiology and management from infancy to early adulthood. Endocrine Rev 2023; 44(3): 539–565. DOI: 10.1210/edrv/bnad002
8. Ioannides Y., Lokulo-Sodipe K., Mackay D.J., Davies J.H., Temple I.K. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. J Med Genet 2014; 51(8): 495–501. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014–102396
9. Prasasya R., Grotheer K., Siracusa L., Bartolomei M. Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome: clinical presentations, genotypes, models and mechanisms. Hum Mol Genet 2020; 29(R1): R107–R116. DOI: 10.1093/hmg/ddaa133
10. Gillissen-Kaesbach G., Albrecht B., Eggermann T., Elbracht M., Mitter D., Morlot S. et al. Molecular and clinical studies in 8 patients with Temple syndrome. Clin Genet 2018; 93(6): 1179–1188. DOI: 10.1111/cge.13244
11. Greeley S.A.W., Polak M., Njolstad P.R., Barbetti F., Williams R., Castano L. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diab 2022; 23(8): 1188–1211. DOI: 10.1111/pedi.13426

12. Williams C.A., Beaudet A.L., Clayton-Smith J., Knoll J.H., Kyllerman M., Laan L.A. et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. Am J Med Genet A 2006; 140(5): 413–418. DOI: 10.1002/ajmg.a.31074

13. Eggermann T., Yapici E., Blik J., Pereda A., Begemann M., Russo S. et al. Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences. Clin Epigenet 2022; 14: 41. DOI: 10.1186/s13148-022-01259-x

Поступила: 29.05.24

Received on: 2024.05.29

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на 2024 год.

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia for the Federal State Budgetary Institution «MGSC» for 2024.

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 Клайнфельтера у пациента с двойной Y-аутосомной транслокацией

В.Б. Черных^{1,2}, Ф.М. Бостанова¹, Т.М. Сорокина¹, М.И. Штаут¹, Л.П. Меликян¹,
О.А. Щагина¹, Н.В. Шилова¹

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

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

Klinefelter syndrome in a patient with double Y-autosomal translocation

V.B. Chernykh^{1,2}, F.M. Bostanova¹, T.M. Sorokina¹, M.I. Shtaut¹, L.P. Melikyan¹, O.A. Schagina¹,
N.V. Shilova¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Клайнфельтера — одна из наиболее частых хромосомных аномалий и генетических причин мужского бесплодия. Около 85% пациентов имеют кариотип 47,XXY, остальные — другие цитогенетические варианты синдрома Клайнфельтера. В статье описан клинический случай синдрома Клайнфельтера с двойной Y-аутосомной транслокацией. Пробанд — 15-летний пациент мужского пола (рост 180 см, масса тела 50 кг, нормальный IQ), направленный на медико-генетическое обследование и консультирование в связи с задержкой полового созревания. У пациента диагностированы гипоплазия яичек, гипергонадотропный гипогонадизм, микроаденома гипофиза и левостороннее варикоцеле. Пробанд родился в неродственном браке после процедуры экстракорпорального оплодотворения, выполненной из-за мужского бесплодия у отца. Хромосомный анализ проводили на культивированных лимфоцитах периферической крови с помощью стандартного цитогенетического метода с использованием GTG-окрашивания и FISH-анализа. Молекулярный анализ Y-хромосомы выполняли методом мультиплексной ПЦР. Комплексное цитогенетическое исследование выявило у пробанда кариотип 46,XX,der(Y)t(Y;15)(q12;q11.1),der(13)t(Y;13)(q12;p11.2),-15. Молекулярный анализ показал, что пробанд является SRY-положительным; микроделеции Y-хромосомы не обнаружены. У отца пробанда диагностирована олигозооспермия и наличие робертсоновской транслокации (13;15) — 45,XY,der(13;15)(q10;q10), у матери выявлен нормальный женский кариотип (46,XX). Очевидно, что дериватные хромосомы der(13) и der(Y) возникли в результате аномальной мейотической рекомбинации в отцовском мейозе между гетерохроматической областью Yq12 и центромерным/перичентромерным гетерохроматином хромосом 13 и 15, вовлеченных в робертсоновскую транслокацию у отца, а синдром Клайнфельтера обусловлен наличием в кариотипе двух X-хромосом в присутствии дериватной Y-хромосомы. Обнаруженная двойная Y-аутосомная транслокация является независимой от синдрома Клайнфельтера хромосомной аномалией, возникшей на фоне робертсоновской транслокации у отца.

Ключевые слова: дети, половые хромосомы, синдром Клайнфельтера, робертсоновские транслокации, Y-аутосомные транслокации.

Для цитирования: Черных В.Б., Бостанова Ф.М., Сорокина Т.М., Штаут М.И., Меликян Л.П., Щагина О.А., Шилова Н.В. Синдром Клайнфельтера у пациента с двойной Y-аутосомной транслокацией. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(4): 97–101. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-97-101

Klinefelter syndrome is one of the most common chromosomal abnormalities and the most common genetic cause of male infertility. About 85% of patients have 47,XXY karyotype, other patients have other non-mosaic and mosaic Klinefelter syndrome variants. We report a unique clinical case — Klinefelter syndrome patient with double Y autosomal translocation. The proband is a 15-year-old male patient (height 180 cm, weight 50 kg, normal IQ) who was admitted for cytogenetic examination and genetic counseling due to delayed puberty. He was diagnosed with testicular hypoplasia, hypergonadotropic hypogonadism, pituitary microadenoma and left-sided varicocele. The proband was born in a nonconsanguineous marriage after *in vitro* fertilization due to paternal male factor infertility. Cytogenetic analysis was performed on cultured peripheral blood lymphocytes using standard chromosome analysis with GTG staining and FISH analysis. Molecular analysis of the Y chromosome was performed by multiplex PCR. Complex cytogenetic examination revealed a 46,XX,der(Y)t(Y;15)(q12;q11.1),der(13)t(Y;13)(q12;p11.2),-15 karyotype in the proband. Molecular analysis showed that the proband is SRY positive; no microdeletion of the Y chromosome was found. The detected double Y autosomal translocation is a chromosomal abnormality independent of KS. The father of the proband is an oligozoospermic man with robertsonian translocation 13;15 — 45,XY,der(13;15)(q10;q10), the mother has a normal karyotype 46,XX. Apparently, the der(13) and der(Y) chromosomes result from abnormal meiotic recombination in paternal meiosis between the heterochromatic region Yq12 and the centromeric/pericentromeric heterochromatin of chromosomes 13 and 15 involved in the paternal robertsonian translocation, and Klinefelter syndrome is due to the presence of two X chromosomes in the karyotype in the presence of a derivative Y chromosome. The detected double Y-autosomal translocation is a chromosomal abnormality unrelated to Klinefelter syndrome, arising on the background of the paternal robertsonian translocation.

Key words: children, sex chromosomes, Klinefelter syndrome, robertsonian translocations, Y-autosomal translocations.

For citation: Chernykh V.B., Bostanova F.M., Sorokina T.M., Shtaut M.I., Melikyan L.P., Schagina O.A., Shilova N.V. Klinefelter syndrome in a patient with double Y-autosomal translocation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69(4): 97–101 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-97-101

Синдром Клайнфельтера — одно из наиболее распространенных хромосомных заболеваний, связанных с аномалией половых хромосом у человека.

Его частота в различных регионах мира существенно не различается и составляет 1 на 500–600 мужчин [1–5]. Основными клиническими проявлениями

синдрома Клайнфельтера служат гипергонадотропный гипогонадизм, задержка пубертата, гипогонитализм (гипоплазия полового члена и/или тестикул) и другие признаки андрогенного дефицита, гинекомастия, у взрослых пациентов — мужское бесплодие. Синдром Клайнфельтера — наиболее частая генетическая причина первичного гипогонадизма и секреторного бесплодия у мужчин, связанного с тяжелым нарушением сперматогенеза [5, 6]. У большинства пациентов синдром Клайнфельтера диагностируют во взрослом возрасте, как правило, в связи с обследованием по поводу первичного мужского бесплодия, обусловленного необструктивной формой азооспермии или олигозооспермией, как правило, тяжелой степени [7]. У меньшего числа пациентов данное заболевание обнаруживают при цитогенетическом исследовании по поводу задержки полового созревания и гипогонадизма. В редких случаях синдром Клайнфельтера выявляют при рождении или в детском возрасте при аномалиях развития, задержке психомоторного развития [8].

Около 85% пациентов с синдромом Клайнфельтера имеют кариотип 47,XXY (классический цитогенетический вариант синдрома Клайнфельтера), у остальных обнаруживают мозаичные и редкие немозаичные цитогенетические варианты синдрома, например 46,XY/47,XXY, 46,XX/47,XXY, 48,XXYY [1–4, 9]. В крайне редких случаях у пациентов с синдромом Клайнфельтера описано наличие в кариотипе дополнительных структурных хромосомных аномалий с вовлечением половых хромосом (гоносом)

или аутосом [9–12]. В статье приводится описание клинического случая синдрома Клайнфельтера у пациента с уникальной двойной Y-аутосомной транслокацией.

Клинический случай. Пробанд — пациент мужского пола, 15 лет, единственный ребенок в семье. Пробанд родился в неродственном браке от первой беременности, наступившей после процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) без проведения преимплантационного генетического тестирования. Процедура ЭКО/ICSI использована для решения проблемы деторождения в связи с мужским фактором бесплодия. У отца пробанда диагностированы олигозооспермия и наличие робертсоновской транслокации (13;15) — кариотип 45,XY,der(13;15)(q10;q10). Мать пробанда была здорова, у нее установлен нормальный женский кариотип (46,XX). Возраст родителей на момент рождения сына составил 33 года. Родословная супругов наследственной патологией, проблемами репродукции неотягощена.

Раннее физическое, моторное и психоречевое развитие пробанда согласно возрасту. Из перенесенных заболеваний — простудные; оперативные вмешательства и гемотрансфузии не проводились.

Кариотип пробанда по результатам первичного цитогенетического исследования, выполненного по месту жительства, определен как 46,XX. Пациент был направлен в ФГБНУ «МГНЦ» для дальнейшего медико-генетического обследования и консультирования по поводу задержки полового созревания, результатов первичного цитогенетического исследования.

Данные объективного обследования пробанда на момент обследования (15 лет 8 мес): астеническое телосложение, пропорциональное, высокий рост — 180 см (коридор 5), масса тела 53 кг (коридор 4), окружность головы 54 см. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Стадия полового созревания III по шкале Таннера. Гинекомастии нет. Нормальный интеллект. Из особенностей фенотипа отмечена клинодактилия V пальцев кистей.

В ходе урологического/андрологического обследования у пациента выявлены гипоплазия яичек, левостороннее варикоцеле 2-й степени. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружена микроаденома гипофиза, по результатам магнитно-резонансной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства признаков патологии не выявлено. Рентгенография кистей рук: костный возраст 15,5–16 лет. Гормоны крови (14 лет 8 мес): лютеинизирующий гормон 21,62 МЕ/л, фолликулостимулирующий гормон 63,11 МЕ/л, тиреотропный гормон 1,226 мМЕ/л, пролактин 342,21 мМЕ/л, тестостерон 15,63 нмоль/л. Гормональное лечение к моменту обследования пациент не получал. Спермиологическое исследование у пробанда не проводили из-за недоступности биологического материала.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Черных Вячеслав Борисович — д.м.н., гл. науч. сотр., зав. лабораторией генетики нарушений репродукции; проф. кафедры эндокринных болезней Института высшего и дополнительного профессионального образования Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова; проф. кафедры общей и медицинской генетики Медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–7615–8512

Бостанова Фатима Муниязминовна — врач-генетик консультативно-го отделения Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0002–5337–1775

Сорокина Татьяна Михайловна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории генетики нарушений репродукции Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 00000000246182466

Штаут Мария Имреевна — науч. сотр. лаборатории генетики нарушений репродукции Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0002–0580–5575

Меликян Люся Петросовна — врач-генетик, асп. Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0003–2029–9890
Шагина Ольга Анатольевна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики, зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики №1 Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0003–4905–1303

Шилова Надежда Владимировна — д.м.н., доц., зав. лабораторией цитогенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0002–0641–1084
115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Стандартное цитогенетическое исследование выполняли на препаратах GTG-окрашенных метафазных хромосом, полученных из ФГА-стимулированных лимфоцитов периферической крови в соответствии с общепринятым протоколом. Для определения структуры выявленной аномалии у пациента выполняли флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH-анализ) на хромосомных препаратах из культивированных лимфоцитов с ДНК-зондами, специфичными для центромерных районов X-/Y-хромосом (DYX1, DYZ3 соответственно), а также аутосом 13 и 15 (SE13/21, и D15Z, LSI UBE3A(15q11)/PML(15q24) соответственно). Предгибризационную подготовку и гибридизацию выполняли согласно протоколу фирм-производителей (Kreatech, Leica, Нидерланды). Анализ проводили с использованием микроскопа Axio-Imager M.1 (Carl Zeiss, Германия) и компьютерной программы обработки цифровых изображений Isis (MetaSystems, Германия). Результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследований записаны в соответствии с Международной цитогеномной номенклатурой (ISCN 2020) [13].

Молекулярно-генетический анализ выполняли на геномной ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови. Кровь получали методом венепункции в одноразовые пластиковые пробирки с консервантом (0,5М раствор ЭДТА) в соотношении консервант/кровь — 1:10. Геномную ДНК выделяли с помощью набора DNA prep 100 (Diatom, Россия). С помощью мультиплексной ПЦП исследовано наличие/отсутствие следующих локусов Y-хромосомы: SRY, ZFY (Yp11.2) и 12 STS-маркеров в локусе Yq11.2 (sY84, sY86, sY615, sY1316 для региона AZFa; sY1235, sY121, sY127, sY134, sY1197 для региона AZFb; sY254, sY255 и sY1125 для региона AZFc). Амплификацию ДНК выполняли на термоциклере MC2 («ДНК-технология», Россия). Реакционная смесь включала 3 мкл геномной ДНК, 2,5 мкл каждого dNTP в 2,5 мкл однократного буфера для ПЦП (67 мМ Tris-HCl; pH 8,8; 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% Twin-20), 0,3 мкл термофильной Taq-полимеразы с антителами; сверху добавляли 20–30 мкл минерального масла для предотвращения испарения. ПЦП проводили в следующем режиме: первоначальная денатурация при температуре +95 °C — 2 мин, +94 °C — 45 с, +65 °C — 45 с, +72 °C — 45 с, финальная достройка +72 °C — 7 мин. Продукты амплификации оценивали методом электрофореза в 7% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием в растворе бромистого этидия (0,1 мкг/мл в 1×TBE). Оценку результатов и запись фото гелей проводили с использованием станции геледокументирования GEL DOC 2000 и пакета программ Quantity One (BIORAD, Италия).

По результатам повторного стандартного цитогенетического исследования на лимфоцитах периферической крови кариотип пробанда определен как 46,XX,der(13)t(Y;13)(q?;q12),der(?)t(?;?) [11],

т.е. аномальный с двумя дериватными хромосомами. У отца пробанда подтверждено наличие робертсоновской транслокации (13;15) — кариотип 45,XY,der(13;15)(q10;q10).

Для уточнения структуры дериватных хромосом, обнаруженных у пробанда, выполнена флуоресцентная *in situ* гибридизация на хромосомных препаратах из культивированных лимфоцитов. Результаты FISH-исследования:

ish der(Y)t(Y;15)(q12;q11.1)(DYZ3+,D15Z,DYZ1+, UBE3A+,PML+), der(13)t(Y;13)(q12;p12) (DXYS224+, DYZ1+,SE13/21+).

Молекулярно-цитогенетическое исследование позволило установить, что одна из структурно аномальных хромосом у пробанда представляет собой дериватную хромосому 13. Данная дериватная хромосома возникла в результате транслокации фрагмента дистального гетерохроматина Y-хромосомы на короткое плечо хромосомы 13. Вторая дериватная хромосома состоит из Y-хромосомы и длинного плеча хромосомы 15 (см. рисунок).

Молекулярный анализ выявил все исследованные локусы Y-хромосомы; таким образом, установлено, что пробанд SRY-положителен, микроделеции в локусе AZF не обнаружены. В итоге по данным комплексного цитогенетического, молекулярно-цитогенетического (FISH) и молекулярно-генетического исследований кариотип пробанда определен как 46,XX,der(Y)t(Y;15)(q12;q11.1),der(13)t(Y;13)(q12;p11.2),-15.

Заключительный диагноз: гоносомное нарушение формирования пола. Редкий вариант синдрома Клайнфельтера, дисомия X с двойной Y-аутосомной транслокацией.

Обсуждение

В литературе ранее сообщалось о нескольких пациентах с синдромом Клайнфельтера, имеющих робертсоновские транслокации или структурные аномалии половых хромосом, в том числе делеции, кольцевые и изодицентрические Y-хромосомы [10–12]. Частота Y-аутосомных транслокаций в общей популяции составляет примерно 1 на 2000 человек. L.Y. Hsu описал 130 случаев транслокации Y-аутосом, причем около 50% (60 из 130) пациентов имели схожую транслокацию гетерохроматинового региона (Yq12) на короткое плечо акроцентрической хромосомы (13, 14, 15, 21 или 22) [14]. При этом транслокации между длинным плечом Y-хромосомы (точка разрыва в локусе Yq12) и коротким плечом хромосомы 15 (точка разрыва в 15p11–13) являются наиболее частыми [15, 16].

В литературе встречаются единичные сообщения о дисомии X у пациентов мужского пола, имеющих транслокации с вовлечением Y-хромосомы и акроцентрических хромосом [12, 17]. У одного из них кариотип был определен как 46,XX,der(15),t(Y;15)

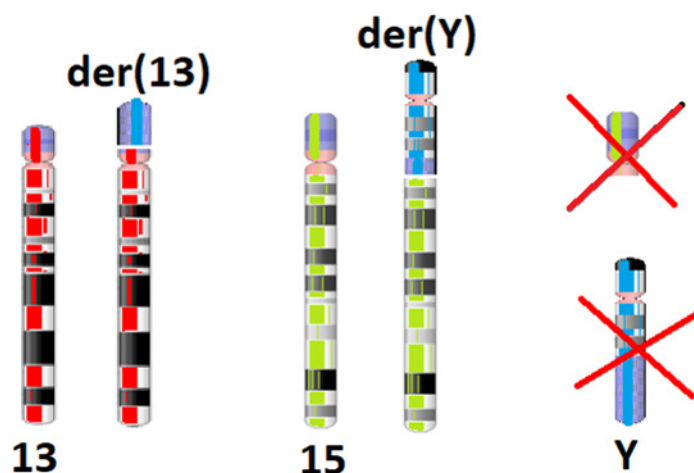


Рисунок. Строение нормальных хромосом (13 и 15) и дериватных (der) хромосом (13 и Y), обнаруженных у пациента с синдромом Клайнфельтера.

Справа — отсутствие в кариотипе фрагмента хромосомы 15 и целой Y-хромосомы (перечеркнуты красными линиями).

Figure. The structure of normal chromosomes (13 and 15) and derivative (der) chromosomes (13 and Y) detected in Klinefelter syndrome patient.

(q12;p11), у другого — 47,XX,+dic(Y;15) [12, 17]. В первом случае пациентом являлся 23-летний мужчина с бесплодием, у которого была диагностирована гипоплазия тестикул и необструктивная форма азооспермии. Транслокация была унаследована от фертильного отца, имевшего кариотип 45,X,t(Y;15)(q12;p11) [15]. Второй пациент был выявлен в группе индивидуумов со сверхчисленными маркерными (дериватными) хромосомами. Данные о его фенотипе и возрасте авторами не приведены.

Очевидно, что двойная Y-аутосомная транслокация, обнаруженная у описанного нами пациента, является результатом аномальной мейотической рекомбинации в отцовском мейозе между гетерохроматической областью Yq12 и центромерным/перичентромерным гетерохроматином двух акроцентрических хромосом, вовлеченных в робертсоновскую транслокацию (13;15) у отца пробанда. Наличие в кариотипе двух X-хромосом и материала всей Y-хромосомы привело к развитию синдрома Клайнфельтера. Следует отметить, что первоначально кариотип у пробанда был определен неточно, что могло привести к неправильному диагнозу — синдром 46,XX-мужчина (синдром де ля Шаппеля, 46,XX-тестикулярная форма нарушения формирования пола). Однако, учитывая наличие в кариотипе материала Y-хромосомы (всего короткого и длинного плеча, центромерной области), данный диагноз неверен, а выявленная хромосомная аномалия по набору материала гоносом соответствует синдрому Клайнфельтера. Ни у пациента, ни у его отца не было выявлено микроделений в локусе AZF. Хотя спермиологическое исследование у пробанда не было выполнено, можно предположить у пациента тяжелое нарушение сперматогенеза, а наличие дополнительной хромосомной аномалии существенно снижает и без того

небольшие шансы на получение эуплоидных сперматозоидов, пригодных для экстракорпорального оплодотворения, и на достижение беременности с собственными гаметатами в будущих программах ЭКО/ICSI. Очевидно, что присутствие в кариотипе пациента Y-аутосомной транслокации может усугублять нарушение сперматогенеза и мейоза, приводя к увеличению количества (%) анеуплоидных половых клеток в случае частичного сохранения гаметогенеза. В будущем ему рекомендовано спермиологическое исследование, а в случае азооспермии — проведение тестикулярной биопсии методом micro-TESE. При получении сперматозоидов, пригодных для оплодотворения *in vitro*, возможна процедура ICSI с собственными гаметами с преимплантационным генетическим тестированием. В противном случае решение проблемы репродукции возможно с помощью программ экстракорпорального оплодотворения с донорскими сперматозоидами.

Представленный клинический случай и несколько случаев синдрома Клайнфельтера с Y-аутосомными транслокациями, сообщенных в литературе ранее, свидетельствуют, что аномалии половых хромосом могут сопровождаться дополнительными аутосомными аномалиями. У носителей сбалансированных структурных хромосомных aberrаций необходимо учитывать вероятность возникновения дополнительных мутаций хромосом, как не вовлеченных, так и вовлеченных в перестройку, в частности риск образования сложных хромосомных перестроек в половых клетках в мейозе у отца или матери и их возможной передачи через гаметы потомству. Следует рассматривать при этом необходимость проведения преимплантационного генетического тестирования и/или пренатальной цитогенетической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб.: Издательство Н-Л, 2006; 640. [Baranov V.S., Kuznetsova T.V. Cytogenetics of human embryonic development: scientific and practical aspects. 2006. St. Petersburg: Publishing House N-L, 2006; 640 p. (in Russ.)]
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М.: Медпрактика-М, 2006; 300. [Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Chernyshov V.N. Medicinskaya cytogenetika. Moscow: Medpraktika-M, 2006; 300. (in Russ.)]
3. Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 5th Edition, Oxford University Press, Oxford, 2018; 1268.
4. Медицинская генетика: национальное руководство. Под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева, С.И. Куцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022; 896. [Medicinskaya genetika: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. E.K. Gintera, V.P. Puzyreva, S.I. Kuceva. Moscow: GEOTAR-Media, 2022; 896. (in Russ.)]
5. Berglund A., Stochholm K., Grayholt C.H. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2020; 184(2): 202–215. DOI: 10.1002/ajmg.c.31805
6. Черных В.Б. Гonosомные аномалии и CNV, и их диагностика. Медицинская генетика 2018; 17(10): 8–14. [Chernykh V.B. Sex chromosomes abnormalities and CNVs, and their diagnosis. Medicinskaya genetika 2018; 17(10): 8–14. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073–7998.2018.10.8–14
7. Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Сперматологическая характеристика мозаичной и немозаичной формы синдрома Клайнфельтера. Андрология и генитальная хирургия 2019; 20(4): 12–16. [Shaut M.I., Sorokina T.M., Kurilo L.F., Chernykh V.B. Spermatological characteristics of mosaic and non-mosaic forms of Klinefelter syndrome Andrologiya i genital'naya khirurgiya 2019; 20(4): 12–16. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2070–9781–2019–20–4–12–16
8. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kolotii A.D., Kurinna O.S., Kravets V.S., Soloviev I.V. et al. Klinefelter syndrome mosaicism in boys with neurodevelopmental disorders: a cohort study and an extension of the hypothesis. Mol Cytogenet 2022; 15(1): 8. DOI: 10.1186/s13039–022–00588-z
9. Fröhmes A., Kotzot D. Chromosomal variants in Klinefelter syndrome. Sex Dev 2011; 5(3): 109–123. DOI: 10.1159/000327324
10. Lamy M., de Grouchy, Frezal J., Josso N., Feintuch G. Klinefelter's syndrome and hypospadias. Presence of 2 X chromosomes. Rupture of Y chromosome and translocation of its fragments. C R Hebd Seances Acad Sci 1962; 255: 581–583.
11. Roberti M.C., La Starza R., Surace C., Sirleto P., Pinto R.M., Pierini V. et al. RABGAP1L gene rearrangement resulting from a der(Y)t(Y;1)(q12;q25) in acute myeloid leukemia arising in a child with Klinefelter syndrome. Virchows Arch 2009; 454(3): 311–316. DOI: 10.1007/s00428–009–0732-z
12. Onrat S.T., Söylemez Z., Elmas M. 46,XX,der(15),t(Y;15)(q12;p11) karyotype in an azoospermic male. Indian J Hum Genet 2012; 18(2): 241–245. DOI: 10.4103/0971–6866.100785
13. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020). Editors J. McGowan-Jordan, R.J. Hastings, S Moore. Karger, 2020; 170. DOI: 10.1159/isbn.978–3–318–06867–2
14. Hsu L.Y. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. Am J Med Genet 1994; 53: 108–140. DOI: 10.1002/ajmg.1320530204
15. Alitalo T., Tiihonen J., Hakola P., la Chapelle A. A Molecular characterization of a Y;15 translocation segregating in a family. Hum Genet 1988; 79: 29–35. DOI: 10.1007/BF00291705
16. Powell C. Sex chromosomes and sex abnormalities. The principles of clinical cytogenetics. Editors G.L. Gersen, M.B. Keagle. Totowa NJ: Humana Press; 1999; 229–258.
17. Manvelyan M., Riegel M., Santos M., Fuster C., Pellestor F., Mazaurik M.L. et al. Thirty-two new cases with small supernumerary marker chromosomes detected in connection with fertility problems: detailed molecular cytogenetic characterization and review of the literature. Int J Mol Med 2008; 21(6): 705–714.

Поступила: 16.07.24

Received on: 2024.07.16

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia for the Federal State Budgetary Institution «MGSC».

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.

Инсектная анафилаксия

А.Н. Пампура^{1,2}, Н.В. Есакова¹, Е.Ф. Жукалина¹, Е.А. Филиппова¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Insect anaphylaxis

A.N. Pampura^{1,2}, N.V. Esakova¹, E.F. Zhukalina¹, E.A. Filippova¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow, Russia;²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Анафилаксия — тяжелая аллергическая реакция, которая угрожает жизни пациента. **Инсектная анафилаксия** определяется у каждого 10-го пациента с анафилаксией. Своевременное лечение и четкий алгоритм тактики купирования состояния может спасти жизнь пациенту. Совершенствование диагностики и правильно подобранные рекомендации позволят улучшить понимание принципов исключения будущих реакций. Приведены данные о распространенности, клинических проявлениях, диагностике и лечении пациентов с инсектной анафилаксией. Представлен клинический случай анафилаксии на ужаление осой.

Ключевые слова: дети, анафилаксия, инсектная анафилаксия, инсектная аллергия.

Для цитирования: Пампура А.Н., Есакова Н.В., Жукалина Е.Ф., Филиппова Е.А. Инсектная анафилаксия. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 102–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-102-108

Anaphylaxis is a serious allergic reaction that is life-threatening. **Insect anaphylaxis** is diagnosed in one in 10 patients with anaphylaxis. Timely treatment and a clear algorithm of tactics to manage the condition can save the patient's life. Diagnostics and properly selected recommendations will bring more understanding of the principles of exclusion of future reactions. This article presents data on the prevalence, clinical manifestations, diagnosis and treatment of patients with insect anaphylaxis. A clinical case of wasp sting anaphylaxis is also presented.

Key words: children, anaphylaxis, insect anaphylaxis, insect allergy.

For citation: Pampura A.N., Esakova N.V., Zhukalina E.F., Filippova E.A. Insect anaphylaxis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(4): 102–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-102-108

Инсектная анафилаксия — анафилактическая реакция, возникающая при ужалении и укусах насекомыми, а также при соприкосновении, вдыхании частиц тел или продуктов их жизнедеятельности.

Распространенность инсектной анафилаксии. Распространенность инсектной анафилаксии среди детей составляет 0,4–0,8%, у взрослых — 3%. На долю инсектной анафилаксии приходится приблизительно 10% от всех случаев анафилаксии [1]. По данным Евро-

пейского регистра анафилаксии (European Anaphylaxis Registry), аллергия на яд перепончатокрылых служит второй по частоте причиной анафилактических реакций у детей (20,2%) после пищевой аллергии [2]. Данные отделений неотложной помощи различных стран свидетельствуют, что яд перепончатокрылых выступает причинно-значимым триггером развития 1,5–34% анафилактических реакций [3]. Родители детей, страдающих анафилаксией к яду перепончатокрылых, отмечают значительное снижение качества жизни семьи, что в большей части определяется психологической составляющей в виде постоянной тревоги за жизнь ребенка в случае ужаления насекомым.

Сопутствующие аллергические заболевания — одни из основных факторов риска развития системной острой реакции на ужаление насекомыми. У подростков в возрасте 13–14 лет, страдающих аллергическими заболеваниями, частота развития симптомов инсектной анафилаксии выше, чем у условно здоровых детей (36,9% и 24,8% соответственно) [4].

В свою очередь, данные о прогнозировании тяжести течения инсектной аллергии противоречивы. Ранее считалось, что риск развития системной реакции и ее тяжесть усугубляются с каждым последующим ужалением насекомым, в частности это может

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич — д.м.н., проф., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, главный внештатный детский специалист — аллерголог-иммунолог ДЗМ, ORCID: 0000-0001-5039-8473

Есакова Наталья Владиславовна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8792-2670

Жукалина Евгения Федоровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4908-6146

Филиппова Евгения Алексеевна — мл. науч. сотр. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4710-1517

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

проявляться развитием более выраженных симптомов за более короткий период времени. Вместе с тем существует и противоположное мнение. У 1 из 5 пациентов спустя длительный срок (наблюдение до 32 лет) после первоначальной реакции все еще развивается аллергический ответ [5]. При этом вероятность развития системных реакций у пациентов, которые имеют выраженные местные реакции на ужаление насекомых, составляет 5–10%, а риск развития анафилаксии — 3% [6].

Фатальные реакции при ужалении насекомым достаточно распространены. Аллергия на яд перепончатокрылых в ряде стран связана примерно с 20% смертельных случаев среди всех анафилактических реакций [7]. Смерть наступает в течение 10–15 мин после ужаления в результате развития анафилактического шока с полиорганной недостаточностью, в 25% случаев вследствие выраженного отека в области гортани [8]. При этом в 40–50% всех летальных случаев инсектной анафилаксии у больных ранее не отмечалось реакций на ужаление насекомых, что характеризует их непредсказуемость [9].

Триггеры инсектной анафилаксии. Наиболее опасными, с точки зрения триггеров для развития инсектной анафилаксии, признаны представители отряда перепончатокрылых (*Hymenoptera*), практически исключительно относящиеся к семействам пчелиных (*Apidae*: медоносная пчела, шмель и др.) и ос (*Vespidae*: настоящие осы, длинные осы, шершни и др.), подотряду жалящих (*Aculeata*).

Эти насекомые инъецируют яд во время ужаления, что приводит к развитию в организме сенсибилизации к содержащимся в яде протеинам. Кроме того, яд перепончатокрылых насекомых содержит большое количество биологически активных веществ, таких как низкомолекулярные соединения (биогенные амины, аминокислоты, фосфолипиды), основные пептиды (мелиттин, апамин и др.) и высокомолекулярные белки (гиалуронидаза и др.), оказывающих выраженное провоспалительное действие. Биогенные амины вызывают расширение и повышение проницаемости сосудов, боль. Пептиды и фосфолипиды вызывают токсические эффекты, ферменты и высокомолекулярные пептиды могут быть причиной развития аллергических реакций.

В целом большинство аллергических реакций возникает после ужаления перепончатокрылыми (пчелы, осы, шершни), при этом исключительно женские особи этой группы насекомых обладают модифицированным яйцекладом, служащим жалящим аппаратом. Пчелы и шмели жалят только при защите. Из всех перепончатокрылых только пчелы имеют зазубренное жало, которое остается при ужалении в теле жертвы, что приводит к гибели насекомого. Шмели жалят крайне редко, осы обычно не теряют своего жала и поэтому способны ужалить жертву несколько раз. Пчелы выделяют большое количество

яда во время однократного ужаления (50–140 мг), количество яда в жале осы сравнительно меньше (2–17 мг). Анафилактические реакции при ужалении медоносной пчелы развиваются чаще, чем при ужалении осой, при этом инсектная анафилаксия чаще встречается при ужалении определенным видом ос (*Vespula maculifrons*). Пациент может реагировать на ужаление насекомыми одного и того же вида с развитием различной интенсивности симптомов, что связано с более чем 10-кратной вариабельностью количества яда, вводимого насекомым во время ужаления [10]. Это может вызывать у человека субъективное ощущение отсутствия реакции и потерю бдительности, что, безусловно, представляет опасность.

Кроме того, существует сезонный фактор, влияющий на риск контакта с насекомым. Так, пчелы чаще нападают весной и в начале лета, при теплой влажной погоде они особенно агрессивны; напротив, количество ужалений осами в начале лета невелико и возрастает в августе–сентябре. Шершни, близкие по происхождению к осам, гнездятся в кустарниках, что определяет высокую вероятность ужаления при проведении садовых работ.

Клиническая картина. Симптомы инсектной анафилаксии, как правило, развиваются стремительно в течение нескольких минут после ужаления, при этом по некоторым данным, в первые 10 мин развивается около 51% случаев анафилактических реакций, а в течение 11–40 мин — 30% [11]. Скорость появления и нарастания симптомов инсектной анафилаксии служит относительным маркером тяжести состояния. Существует корреляция между периодом воздействия триггера, началом развития первых симптомов реакции и их тяжестью, при этом стремительное развитие симптомов определяет более тяжелое течение анафилаксии [12]. Так, реакции, развивающиеся спустя 1–2 мин после ужаления, обычно оцениваются как тяжелые, отсроченные — как более легкие. Кроме того, тяжесть реакции может усугубляться одновременным ужалением несколькими насекомыми или повторными эпизодами ужаления в течение определенного периода времени (например, в течение 1–2 мес) [13].

Симптомы инсектной анафилаксии соответствуют общепринятым клиническим критериям анафилаксии [14]. Вовлечение кожи/слизистых оболочек (крапивница, зуд, ангиоотек и др.) у детей при развитии анафилактических реакций на ужаление отмечается наиболее часто и встречается приблизительно в 80% случаев. Анафилактические реакции могут сопровождаться выраженной местной реакцией в месте ужаления, в виде уртикарий, везикул, некротических изменений. Почти в 50% случаев инсектной анафилаксии у детей возникают респираторные симптомы (удушье, диспноэ, охриплость, отек гортани, бронхоспазм, цианоз). У отдельных пациентов могут появляться гастроинтестинальные симптомы: тошнота, рвота, дисфагия, боли в животе и т.д. При инсектной анафилаксии

симптомы поражения сердечно-сосудистой системы могут протекать изолированно и не сопровождаться кожными проявлениями, при этом гипотония у детей встречается редко, в отличие от взрослых пациентов, из которых приблизительно 30% испытывают гипотонию с потерей сознания. Кроме того, возможно развитие и других симптомов: непроизвольное недержание мочи и кала, коллапс и т.д. При инсектной анафилаксии часто возникают яркие субъективные симптомы, такие как дискомфорт в горле или груди, одышка, головокружение, чувство беспокойства [9]. Смерть при инсектной анафилаксии обычно связана с развитием коллапса или асфиксии в результате обструкции дыхательных путей.

Диагностика инсектной анафилаксии. В диагностике инсектной анафилаксии первостепенное значение имеет тщательно собранный анамнез. Последний должен включать информацию о всех предыдущих реакциях, времени их развития, симптомах и проводимой терапии. Необходимо подчеркнуть, что реакция на любое ужаление может быть вариабельной в отношении частоты развития и тяжести даже у детей с аллергическими заболеваниями.

Основанием для подозрения на инсектную анафилаксию в первую очередь служат следующие признаки:

- развитие симптомов анафилаксии в непосредственной временной близости от момента ужаления насекомыми (или контакта с насекомым);
- наличие сенсибилизации к предполагаемым инсектным аллергенам — выявление специфических иммуноглобулинов класса E (sIgE) в сыворотке крови, позитивные кожные тесты с экстрактами из тел насекомых и продуктов их жизнедеятельности, которые в РФ малодоступны.

Сбор анамнеза пациента должен по возможности включать идентификацию насекомого-виновника.

Важным фактором, характеризующим медоносных пчел, является то, что это единственный вид перепончатокрылых, который почти всегда оставляет свое жало в месте ужаления жертвы. Кроме того, в анамнезе пациента следует учитывать информацию о дате и количестве реакций на ужаление, тяжести симптомов и времени их развития, а также оценку наличия потенциальных факторов риска, таких как прием лекарственных средств (например, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента), сердечно-сосудистые и другие заболевания.

В рамках специфического аллерготестирования пациентов с подозрением на инсектную анафилаксию существуют сложности. Позитивные результаты определения sIgE для аллергенов медоносных пчел и шершня могут быть следствием перекрестно реагирующих углеводных детерминант (CCDs), находящихся в нативных аллергенах. Яд различных ос обладает высокой степенью перекрестной реактивности друг с другом и содержит гомологичные аллергены. По некоторым данным, лишь у 50% больных имеется аллергия на шершень при наличии положительных тестов на яд осы.

Принципиальное изменение возможностей диагностики и терапии инсектной анафилаксии появились с введением в клиническую практику определения sIgE к экстрактам инсектных аллергенов и их рекомбинантным белкам (ImmunoCAP; см. таблицу). Важно, что эти рекомбинантные аллергенные компоненты не содержат перекрестно реагирующих углеводных детерминант (CCD), и это принципиально повышает качество тестирования.

Общий IgE (tIgE) не рекомендован в качестве диагностики инсектной аллергии, однако его измерение в сочетании с результатами sIgE может быть

Таблица. Доступные диагностические тесты для определения sIgE к экстрактам инсектных аллергенов и рекомбинантным белкам (ImmunoCAP)

Table. Available diagnostic tests for the determination of sIgE to insect allergen extracts and recombinant proteins (ImmunoCAP)

ImmunoCAP Экстракты аллергенов	ImmunoCAP Аллергокомпоненты
i1 Яд пчелы медоносной (<i>Apis mellifera</i>)	гAri m 1 Фосфолипаза A2, пчела медоносная (i208) гAri m 2 Гиалуронидаза, пчела медоносная (i214) гAri m 3 Кислотная фосфатаза, пчела медоносная (i215) гAri m 5 Дипептидилпептидаза, пчела медоносная (i216) гAri m 10 Икарапин, пчела медоносная (i217)
i2 Оса пятнистая (<i>Dolichovespula maculata</i>)	
i3 Оса обыкновенная (<i>Vespula spp.</i>)	rVes v 1 Фосфолипаза A1, оса обыкновенная (i211) rVes v 5 Оса обыкновенная (i209)
i4 Бумажные осы (<i>Polistes spp.</i>)	rPol d 5 Оса бумажная (i210)
i5 Оса желтая (<i>Dolichovespula arenaria</i>)	
i75 Шершень (<i>Vespa crabro</i>)	
i77 Оса бумажная (<i>Polistes dominulus</i>)	
i204 Слепень (<i>Tabanus spp.</i>)	
i205 Шмель (<i>Bombus terrestris</i>)	

полезным для улучшения и упрощения интерпретации. Это особенно актуально в связи с исходно очень низкими выявляемыми уровнями sIgE к ядам. У 54% пациентов с клиническими проявлениями сенсибилизации к ядам перепончатокрылых соотношение sIgE/tIgE составляло $>4\%$ [15]. Таким образом, в диагностике аллергии на пчелиный яд измерение tIgE может служить руководством для клинициста в контексте оценки отношения sIgE/tIgE.

Приблизительно от 9 до 42% взрослого населения имеют сенсибилизацию к яду перепончатокрылых, включая пчел и ос, без предшествующей истории реакции на ужаление [16, 17]. Поскольку наличие sIgE необязательно подразумевает клинически значимую аллергию на яд, у большинства из этих пациентов, вероятно, сенсибилизация протекает бессимптомно. Недавнее исследование показало, что исходные уровни sIgE к пчелиному яду пчелы γ Api m 1 и ос γ Ves v 5 не различались между бессимптомно сенсибилизированными субъектами, пациентами, имеющими клиническую сенсибилизацию, и пациентами, получавшими яд-специфическую иммунотерапию [18].

Пациенты с аллергией на яд пчел демонстрируют широкий спектр профилей сенсибилизации к различным компонентам яда. Имеющиеся исследования не позволяют сделать окончательный вывод о том, могут ли конкретные профили сенсибилизации коррелировать с тяжестью заболевания. Существуют данные, что сенсибилизация к Api m 4 (sIgE $>0,98$ кЕД/л) может быть фактором риска системных реакций во время фазы набора дозы яд-специфической иммунотерапии и более тяжелых системных реакций после ужаления медоносной пчелой [19]. Другим аллергеном — интересным кандидатом в качестве маркера для персонализированной оценки эффективности и риска реакций во время проведения яд-специфической иммунотерапии — является Api m 10. Ретроспективное многоцентровое исследование у пациентов, получавших яд-специфическую иммунотерапию аллергенами яда пчелы, показало, что доминирующая сенсибилизация Api m 10 (определяемая как $>50\%$ от sIgE к экстракту) представляет собой фактор риска неэффективного лечения [20]. Нет корреляции между тяжестью реакций на ужаление и концентрацией sIgE как к экстрактам яда, так и к аллергенным компонентам [16, 21]. У ряда пациентов с минимальными уровнями sIgE к яду может развиваться тяжелая анафилаксия. В целом согласно результатам некоторых исследований уровни sIgE 0,1–0,35 кUA/л следует считать диагностически значимыми для пациентов с четким клиническим анамнезом реакций на ужаления и низким уровнем tIgE [22]. Это дает основание избегать тестирования пациентов с сенсибилизацией к ядам с помощью аллергочипов, так как их чувствительность ниже, чем у единичных тестов.

Аллергены пчелы и шмеля обладают высокой перекрестной реактивностью, так как они относятся к одному подсемейству пчел (*Apinae*). Нет доступных

маркерных аллергенов, которые позволяют различать первичную сенсибилизацию к яду медоносной пчелы и шмеля. В настоящее время в базе данных Всемирной организации здравоохранения IUIS (Международный союз иммунологических обществ) по номенклатуре аллергенов выделяют 12 различных аллергенов медоносной пчелы. Аллергены шмеля изучены хуже, и только два семейства аллергенов можно обнаружить в указанной базе, согласно которой сенсибилизацию у лиц, страдающих аллергией на яд пчелы медоносной, доступны для Api m 1 (57–97%), Api m 2 (28–60%), Api m 3 (28–63%), Api m 4 (17–54%), Api m 5 (16–70%) и Api m 10 (35–73%). По-видимому, они — наиболее актуальные аллергены для этого источника [23].

Сенсибилизация IgE к яду осы γ Ves v 1 колеблется от 39 до 66% в разных популяциях пациентов с аллергией на яд данного насекомого. Сенсибилизация к γ Ves v 5 обнаружена у 82–98% пациентов с аллергией на яд ос в анамнезе [24]. Известно также, что γ Ves v 5 связан с перекрестной реактивностью между осой обычной, осой бумажной и шершнем.

Аллергены Api m 1, Api m 3, Api m 4 и Api m 10 могут рассматриваться как маркерные аллергены для определения подлинной сенсибилизации к яду пчелы медоносной. Наряду с сенсибилизацией к аллергенам яда ос γ Ves v 1 / Pol d 1 и γ Ves v 5 / Pol d 5, они служат полезными инструментами для выяснения первичной сенсибилизации, особенно у пациентов с двойными положительными результатами теста, которые не смогли идентифицировать насекомое-виновника, или в случаях противоречивой клинической истории и результатов испытаний с экстрактами яда.

Применение компонентной аллергодиагностики показано в случаях полисенсибилизации или отрицательных аллергических тестов у пациентов с доказанным анамнезом предшествующей реакции на ужаление насекомым. Специфический IgE к экстрактам яда и отдельным компонентам можно обнаружить сразу после укуса, но оптимальным временным интервалом для диагностики признан период 1–4 нед после реакции [16].

Таким образом, компонентная диагностика аллергии на яд перепончатокрылых позволяет разделить перекрестную реактивность и двойную сенсибилизацию к перепончатокрылым; интерпретировать положительные результаты теста на основе экстракта с неясной клинической картиной; помочь в отборе пациентов для яд-специфической иммунотерапии в соответствии с профилем сенсибилизации пациента; проанализировать риски до и во время яд-специфической иммунотерапии.

Из неспецифических лабораторных тестов в рамках диагностики инсектной анафилаксии выделяют определение уровня триптазы в сыворотке крови пациентов как во время анафилактической реакции, так и вне острого эпизода. По данным L.P. Van и соавт. [25], у пациентов с инсектной анафилаксией

уровень триптазы в плазме крови становится максимальным через 15–120 мин после ужаления, при этом пик уровня данного маркера снижается в соответствии с периодом полужизни фермента — 1,5–2,5 ч. Определять исходный базальный уровень триптазы рекомендуется всем пациентам, имеющим в анамнезе системные реакции на ужаления перепончатокрылыми, так как его повышение свидетельствует о более высоком риске развития анафилаксии в целом и повышении вероятности развития тяжелых реакций при проведении аллерген-специфической иммунотерапии, в том числе с инсектными аллергенами [26].

Необходимо подчеркнуть, что уже определен ряд клинических и лабораторных факторов риска развития тяжелой инсектной анафилаксии. Прежде всего это высокая частота и тяжесть предыдущих эпизодов анафилаксии, наличие у больного мастоцитоза и/или повышенного исходного уровня триптазы. Кроме того, по некоторым данным, низкий базальный уровень ФАТ-ацетилгидролазы в плазме пациента с инсектной анафилаксией коррелирует с тяжестью и развитием фатальной реакции при ужалении насекомых, а прием антигипертензивных препаратов, в частности бета-адреноблокаторов, также повышает риск развития тяжелой аллергической реакции на ужаление насекомых [26, 27].

Лечение при инсектной анафилаксии. Лечение при инсектной анафилаксии в целом не отличается от терапии анафилактических реакций, связанных с другими триггерами, и требует немедленного введения эпинефрина с проведением всех последующих мероприятий, предусмотренных согласительными документами по лечению анафилактических реакций [14]. Важно, что при обработке места ужаления пчелой нельзя удалять жало пальцами, так как при этом происходит сдавление мешочка с ядом и впрыскивание оставшегося яда в рану. Жало следует удалять скользящим движением ножа, пилки для ногтей или ногтя по поверхности кожи, передавливая, таким образом канал в центре жала и предупреждая тем самым дальнейшее поступление яда в рану.

Выписка эпинефрина показана всем пациентам, ранее перенесшим системные реакции на ужаление перепончатокрылых [3]. Уровень сывороточной триптазы >8 нг/мл служит критерием, свидетельствующим о необходимости наличия в доступности 2 доз эпинефрина. Аналогичное положение относится и к больным с системным мастоцитозом и синдромом активации тучных клеток.

Существует ряд ситуаций, связанных с инсектной аллергией, при которых возможная выписка эпинефрина дискутируется. Например, обычно не требуются выписка эпинефрина, если ранее была только кожная системная реакция или выраженная локальная реакция к жалящему насекомому. В последнем случае риск возникновения в будущем системной реакции кожи/слизистых оболочек составляет менее 10%, а риск развития

тяжелой анафилаксии — менее 3% [9]. Однако индивидуальные предпочтения и уровень комфорта ребенка/родителей, а также дополнительные факторы (например, проживание вблизи к жалящим насекомым) могут быть определяющими в выписке эпинефрина.

К сожалению, в рамках специфической терапии инсектной аллергии, проведение яд-специфической иммунотерапии к ядам перепончатокрылых в РФ не осуществляется в связи с отсутствием зарегистрированных соответствующих лечебных аллергенов. Следует подчеркнуть, что в большинстве стран именно яд-специфическая иммунотерапия перепончатокрылых служит основой терапии у больных, страдающих инсектной анафилаксией или другими тяжелыми реакциями к инсектным аллергенам [3, 6].

В рамках настоящей статьи приводим описание наглядного клинического случая ребенка, наблюдающегося в Институте Вельтищева с симптомами системных реакций при ужалении перепончатокрылыми насекомыми.

Клинический случай

Для уточнения диагноза на прием к аллергологу-иммунологу в консультативное отделение Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева обратился пациент А. 3,5 года, с жалобами на однократно перенесенный эпизод системной аллергической реакции, потребовавший экстренной госпитализации в стационар.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 3 лет на фоне полного здоровья мальчика ужалено насекомое, возможно оса (со слов родителей), в фалангу пальца правой кисти, после чего в течение 5–15 мин он резко почувствовал себя плохо. У ребенка отмечались выраженная слабость, отек в области шеи, обильная рвота со слизью, приступообразный кашель со слышимыми на расстоянии свистами в грудной клетке, спутанность сознания. Родителями мальчика введен внутримышечно дексаметазон без эффекта. Ребенку была вызвана бригада скорой медицинской помощи, при физикальном осмотре дополнительно зафиксировано падение артериального давления до 60/40 мм рт.ст. и потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание. Проводилась инфузионная терапия кристаллоидными растворами, внутримышечное введение антигистаминных препаратов, кортикостероидов, пациент был экстренно госпитализирован в стационар в реанимационное отделение. В стационаре симптомы были купированы в течение нескольких часов, в отделении реанимации ребенок находился 24 ч, в дальнейшем при выписке выставлен диагноз ангиотека.

В семейном анамнезе пациента отсутствовали указания на аллергические заболевания, в персональном анамнезе на первом году жизни имелся атопический дерматит как реакция на куриное яйцо с развитием к двум годам полной толерантности к аллергену.

Мальчику проведено аллергообследование, включавшее определение специфических IgE (*ImmunoCap*) к экстрактам наиболее распространенных инсектных аллергенов: оса обыкновенная (*Vespula* spp.), оса бумажная (*Polistes dominulus*), шмель (*Bombus terrestris*), шершень (*Vespa crabro*), слепень (*Tabanus* spp.), яд пчелы медоносной (*Apis mellifera*). По результатам обследования выявлена сенсibilизация к экстракту аллергенов оса обыкновенной (*Vespula* spp.) — 3 кЕдА/л и яда пчелы медоносной (*Apis mellifera*) — 0,67 кЕдА/л. Базальный уровень триптазы (вне эпизода анафилаксии) определялся в пределах референсных значений (3 мкг/л, при норме 0–11 мкг/л). По данным лабораторных и инструментальных исследований, сопутствующих патологий (наследственный ангиоотек, мастоцитоз и др.), способных провоцировать/усугублять симптомы перенесенных системных реакций, не выявлено.

На основании полученных данных обследования, с учетом соответствия симптомов перенесенных системных реакций клиническим критериям анафилаксии и наличия очевидного триггера в виде ужаления осы ребенку был выставлен диагноз: «инсектная анафилаксия». Пациенту рекомендован комплекс мероприятий, направленных на исключение контакта с жалящими перепончатокрылыми насекомыми, прежде всего с осами:

- выходить на улицу в летнее время в одежде, максимально закрывающей тело;
- надевать одежду светлых тонов, избегать ярких, темных тканей (они в большей степени привлекают насекомых);
- избегать применения в сезон вылета перепончатокрылых косметики, духов, одеколона, лака для волос;
- обязательно носить обувь, не выходить на улицу босиком (насекомые часто жалят наступивших на них босой ногой);
- при нахождении на открытом воздухе обязательно ношение головного убора (запутавшееся в волосах насекомое обязательно ужалит);
- драпировать окна в доме мелкой сеткой, не пропускающей насекомых при открывании окон;
- при появлении поблизости насекомого не делать резких движений, не жестикулировать, отгоняя осу или пчелу, так как это побуждает насекомое к нападению;
- не есть и не готовить пищу на улице;

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Tankersley M.S., Ledford D.K. Stinging insect allergy: state of the art 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(3): 315–322. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.03.012
2. Worm M., Moneret-Vautrin A., Scherer K., Lang R., Fernandez-Rivas M., Cardona V. et al. First European data from the network of severe allergic reaction (NORA). *Allergy* 2014; 69: 1397–1404. DOI: 10.1111/all.12475
3. Bilò M.B., Pravettoni V., Bignardi D., Bonadonna P., Mauro M., Novembre E. et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29(3): 180–205. DOI: 10.18176/jiaci.0310
4. Graif Y., Romano-Zelekha O., Livne I., Green M.S., Shohat T. Increased rate and greater severity of allergic reactions to in-

— избегать скоплений мусора, прежде всего мусоросборочных контейнеров (запахи пищевых продуктов привлекают ос), посещения пасек, а также рынков в летнее время, во время садовых работ необходимо использовать перчатки;

— не уничтожать пчел и ос вблизи их гнезда, так как распространение запаха при этом может послужить рою сигналом к вылету;

— не использовать прополис и различные продукты пчеловодства (они могут содержать антиген, общий с ядом насекомых).

При развитии эпизода системной реакции необходимо вызвать скорую медицинскую помощь, провести неотложные мероприятия с обязательным внутримышечным введением эпинефрина. Кроме того, ребенку показано диспансерное наблюдение аллерголога. Проведено обучение родителей ребенка распознаванию симптомов анафилактических реакций, технике дозирования эпинефрина и его внутримышечного введения в переднелатеральную поверхность бедра.

В динамике на фоне соблюдения охранительных рекомендаций в течение последующих 3 лет повторных эпизодов анафилаксии у пациента не отмечалось. В 2022 г. этот пациент был включен в «Московский регистр детей, страдающих анафилаксией» на базе Морозовской детской больницы (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ») при поддержке гранта правительства Москвы (проект № 0408–1 «Эпидемиология и триггеры тяжелых острых аллергических реакций в разработке биомаркеров развития жизнеугрожающих состояний и системы снижения рисков их развития»), что позволяет дальнейшее динамическое наблюдение ребенка и оценку течения и прогноза заболевания.

Заключение

Таким образом, современные подходы к диагностике и ведению больных с инсектной анафилаксией базируются на полноценном сборе анамнеза, выполнении целенаправленной аллергодиагностики, персонализированной терапии острого эпизода реакции, включающей неотложные мероприятия и соблюдение профилактических элиминационных мер. Вместе с тем возможности лечения больных с инсектной аллергией резко ограничены в Российской Федерации в связи с отсутствием лечебных аллергенов для проведения яд-специфической иммунотерапии и зарегистрированных аутоинъекторов с эпинефрином.

- sect sting among schoolchildren with atopic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 757–762. DOI: 10.1111/j.1399–3038.2009.00863.x
5. Golden D.B., Kagey-Sobotka A., Norman P.S., Hamilton R.G., Lichtenstein L.M. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 668–764. DOI: 10.1056/NEJMoa022952
 6. Abrams E.M., Golden D.B.K. Approach to Patients with Stinging Insect Allergy. *Med Clin North Am* 2020; 104(1): 129–143. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.08.006
 7. Bilò M.B., Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1467–1476. DOI: 10.1111/j.1365–2222.2009.03324.x
 8. Pumphrey R.S. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992–2001. *No-vartis Found Symp* 2004; 257: 116–128.
 9. Golden D.B., Demain J., Freeman T., Graft D., Tankersley M., Tracy J. et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(1): 28–54. DOI: 10.1016/j.anai.2016.10.031
 10. Hoffman D.R., Jacobson R.S. Allergens in Hymenoptera venom. XII. How much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984; 52: 276–278.
 11. Lockett R.F., Turkeltaub P.C., Baird-Warren I.A., Olive C.A., Olive E.S., Peppe B.C. et al. The Hymenoptera venom study I, 1979–1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(3 Pt 1): 370–381. DOI: 10.1016/0091–6749(88)90008–5
 12. Stoevesandt J., Hain J., Kerstan A., Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 698–704.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.024
 13. Pucci S., Antonicelli L., Bilò M.B., Garritani M.S., Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994; 49(10): 894–896. DOI: 10.1111/j.1398–9995.1994.tb00796.x
 14. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г., Ба-ялиева А.Ж., Куликова А.В., Латышева Т.В. и др. Ана-филактический шок (2-й пересмотр). Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской обще-ственной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии име-ни А.И. Салтанова. 2024; 2: 7–20 [Ilyina N.I., Zabolotski-kh I.B., Astafieva N.G., Bayaliev A.Zh., Kulikov A.V., Laty-sheva T.V. et al. Anaphylactic shock (2nd revision). Clinical guidelines of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova* 2024; 2: 7–20. (Im Russ.)] DOI: 10.21320/1818–474X-2024–2–7–20
 15. Hamilton R.G., Williams P.B. Specific IgE Testing Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Human IgE antibody serology: a primer for the practicing North American allergist/immunologist. *J Allergy Clin Im-munol* 2010; 126(1): 33–38. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.014
 16. Bilò B.M., Rueff F., Mosbech H., Bonifazi F., Oude-Elber-ink J.N.G., the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersen-sitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60(11): 1339–1349. DOI: 10.1111/j.1398–9995.2005.00963.x
 17. Blank S., Haemmerle S., Jaeger T., Russkamp D., Ring J., Carsten B. et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and sensitisation in the population-representative German KORA cohort. *Allergo J Int* 2019; 28(6): 183–191. DOI: 10.1007/s40629–018–0089–4
 18. Arzt L., Bokanovic D., Schrautner C., Laipold K., Möbs C., Pfützner W. et al. Immunological differences between insect venom-allergic patients with and without immunotherapy and asymptotically sensitized subjects. *Allergy* 2018; 73(6): 1223–1231. DOI: 10.1111/all.13368
 19. Ruiz B., Serrano P., Moreno C. IgE-Api m 4 Is Useful for Identifying a Particular Phenotype of Bee Venom Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26(6): 355–361. DOI: 10.18176/jiaci.0053
 20. Frick M., Fischer J., Helbling A., Ruëff F., Wiecek D., Ol-lerl M. et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(6): 1663–1671.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.024
 21. Gattinger P., Lupinek C., Kalogiros L., Silar M., Zidarn M., Korosec P. et al. The culprit insect but not severity of aller-gic reactions to bee and wasp venom can be determined by molecular diagnosis. *PLoS One* 2018; 13(6): e0199250. DOI: 10.1371/journal.pone.0199250
 22. Vos B.J.P.R., van Anrooij B., van Doormaal J.J., Dubois A.E.J., Oude Elberink J.N.G. Fatal Anaphylaxis to Yellow Jacket Stings in Mastocytosis: Options for Identification and Treat-ment of At-Risk Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(5): 1264–1271. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.03.019
 23. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F., de Las Vercillas L., Aal-berse R.C., Acevedo N. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34 Suppl 28: e13854. DOI: 10.1111/pai.13854
 24. Schiener M., Eberlein B., Moreno-Aguilar C., Pietsch G., Ser-rano P., McIntyre M. et al. Application of recombinant antigen 5 allergens from seven allergy-relevant Hymenoptera species in diagnostics. *Allergy* 2017; 72(1): 98–108. DOI: 10.1111/all.13000
 25. van der Linden P.W., Hack C.E., Poortman J., Vивиé-Kipp Y.C., Struyvenberg A., van der Zwan J.K. Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphy-laxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(1): 110–118. DOI: 10.1016/s0091–6749(06)80017–5
 26. Vadas P., Gold M., Perelman B., Liss G.M., Lack G., Blyth T. et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and se-vere anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008;358(1):28–35. DOI: 10.1056/NEJMoa070030.
 27. Ruëff F., Przybilla B., Bilò M.B., Müller U., Scheipl F., Aber-er W. et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reac-tions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(5): 1047–54. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.027

Поступила: 22.05.24

Received on: 2024.05.22

Исследование проведено при поддержке гранта прави-тельства Москвы на реализацию научно-практическо-го проекта в медицине № 0408–1.

The research was supported by a grant from t he Government of Moscow No. 0408–1.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие кон-фликта 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 обеспеченности и подходы к применению витамина D у детей в постковидном периоде

И.К. Богомолова, В.Н. Перегудова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Features of supply and approaches to the use of vitamin D in children in the post-COVID period

I.K. Bogomolova, V.N. Peregudova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Витамин D — важный компонент иммунной функции, а его дефицит в детском возрасте связан с повышенным риском острых респираторных вирусных инфекций.

Цель исследования. Оценка динамики обеспеченности витамином D у детей после новой коронавирусной инфекции на фоне применения холекальциферола.

Материалы и методы. Обследованы 55 детей в возрасте 0–17 лет (10,0 [9,2; 10,6] года), 52,7% мальчиков с COVID-19, которые получали холекальциферол в дозе от 1000 до 3000 МЕ в течение 30 дней в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D. Через 30 дней приема витамина D₃ повторно определены уровни общего витамина D в сыворотке крови.

Результаты. Медиана уровня 25(OH)D у детей с COVID-19 составила 24,5 [23,9; 26,7] нг/мл. У 34,5% детей имелся статус дефицита витамина D (≤ 20 нг/мл), у 32,7% — недостаточность (21–30 нг/мл), у 30% пациентов имелась нормальная обеспеченность витамином D (≥ 30 нг/мл). В результате лечения холекальциферолом число детей с гиповитаминозом D уменьшилось в 2 раза (35,4%; $p < 0,05$), с адекватным уровнем — увеличилось в 2 раза (65,5%; $p < 0,05$). В зависимости от уровня 25(OH)D не установлено статистически значимых различий от степени тяжести коронавирусной инфекции ($\chi^2 = 0,872$; $p = 0,929$).

Заключение. В 2/3 случаев у детей, инфицированных SARS-CoV-2, отмечался гиповитаминоз D. У детей младше 6 лет чаще выявляли недостаточность витамина D, тогда как у пациентов в возрасте 7–17 лет — дефицит витамина D. Распределение уровня витамина D не различалось в зависимости от формы тяжести коронавирусной инфекции. Принимаемых доз холекальциферола в течение 30 дней сказалось положительно для повышения концентрации витамина D в сыворотке крови у детей с недостаточностью, но не обеспечило достижения нормального уровня у пациентов с дефицитом витамина D.

Ключевые слова: дети, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, витамин D, холекальциферол, SARS-CoV-2.

Для цитирования: Богомолова И.К., Перегудова В.Н. Особенности обеспеченности и подходы к применению витамина D у детей в постковидном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(4): 109–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-109-115

Vitamin D is an important component of immune function, and deficiency in childhood is associated with an increased risk of acute respiratory viral infections.

Purpose. To assess the dynamics of vitamin D supply in children after a new coronavirus infection with the use of cholecalciferol.

Material and methods. We examined 55 children aged 0–17 years (10.0 [9.2; 10.6] years), 52.7% boys with COVID-19, who received cholecalciferol in a dose of 1000 to 3000 IU for 30 days in depending on the concentration of 25(OH)D. After 30 days of taking vitamin D₃, the levels of total vitamin D in the blood serum were re-determined.

Results. The median 25(OH)D level in children with COVID-19 was 24.5 [23.9; 26.7] ng/ml. 34.5% of children had vitamin D deficiency status (≤ 20 ng/ml), 32.7% had insufficiency (21–30 ng/ml), a third of patients had normal vitamin D status (≥ 30 ng/ml). As a result of treatment with cholecalciferol, the number of children with hypovitaminosis D decreased by 2 times (35.4%, $p < 0.05$), with an adequate level — doubled (65.5%, $p < 0.05$). Depending on the level of 25(OH)D, no statistically significant differences were found in the severity of coronavirus infection ($\chi^2 = 0.872$, $p = 0.929$).

Conclusion. In 2/3 of cases, children infected with SARS-CoV-2 had hypovitaminosis D. Children under 6 years of age were more likely to have vitamin D insufficiency, while patients 7–17 years of age had a deficiency. The distribution of vitamin D levels did not differ depending on the severity of coronavirus infection. Doses of cholecalciferol taken for 30 days were sufficient to increase the concentration of vitamin D in the blood serum of children with deficiency but did not reach standard values in patients with vitamin D deficiency.

Key words: children, COVID-19, new coronavirus infection, vitamin D, cholecalciferol, SARS-CoV-2.

For citation: Bogomolova I.K., Peregudova V.N. Features of supply and approaches to the use of vitamin D in children in the post-COVID period. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69(4): 109–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-109-115

© Богомолова И.К., Перегудова В.Н., 2024

Адрес для корреспонденции: Перегудова Валентина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9684-2864

Богомолова Ирина Кимовна — д.м.н., проф., проректор по учебно-воспитательной работе, зав. кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0003-4668-6071
672000 Чита, ул. Горького, д. 39 А

Дефицит витамина D представляет серьезную проблему общественного здравоохранения во всех возрастных группах [1, 2]. Согласно результатам статистики в мире дефицит витамина D имеют более 1 млрд человек [3].

Витамин D — плурипотентный гормон, имеющий важные связи с иммунным ответом и модулирующий адаптивный и врожденный иммунный ответ [4]. Витамин D входит в число эффективных витаминов

при воспалительных реакциях иммунной системы, полезен в снижении частоты развития микробных инфекций и смертности посредством различных клеточных механизмов [5, 6]. Важна роль витамина D при вирусных инфекциях, так как он индуцирует кателицидины и дефензины, способные снижать скорость репликации вируса [7]. В ряде исследований показана связь между клиническими симптомами, тяжестью и исходами COVID-19 в зависимости от концентрации витамина D в крови [8, 9]. Более того, наряду с подавлением гипервоспалительных реакций, витамин D ускоряет процесс заживления пораженных участков, особенно легочной ткани [10]. Витамин D увеличивает концентрацию противовоспалительных и снижает содержание провоспалительных цитокинов, вызывающих пневмонию и повреждение легких [7].

Эпидемиологические исследования сообщили о связи между дефицитом витамина D и острым повреждением легких вирусными респираторными инфекциями [11]. Дефицит витамина D способствует высокому риску восприимчивости к инфекционному агенту, а также отрицательно влияет на течение и исход заболевания [12]. В предыдущих исследованиях показано, что дефицит витамина D увеличивает риск развития респираторных инфекций, включая вызванную респираторно-синцитиальным вирусом, туберкулез и грипп, и является фактором риска развития острого респираторного дистресс-синдрома [4].

Низкие концентрации витамина D повышают риск заболевания коронавирусом у детей, обуславливают более неблагоприятное течение COVID-19 и связаны с большим числом смертельных исходов от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [13, 14]. Дефицит витамина D связан с тяжестью течения и смертностью от COVID-19, при этом у пациентов с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью обнаружена высокая распространенность гиповитаминоза D [10]. Адекватные уровни витамина можно предложить в качестве потенциальной стратегии профилактики и лечения коронавирусной болезни [13].

Рандомизированное исследование, проведенное в Китае, показало, что благотворное воздействие витамина D подходит для профилактики сезонного гриппа, что подтверждается облегчением симптомов, быстрым снижением вирусной нагрузки и выздоровлением от болезни [15]. Другое исследование по применению ежедневной высокой дозы витамина D в сравнении со стандартной у канадских детей показало, что частота развития инфекций гриппа в группе, получавшей высокие дозы, снизилась на 50% [16]. Иммунный ответ против респираторных вирусных инфекций может быть улучшен при достаточном уровне 25(OH)D в сыворотке крови [16].

Изучено влияние уровня витамина D на течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2, целесообраз-

ность его назначения для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции у лиц пожилого и старческого возраста [2]. Дети представляют собой особую группу населения с высоким риском формирования недостаточности витамина D. С учетом влияния витамина D на иммунитет и воспаление, важность здоровья детей в обществе, а также высокую частоту дефицита витамина D в мире это исследование проведено для изучения обеспеченности витамином D детей с COVID-19 в постковидном периоде.

Цель исследования: оценка динамики обеспеченности витамином D у детей после новой коронавирусной инфекции на фоне применения холекальциферола.

Характеристика детей и методы исследования

Настоящее исследование включало 55 детей в возрасте 0–17 лет, из которых 29 (52,7%) мальчиков и 26 (47,3%) девочек с диагнозом COVID-19, госпитализированных в инфекционное отделение ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы в период с апреля по июль 2020 г.

Критерии включения в исследование: дети, инфицированные SARS-CoV-2, не принимавшие добавок витамина D и прошедшие тестирование на определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови во время госпитализации; возраст моложе 18 лет; подписанное информированное добровольное согласие законных представителей детей до 15 лет и пациентов старше 15-летнего возраста на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: случаи, когда концентрации 25(OH)D в сыворотке крови не определялись в период госпитализации; прием препаратов витамина D; возраст старше 17 лет; отказ от участия в исследовании.

Все родители пациентов младше 15 лет и дети старше 15 лет подписали форму информированного согласия на участие в исследовании, одобренного комитетом по этике ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №101 от 15.04.2020 года).

Диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19» основан на комплексе клинико-эпидемиологических, лабораторных и рентгенологических данных согласно методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (Версия 1 от 24.04.2020 г.). Форма тяжести коронавирусной инфекции у 13 (23,6%) пациентов, которые прошли тест ПЦР только из-за контакта в анамнезе, без признаков вирусной инфекции, рентгенологических изменений и не предъявляли жалоб, классифицирована как бессимптомная. У 31 (56,4%) ребенка диагностирована легкая форма тяжести, при которой отмечены респираторно-катаральный

синдром (кашель, боль в горле, заложенность носа), синдром интоксикации (лихорадка $<38,5^{\circ}\text{C}$, слабость, миалгии), симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, абдоминальная боль, разжижение стула) без признаков вирусной пневмонии или гипоксии. У 11 (20%) детей состояние было средней тяжести, имелись подтвержденная пневмония без потребности в кислороде, лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$, сухой непродуктивный кашель; на компьютерной томограмме грудной клетки выявлены изменения, типичные для вирусного поражения легких (КТ 1–2).

Детей с новой коронавирусной инфекцией разделили с учетом пороговых значений уровня 25(OH)D согласно рекомендациям национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» на группы [17]: адекватный уровень витамина D, определяемый как концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл ($n=18$), недостаточность витамина D, при которой содержание 25(OH)D составляет 21–30 нг/мл ($n=18$); дефицит 25(OH)D ≤ 20 нг/мл ($n=19$). Дополнительно дети поделены по возрасту: 0–6 лет ($n=13$) и 7–17 лет ($n=42$).

Согласно национальной программе рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является холекальциферол (D_3) [17]. Из общей группы 37 пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина D получали перорально 2000 и 3000 МЕ витамина D_3 в день соответственно в лекарственной форме в течение 30 дней. Остальные 18 пациентов с адекватным уровнем витамина D принимали витамин D_3 в профилактической дозировке 1000 или 1500 МЕ в зависимости от возраста ребенка. Прием препаратов холекальциферола назначали утром во время еды, длительность дотации составила 1 мес.

Образцы сыворотки крови для измерения концентрации общего 25(OH)D собирали 2 раза: до начала дотации холекальциферола и через 30 дней приема препарата. Уровень общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови измеряли с помощью коммерческого набора на иммунохимическом анализаторе Access-2 (Beckman coulter, США).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США). Количественные переменные выражали в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей: Me [Q_1 ; Q_3], а качественные характеристики описывали как абсолютные значения и процентные доли (%). Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) использовали для сравнения качественных данных. Сравнение уровней витамина D в сыворотке крови у пациентов до и после приема препаратов холекальциферола проводили с использованием критерия Вилкоксона. Различия при $p<0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Возраст обследованных детей составил 10,0 [9,2; 10,6] года. Медиана уровня 25(OH)D у всех 55 обследуемых детей с COVID-19 в течение первых 3 сут после госпитализации до начала лечения холекальциферолом составила 24,5 [23,9; 26,7] нг/мл. Доля пациентов с достаточным уровнем витамина D в сыворотке крови (≥ 30 нг/мл) на фоне дотации холекальциферола увеличилась в 2 раза (65,5%) по сравнению с первоначальными данными ($p<0,05$). Частота выявления гиповитаминоза D на фоне приема препаратов D_3 уменьшилась в 2 раза (35,4%; $p<0,05$). Медиана уровня 25(OH)D у детей с коронавирусной инфекцией после дотации холекальциферола составила 33,3 [32,4; 35,4] нг/мл.

Самая низкая обеспеченность витамином D установлена у детей со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции (табл. 1). Эффективность дотации препарата D_3 продемонстрирована у детей с разной степенью тяжести инфекции SARS-CoV-2. Так, медиана уровня 25(OH)D при бессимптомной форме COVID-19 статистически значимо увеличилась в 1,3 раза ($Z = -2,83$; $p=0,005$), при легкой форме — в 1,5 раза ($Z = -4,409$; $p<0,001$), при среднетяжелом течении — в 1,4 раза ($Z = -2,667$; $p=0,008$) относительно первоначальных показателей (см. табл. 1).

Принятых доз холекальциферола оказалось достаточно, чтобы значительно повысить общий уровень 25(OH)D в сыворотке крови в группе детей с недостаточностью витамина D ($p<0,001$; табл. 2). В то же время медиана уровня 25(OH)D в группе пациентов с дефицитом витамина D увеличилась после приема холекальциферола ($p<0,001$; см. табл. 2), но не достигла уровня здоровых детей. Несмотря на повышение концентрации общего 25-гидроксивитамина D в группе детей с достаточным уровнем витамина D на фоне приема холекальциферола по отношению к исходной концентрации, не получено статистически значимых различий ($p=0,078$; см. табл. 2). Исходя из данных, представленных в табл. 2, не установлено статистически значимых различий между уровнем 25(OH)D и формой тяжести новой коронавирусной инфекции ($p=0,929$).

При анализе обеспеченности витамином D детей, инфицированных SARS-CoV-2, обнаружено, что в возрасте младше 6 лет недостаточность витамина D диагностирована в 61,5% случаев, дефицит зарегистрирован у 15,4% пациентов (табл. 3). Среди детей в возрасте 7–17 лет недостаточность 25(OH)D отмечена у 23,8%, а дефицит — у 40,5% детей (табл. 4). Статистически значимых различий между концентрацией витамина D в сыворотке крови и полом детей в возрасте 0–6 лет ($\chi^2=0,26$; $p=0,877$; см. табл. 3) и 7–17 лет ($\chi^2=0,68$; $p=0,710$; см. табл. 4) не получено.

При терапии недостаточности витамина D у детей в возрасте 0–6 лет зафиксировано повы-

шение уровня общего 25-гидроксивитамина D в 1,5 раза по сравнению с исходными параметрами ($p=0,012$; см. табл. 3). При этом, несмотря на положительную динамику концентрации 25(OH)D на фоне терапии холекальциферолом, уровень витамина D у детей в возрасте 0–6 лет с дефицитом не достиг нормы ($p=0,180$; см. табл. 3).

Как представлено в табл. 4, на фоне приема холекальциферола уровень 25(OH)D в сыворотке крови статистически значимо увеличился у детей 7–17 лет с недостаточностью ($p=0,005$) и дефицитом ($p<0,001$) витамина D. Однако концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов школьного возраста с дефицитом витамина D не достигла показателей здоровых детей.

Таблица 1. Динамика обеспеченности витамином D детей в возрасте 0–17 лет на фоне применения холекальциферола в зависимости от формы тяжести новой коронавирусной инфекции

Table 1. Dynamics of vitamin D provision in children 0–17 years old with the use of cholecalciferol, depending on the severity of the new coronavirus infection

Параметр	Форма тяжести COVID-19			Тестовая статистика
	бессимптомная (n=13)	легкая (n=31)	среднетяжелая (n=11)	
25(OH)D, нг/мл				
до лечения	26,4 [22,7; 30,2]	23,4 [23,4; 27,3]	21,6 [20,6; 26,4]	H=0,51 df=2 p=0,775
после лечения	33,6 [31,4; 35,8]	35,0 [32,9; 37,7]	30,5 [28,2; 31,9]	H=2,66 df=2 p=0,265
Оценка динамических изменений уровня 25(OH)D	Z = −2,83 p=0,005	Z = −4,41 p<0,001	Z = −2,67 p=0,008	—

Таблица 2. Динамика обеспеченности витамином D у детей в возрасте 0–17 лет после новой коронавирусной инфекции на фоне применения холекальциферола

Table 2. Dynamics of vitamin D supply in children 0–17 years old after a new coronavirus infection with the use of cholecalciferol

Параметр		Исследуемые группы			Тестовая статистика
		25(OH)D 30–100 нг/мл — адекватный уровень (n=18)	25(OH)D 20–30 нг/мл — недостаточность (n=18)	25(OH)D 10–20 нг/мл — дефицит (n=19)	
Степень тяжести	бессимптомная (n=13)	27,8% (5/18)	22,2% (4/18)	21,1% (4/19)	$\chi^2=0,872$ df=4 $p=0,929$
	легкая (n=31)	55,6% (10/18)	61,1% (11/18)	52,6% (10/19)	
	среднетяжелая (n=11)	16,7% (3/18)	16,7% (3/18)	26,3% (5/19)	
Мужской пол		55,6% (10/18)	55,6% (10/18)	47,4% (9/19)	$\chi^2=0,334$ df=4 $p=0,846$
25(OH)D, нг/мл					
до лечения		33,0 [33,0; 33,9]	25,3 [23,9; 25,5]	15,9 [15,3; 17,1]	H=48,0 df=2 $p<0,001$
после лечения		35,7 [35,7; 39,1]	33,6 [33,0; 40,3]	26,6 [26,2; 29,2]	H=19,37 df=2 $p<0,001$
Оценка динамических изменений уровня 25(OH)D		Z = -1,764 $p=0,078$	Z = -3,724 $p<0,001$	Z = -3,823 $p<0,001$	—

Распространенность дефицита витамина D в исследовании R.T. Pinzon [18] составила 90% среди взрослых с COVID-19 в Индонезии, у остальных 10% наблюдалась недостаточность его. G.A. Sánchez-Zuno и соавт. [19] опубликовали данные о недостаточном уровне витамина D у 81% взрослых пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. В работе, проведенной M. Alipio и соавт. [20], отмечено, что уровень витамина D оказался дефицитным или недостаточным у 74,1% пациентов во взрослой возрастной группе с диагнозом коронавирусная инфекция. Наши результаты соответствуют сведениям, полученным в ходе исследования K.Yılmaz и соавт. [21], в котором показано, что доля детей с дефицитом и недостаточным содержанием витамина D в сыворотке крови составила 72,5%.

Таблица 3. Динамика обеспеченности витамином D детей в возрасте 0–6 лет после новой коронавирусной инфекции на фоне применения холекальциферола

Table 3. Dynamics of vitamin D provision in children 0–6 years old after a new coronavirus infection against the background of the use of cholecalciferol

	Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика
		25(ОН)D 30–100 нг/мл — адекватный уровень (n=3)	25(ОН)D 20–30 нг/мл — недостаточность (n=8)	25(ОН)D 10–20 нг/мл — дефицит (n=2)	
Степень тяжести	бессимптомная (n=3)	33,3% (1/3)	25,0% (2/8)	0	$\chi^2=3,06$ df=4 p=0,548
	легкая (n=8)	66,7% (2/3)	62,5% (5/8)	50,0% (1/2)	
	среднетяжелая (n=2)	0	12,5% (1/8)	50,0% (1/2)	
Мужской пол		33,3% (1/3)	50% (4/8)	50% (1/2)	$\chi^2=0,26$ df=2 p=0,877
25(ОН)D, нг/мл					
до лечения		32,6 [29,8; 37,8]	26,2 [24,7; 26,9]	18,6 [14,5; 22,8]	H=9,07 df=2 p=0,011
после лечения		35,7 [33,6; 37,4]	39,8 [35,0; 49,3]	27,4 [20,4; 34,3]	H=4,32 df=2 p=0,116
Оценка динамических изменений уровня 25(ОН)D		Z = –0,54 p=0,593	Z = –2,52 p=0,012	Z = –1,31 p=0,180	—

Таблица 4. Динамика обеспеченности витамином D детей в возрасте 7–17 лет после новой коронавирусной инфекции на фоне применения холекальциферола

Table 4. Dynamics of vitamin D provision in children 7–17 years old after a new coronavirus infection with the use of cholecalciferol

	Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика
		25(ОН)D 30–100 нг/мл — адекватный уровень (n=15)	25(ОН)D 20–30 нг/мл — недостаточность (n=10)	25(ОН)D 10–20 нг/мл — дефицит (n=17)	
Степень тяжести	бессимптомная (n=10)	26,7% (4/15)	20,0% (2/10)	23,5% (4/17)	$\chi^2=0,24$ df=4 p=0,993
	легкая (n=23)	53,5% (8/15)	60,0% (6/10)	52,9% (9/17)	
	среднетяжелая (n=9)	20,0% (3/15)	20,0% (2/10)	23,5% (4/17)	
Мужской пол		60% (9/15)	60% (6/10)	47,1% (8/17)	$\chi^2=0,68$ df=2 p=0,710
25(ОН)D, нг/мл					
до лечения		33,1 [33,0; 33,7]	22,2 [22,2; 25,0]	15,5 [14,9; 16,9]	H=35,88 df=2 p<0,001
после лечения		35,7 [35,7; 39,8]	30,6 [29,2; 35,3]	26,6 [26,0; 29,4]	H=16,62 df=2 p<0,001
Оценка динамических изменений уровня 25(ОН)D		Z = –1,76 p=0,078	Z = –2,80 p=0,005	Z = –6,62 p<0,001	—

Т.Л. Каронова и соавт. описали концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови в пределах 12,6 [8,90; 23,23] нг/мл у госпитализированных взрослых с коронавирусной инфекцией [22]. В Турции обнаружили, что уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у госпитализированных детей с COVID-19 значительно ниже, чем в контрольной

группе здоровых детей (21,5±10,0 и 28,0±11,0 МЕ соответственно; p<0,001) [3]. В исследовании К. Yılmaz, V. Şen [21] медиана уровня витамина D в группе детей с COVID-19 составила 13,14 нг/мл [4,2; 69,3], что в 2 раза меньше аналогичного показателя в настоящем исследовании. Распределение уровня витамина D не зависело от степени тяжести

COVID-19 в настоящем исследовании, что согласуется с информацией К. Yılmaz, V. Şen [21]. В то же время у взрослых тяжелое течение коронавирусной инфекции ассоциировалось с дефицитом витамина D ($11,9 \pm 6,4$ нг/мл) чаще, чем среднетяжелая форма заболевания ($18,5 \pm 14,0$ нг/мл; $p=0,027$) [22]. В работе Е.В. Шрайнер и соавт. [23] обнаружена ассоциативная связь между концентрацией витамина D в плазме крови и тяжестью течения перенесенной новой коронавирусной инфекции. Коронавирусная инфекция на начальных этапах заболевания у взрослых пациентов с низким уровнем витамина D, находившихся в отделении реанимации, протекала тяжелее [24].

Отсутствие статистически значимых различий между концентрацией витамина D в сыворотке крови и формой тяжести новой коронавирусной инфекции у детей в нашем исследовании, в отличие от взрослых, вероятно, обусловлено рядом факторов. Во-первых, низкий уровень витамина D у взрослых ассоциирован с увеличением числа сопутствующих заболеваний, которых в детском возрасте гораздо меньше. Во-вторых, тяжелые и критические формы COVID-19 во взрослой популяции связаны с дефи-

цитом витамина D, в том числе тяжелым (содержание 25(OH)D менее 10 нг/мл); в нашей работе такие пациенты отсутствовали.

Заключение

Для детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в большинстве случаев характерны недостаточность и дефицит витамина D. У детей младше 6 лет чаще диагностировалась недостаточность витамина D, тогда как у пациентов возрасте 7–17 лет — дефицит витамина D. Не установлено статистически значимых различий между концентрацией витамина D в сыворотке крови и полом детей. Распределение уровня витамина D не различалось в зависимости от формы тяжести коронавирусной инфекции. Эффективность дотации препарата D₃ продемонстрирована у детей с разной степенью тяжести инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Лечение препаратами холекальциферола в рекомендованных дозах заметно повышает концентрацию 25-гидроксивитамина D у детей при COVID-19, но не достигает уровня достаточной обеспеченности у пациентов с дефицитом витамина D.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н., и др. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61: (6): 68–76. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Maikova I.D., Kasyanova A.N. et al. Vitamin D provision for babies. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: (6): 68–76. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–68–76
- Поленова Н.В., Вараева Ю.Р., Ливанцова Е.Н., Вукентьев Д.В., Косюра С.Д., Стародубова А.В. Витамин D у лиц пожилого и старческого возраста: фокус на COVID-19. Лечебное дело 2021; 3: 65–74. [Polenova N.V., Varava Yu.R., Livantsova E.N., Vikent'ev D.V., Kosyura S.D., Starodubova A.V. Vitamin D in the Elderly and Senile Patients: Focus on COVID-19. Lechebnoe delo 2021; 3: 65–74. (in Russ.)] DOI: 10.24412/2071–5315–2021–12361
- Alpcan A., Tursun S., Kandur Y. Vitamin D levels in children with COVID-19: a report from Turkey. Epidemiol Infect 2021; 149: e180. DOI: 10.1017/S0950268821001825
- Marik P.E., Kory P., Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? Med Drug Discov 2020; 6: 100041. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100041
- Karimian P., Tahami M.S., Sayyahfar S., Aghajani Delavar M. Association of vitamin D and severity of COVID-19 in children. Eur J Translat Myol 2022; 32(2): 10453. DOI: 10.4081/ejtm.2022.10453
- Rondanelli M., Miccono A., Lamburghini S., Avanzato I., Riva A., Allegrini P. et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM 2018; 2018: 5813095. DOI: 10.1155/2018/5813095
- Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L. et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients 2020; 12(4): 988. DOI: 10.3390/nu12040988
- Ceramella J., Iacopetta D., Sinicropi M.S., Andreu I., Mariconda A., Saturnino C. et al. Drugs for COVID-19: An Update. Molecules 2022; 27: 8562. DOI: 10.3390/molecules27238562
- Iacopetta D., Ceramella J., Catalano A., Saturnino C., Pellegrino M., Mariconda A. et al. COVID-19 at a Glance: An Up-to-Date Overview on Variants, Drug Design and Therapies. Viruses 2022; 14: 573. DOI: 10.3390/v14030573
- Barrea L., Verde L., Grant W.B., Frias-Toral E., Sarno G., Vetrani C. et al. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? Nutrients 2022; 14: 1625. DOI: 10.3390/nu14081625
- Hansdotir S., Monick M.M. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. Vitamin Hormon 2011; 86: 217–237. DOI: 10.1016/B978–0–12–386960–9.00009–5
- Мингазова Э.Н., Гуреев С.А., Сидоров В.В. Роль обеспеченности населения витамином D в условиях пандемии COVID-19 (обзор зарубежной литературы). Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2021; 29(1): 32–36. [Mingazova E.N., Gureev S.A., Sidorov V.V. The role of supplying population with vitamin D in conditions of COVID-19 pandemic: foreign publications review. Problemi sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsini 2021; 29(1): 32–36. (in Russ.)] DOI: 10.32687/0869–866X-2021–29–1–32–36
- Nadiger M., Hassor S., Totapally B. 138: vitamin D levels in children with COVID-19 admitted to the PICU. Critical Care Med 2021; 49(1): 54.
- Максимов М.Л., Звегинцева А.А., Исмаилова М.А., Кулагина Л.Ю. Применение витамина D в профилактике инфицирования и развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции COVID-19. Практическая медицина 2021; 19(4): 37–44. [Maksimov M.L., Zvegintseva A.A., Ismailova M.A., Kulagina L.Yu. Vitamin D in prophylactics

- of contamination and development of severe forms of the new coronavirus infection COVID-19. *Prakticheskaya meditsina* 2021; 19(4): 37–44. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2021–4–37–44
15. Zhou J., Du J., Huang L., Wang Y., Shi Y., Lin H. Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants: A Multicenter, Randomized, Open, Controlled Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(8): 749–754. DOI: 10.1097/INF.0000000000001890
 16. Aglipay M., Birken C.S., Parkin P.C., Loeb M.B., Thorpe K., Chen Y. *et al.*; *TARGet Kids! Collaboration*. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA* 2017; 318(3): 245–254. DOI: 10.1001/jama.2017.8708
 17. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2021; 116. [National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatr, 2021; 116. (in Russ.)]
 18. Pinzon R.T., Angela, Pradana A.W. Vitamin D deficiency among patients with COVID-19: case series and recent literature review. *Tropical Med Health* 2020; 48(1): 102. DOI: 10.1186/s41182–020–00277-w
 19. Sánchez-Zuno G.A., González-Estevez G., Matuz-Flores M.G., Macedo-Ojeda G., Hernández-Bello J., Mora-Mora J.C. *et al.* Vitamin D Levels in COVID-19 Outpatients from Western Mexico: Clinical Correlation and Effect of Its Supplementation. *J Clin Med* 2021; 10(11): 2378. DOI: 10.3390/jcm10112378
 20. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electronic Journal*. Available at SSRN 3571484. 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3571484
 21. Yılmaz K., Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(12): 3595–3601. DOI: 10.1002/ppul.25106
 22. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных COVID-19. *Журнал инфектологии* 2020; 12(3): 21–27. [Karonova T.L., Andreeva A.T., Vashukova M.A. Serum 25(OH)D level in patients with CoVID-19. *Zhurnal infekologii* 2020; 12(3): 21–27. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072–6732–2020–12–3–21–27
 23. Шрайнер Е.В., Петухова С.К., Хавкин А.И., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. Ассоциация генетических предпосылок дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2022; 6(202): 50–55. [Shrayner E.V., Petukhova S.K., Khavkin A.I., Kokh N.V., Lifshits G.I. Association of genetic prerequisites of vitamin d deficiency with severity of past COVID-19 infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2022; 202(6): 50–55. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-202–6–50–55
 24. Петриков С.С., Савков Г.Е., Годков М.А., Боровкова Н.В., Квасников А.М., Лебедев Д.А. и др. Влияние концентрации витамина D (25-OH D3) на течение и исходы заболевания у реанимационных пациентов с COVID-19. *Анестезиология и реаниматология* 2022; 5: 30–35. [Petrikov S.S., Savkov G.E., Godkov M.A., Borovkova N.V., Kvasnikov A.M., Lebedev D.A., *et al* Effect of vitamin D (25-OH D3) concentration on the course and outcomes of COVID-19 in intensive care patients. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2022; 5: 30–35. (in Russ.)] DOI: 10.17116/anaesthesiology202205130

Поступила: 23.04.24

Received on: 2024.04.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Виртуальная диагностика сочетанной патологии щитовидной железы у ребенка с длительным фебрилитетом

А.Н. Путинцев, М.П. Сафонова, Д.А. Никольский, Е.М. Короленок, Т.С. Курсова, К.Я. Гусев

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

Virtual diagnosis of a combined pathology of the thyroid gland in a child with prolonged febrility

A.N. Putintsev, M.P. Safonova, D.A. Nikolsky, E.M. Korolenok, T.S. Kursova, K.Ja. Gusev

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

Цель исследования — демонстрация применения кейс-метода для обучения диагностике редких заболеваний на конкретном примере. В статье представлены возможности виртуальной диагностики на примере клинического случая ребенка с врожденным гипотиреозом, осложненным лихорадкой неясного генеза. Авторами представлено веб-приложение, позволяющее выполнить дифференциальную диагностику с целью уточнения генеза длительного субфебрилитета. На каждом этапе виртуальной диагностики необходимо проанализировать предоставленную информацию о пациенте и принять решение: определить план дальнейшего обследования, «направить» пациента на консультации к специалистам, сформировав при этом диагностические гипотезы. В результате прохождения кейса вычисляется и выводится на экран интегральная оценка — сумма баллов за правильные ответы на заданные вопросы. Повторное прохождение виртуальной диагностики, как правило, повышает количественный критерий, а главное, помогает закрепить знания, необходимые для правильной диагностики. Интерактивный клинический случай может быть использован в процессе обучения клинических ординаторов, студентов медицинских вузов в качестве дополнительного инструментального средства, а также для повышения квалификации педиатров, которые в своей практике могут встретиться с данной патологией. Применение кейс-метода в учебном процессе позволяет провести обучающегося врача по этапам виртуальной диагностики, оценить правильность его действий и объяснить, в чем ошибка при неверном решении ситуационной задачи.

Ключевые слова: дети, редкие болезни, наследственные заболевания, виртуальная диагностика, кейс-метод, дистанционное обучение.

Для цитирования: Путинцев А.Н., Сафонова М.П., Никольский Д.А., Короленок Е.М., Курсова Т.С., Гусев К.Я. Виртуальная диагностика сочетанной патологии щитовидной железы у ребенка с длительным фебрилитетом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 116–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-116-121

The aim of the study is to show the application of the case method for studying diagnosis of rare diseases on a specific example. The article presents the possibilities of virtual diagnosis of a clinical case — a child with congenital hypothyroidism complicated by fever of unclear genesis. The authors presented a web application that allows reproducing the process of differential diagnosis in order to clarify the genesis of prolonged subfebrile fever. At each stage of virtual diagnosis, a user is supposed to analyze all the information about the patient and make a decision: plan further examination, «refer» the patient to specialists for consultations, while forming diagnostic hypotheses. As a result of passing the case, the integral score — the sum of points for correct answers — is calculated and displayed on the screen. Repeated performing of virtual diagnosis usually increases the score, and, most importantly, helps to consolidate the knowledge necessary for correct diagnosis. Interactive clinical case can be used in the training process of clinical residents, medical students as an additional tool. It can also be applied for pediatricians' professional upgrade for they can be exposed to this pathology. Application of case method in education allows to guide the learning physician through the stages of virtual diagnosis, to evaluate the accuracy of his decisions and to explain the mistakes made while solving the case.

Key words: children, rare diseases, hereditary diseases, virtual diagnosis, case based learning, e-learning.

For citation: Putintsev A.N., Safonova M.P., Nikolsky D.A., Korolenok E.M., Kursova T.S., Gusev K.Ja. Virtual diagnosis of a combined pathology of the thyroid gland in a child with prolonged febrility. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(4): 116–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-116-121

© Коллектив авторов, 2024

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

Сафонова Манушак Петровна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9779-9899

Никольский Дмитрий Анатольевич — вед. инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика

Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7352-7338

Короленок Елизавета Михайловна — лаборант-исследователь Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9286-7805

Курсова Татьяна Сергеевна — лаборант-исследователь Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-2059-8121

Гусев Кирилл Яковлевич — инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9219-4313, 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В настоящее время для обучения студентов медицинских образовательных учреждений активно применяется кейс-метод [1]. Медицинские кейсы являются интерактивным средством анализа конкретной клинической ситуации, проведения дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения пациента в дистанционном формате. Интерактивные клинические случаи представлены в виде веб-приложений на медицинских порталах, а также на сайтах некоторых образовательных учреждений и медицинских журналов [2–5]. Использование мультимедийных технологий помогает обучающимся визуализировать клинические проявления редкого заболевания, достичь лучшего понимания сложного патогенеза, что важно при дифференциальной диагностике. На каждом шаге виртуальной диагностики представлена возможность выбрать то или иное действие — назначить обследование, «направить» пациента на консультацию к специалисту, предложить диагностическую гипотезу. Виртуальная диагностика позволяет оценить действия пользователя, пошагово отображая верные и неверные ответы. В результате прохождения кейса вычисляется и выводится на экран интегральная оценка — сумма баллов за правильные ответы. В виде интерактивного кейса представлен клинический случай сочетанной патологии щитовидной железы у подростка с длительным фебрилитетом.

Термин «лихорадка неясного генеза» в практике педиатра встречается достаточно часто. Подобные пациенты представляют для врача немалые клинические задачи. Спектр проблем, лежащих в основе лихорадки неясного генеза, достаточно широк и включает различные патологии инфекционной природы, злокачественные опухоли, системные болезни, а также другие разнообразные заболевания. В представленном кейсе рассмотрены алгоритмы дифференциально-диагностического поиска на примере пациента с сочетанной эндокринопатией.

Заболевания щитовидной железы широко распространены в мире и находятся на втором месте в структуре эндокринной патологии. Одно из наиболее часто встречаемых — врожденный гипотиреоз. В основе этиологии этой патологии, как правило, лежит морфофункциональная незрелость щитовидной железы (первичный гипотиреоз), реже — гипоталамо-гипофизарной системы (вторичный гипотиреоз) [6].

В ходе тщательного диагностического поиска у подростка с врожденным гипотиреозом, диффузным зобом диагностированы узловое новообразование, морфологически фолликулярная неоплазия, представляющая собой гетерогенную патологию щитовидной железы как с позиции морфологии, так и в плане клинического течения. Цель данной работы — продемонстрировать возможность применения виртуальной диагностики для обучения дифференциальной диагностике в случае сочетанной

патологии щитовидной железы у ребенка с длительным фебрилитетом.

Клинический случай. Нами наблюдалась девочка 13 лет с жалобами на длительный фебрилитет, эмоциональную лабильность, утомляемость, головные боли, избыточную прибавку массы тела. По месту жительства неоднократно обследована с диагнозом «лихорадка неясного генеза». Семья девочки постоянно проживает на территории региона с уровнем загрязнения почвы по ^{137}Cs 1665 кБк/км². На первом месяце жизни установлен диагноз — врожденный гипотиреоз, тяжелое течение. Получала заместительную терапию: левотироксин в дозе 15 мкг/кг/сут.

С 13 лет предъявляет жалобы на немотивированные подъемы температуры тела до фебрильной, начавшиеся после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. Колебания температуры (от 37,2 до 39,3 °C) сопровождаются слабостью, тошнотой, головокружением. Применение жаропонижающих неэффективно. Пациентка получила несколько курсов антибиотиков: цефотаксим, азитромицин.

Объективно: физическое развитие высокое, дисгармоничное за счет избытка массы: 68 кг (SDS = +1,5). Индекс массы тела 25. Рост 166 см (SDS = +0,9). Щитовидная железа расположена типично, при пальпации диффузно увеличена, I степени. Шейные лимфатические узлы не изменены. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розовой окраски, чистые. Зев спокоен. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены.

По данным ультразвукового исследования щитовидной железы по передней поверхности правой доли, на уровне нижней трети обнаружено образование овальной формы, изоэхогенное с гипоехогенным ободком, с ровным четким контуром, размерами 0,77×0,38×0,62 см, неоднородное по эхоструктуре за счет мелких гиперэхогенных участков, при цветовом доплеровском картировании определялся перинодулярный кровоток. В нижней трети левой доли визуализировалось гипоехогенное образование овальной формы с ровным четким контуром, размерами 1,4×0,8×1,2 см, неоднородное по эхоструктуре, с крупным анэхогенным участком 0,6×0,3 см и мелкими гиперэхогенными участками. При цветовом доплеровском картировании определялся интра- и перинодулярный кровоток. Таким образом, выявлены узлы в обеих долях щитовидной железы и невыраженные диффузные изменения щитовидной железы.

Ребенок консультирован эндокринологом с диагнозом «врожденный гипотиреоз. Нетоксический многоузловой зоб». Возникла необходимость проведения дополнительного исследования — тонкоигльной аспирационной биопсии с целью уточнения генеза узловых образований. По данным обследования у девочки с врожденным гипотиреозом и неадек-

ватной медикаментозной компенсацией обнаружена фолликулярная неоплазия. Рекомендовано оперативное лечение — тиреоидэктомия в условиях специализированного отделения.

В учебных целях был разработан сценарий виртуальной диагностики, содержащий последовательность этапов, на каждом из которых необходимо проанализировать полученную информацию о пациенте и принять решение: определить план дальнейшего обследования, «направить» пациента на консультации к специалистам, сформировав при этом диагностические гипотезы. В процессе разработки интерактивного клинического случая были использованы результаты обследования ребенка, взятые из истории болезни, сделаны фотографии клинических проявлений, сняты видеозаписи консультаций специалистов на различных этапах наблюдения за пациентом. Было получено информированное добровольное согласие родителей на использование фото и видео данного ребенка в учебных целях. Кроме того, был разработан обучающий блок по различным аспектам заболеваний щитовидной железы. Для программной реализации данного клинического случая было разработано веб-приложение, которое представляет собой интерактивную обучающую программу, позволяющую провести виртуальную диагностику в режиме дистанционного доступа. Интерактивный клинический случай опубликован, доступен для свободного просмотра и содержит видео-, текстовую и графическую информацию, анимацию, тестовые задания, а также оценку действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики [7].

На первом этапе лечащий врач в формате видеосообщения представляет сведения о пациенте, обращая внимание на жалобы и данные анамнеза. В интерактивном режиме обучающийся знакомится с данными осмотра пациента. Необходимо проанализировать полученную к данному моменту информацию о пациенте и определить план дальнейшего обследования. После ознакомления с результатами клинико-лабораторных исследований, в том числе с показателями тиреоидного профиля, обучающемуся предлагается сформулировать диагностическую гипотезу (рис. 1).

Для проверки знаний о том, как по тиреоидному профилю можно оценить качество работы щитовидной железы и провести диагностику для выявления гипотиреоза и тиреотоксикоза, обучающемуся предлагается задание: при помощи мыши расставить панели из перечня в правильном порядке на схеме (рис. 2). После ознакомления с заключением ультразвукового исследования щитовидной железы предлагается определить дальнейшее действие по уточнению диагноза, в частности необходимо ли проведение тонкоигольной аспирационной биопсии и каковы показания к ее проведению (рис. 3). Для исключения патологии ЦНС обучающемуся предлагается назначить дополнительные исследования и по их результатам определить, к каким специалистам направить пациента для консультации.

Таким образом, проведенный последовательный диагностический поиск позволил исключить инфекционно-воспалительный генез лихорадки и выявить причину нарушения терморегуляции — дисрегуля-

Вопрос 6

Какие выводы можно сделать по данным тиреоидного профиля?

<input checked="" type="checkbox"/> Первичный гипертиреоз	правильный ответ <input checked="" type="checkbox"/> Вы ответили правильно	?
<input type="checkbox"/> Гипотиреоз	правильный ответ <input type="checkbox"/> Вы ответили правильно	?
Гормональный профиль пациента не соответствует гипотиреозу		
<input checked="" type="checkbox"/> Необходима коррекция заместительной терапии	правильный ответ <input checked="" type="checkbox"/> Вы ответили правильно	?
<input type="checkbox"/> Нет показаний для коррекции заместительной терапии	правильный ответ <input type="checkbox"/> Вы ответили правильно	?

Снижение уровня ТТГ наблюдается при следующих заболеваниях щитовидной железы: первичный гипертиреоз (диффузный токсический зоб, токсический многоузловой зоб, токсическая аденома, автономно функционирующие тиреоидные узлы), субклинический гипертиреоз и др.

НАЗАД ВПЕРЕД

Рис. 1. Ответ на вопрос с пояснениями.

Fig. 1. Answer to the question with explanations.

цию работы щитовидной железы. Низкая комплаентность привела к приему неадекватной заместительной терапии. Более того, в ходе диагностики были обнаружены новообразования в щитовидной железе, что потребовало дополнительного исследования и консультации онколога.

Чтобы получить более глубокое представление о заболеваниях щитовидной железы, в интерактивной программе предусмотрен обучающий модуль,

в котором в полной мере использованы мультимедийные компоненты: видео, звук, анимация (рис. 4). Наличие анимационных роликов помогает наглядно показать обучающимся сложные для восприятия явления, при этом достигается большая эффективность усвоения материала. Анимационный ролик иллюстрирует клинические проявления гипотиреоза у новорожденных, а также позволяет визуализировать механизм наследования заболевания.

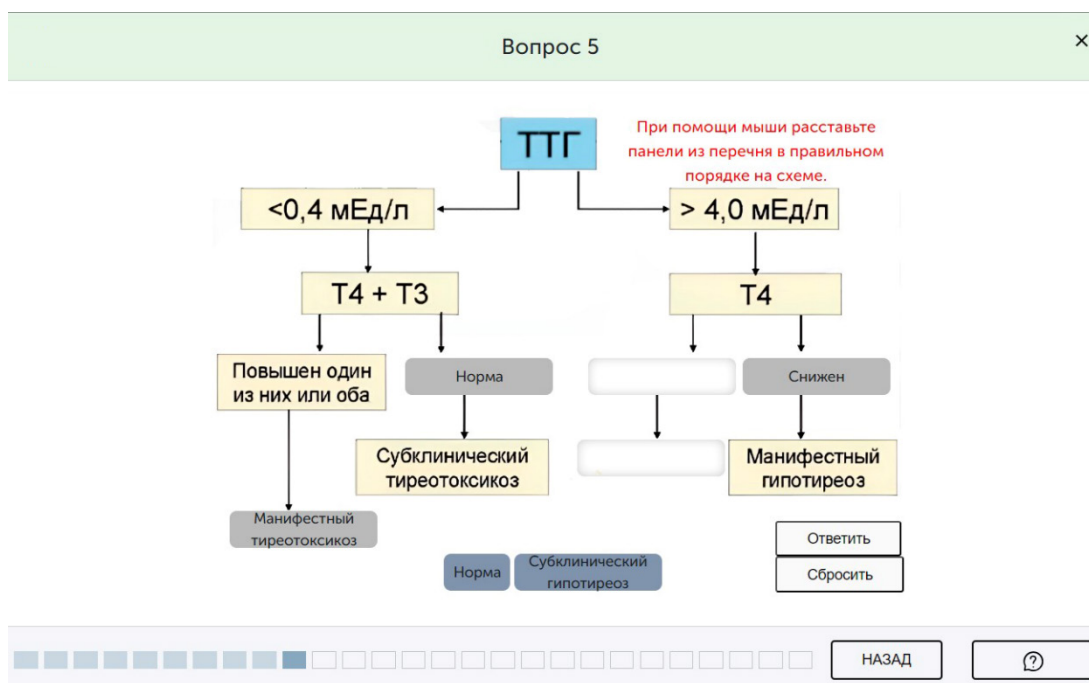


Рис. 2. Задание на интерактивное построение схемы.

Fig. 2. Task for interactive construction of the scheme.

УЗИ щитовидной железы

Щитовидная железа расположена в типичном месте, визуализация - удовлетворительно, контуры ровные, перешеек - 0,26 см, правая доля: толщина 1,6 см, ширина 1,8 см, длина 6,1 см, объем 8,4 см³, левая доля: толщина 1,3 см, ширина 1,9 см, длина 6,8 см, объем 8,1 см³, суммарный объем - 16,5 см³, эхогенность обычная, эхоструктура несколько неоднородная за счет немногочисленных мелких гипоэхогенных участков, ЦДК: кровотоков не изменен.

Описание исследования: По передней поверхности правой доли, на уровне нижней трети обнаружено **образование овальной формы**, изоэхогенное с гипоэхогенным ободком, с ровным четким контуром, размерами 0,77 x 0,38 x 0,62 см, неоднородное по эхоструктуре за счет мелких гиперэхогенных участков, при ЦДК - перинодулярный кровоток. В нижней трети левой доли - **гипоэхогенное образование овальной формы** с ровным четким контуром, размерами 1,4 x 0,8 x 1,2 см, неоднородное по эхоструктуре, с крупным анэхогенным участком 0,6 x 0,3 см. и мелкими гиперэхогенными участками. при ЦДК - интра- и перинодулярный кровоток.

Заключение: Объем - 16,5 см³. Узлы в обеих долях щитовидной железы. Невыраженные диффузные изменения щитовидной железы.

Для исключения медуллярной карциномы ЩЖ был исследован уровень кальцитонина: 1,2 (норма <6,4 пг/мл)

Есть ли необходимость проведения ТАБ (тонкоигольная аспирационная биопсия) по результатам УЗИ ЩЖ?

☒ Да верно
☐ Нет

Рис. 3. Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы.

Fig. 3. Results of ultrasound examination of the thyroid gland.

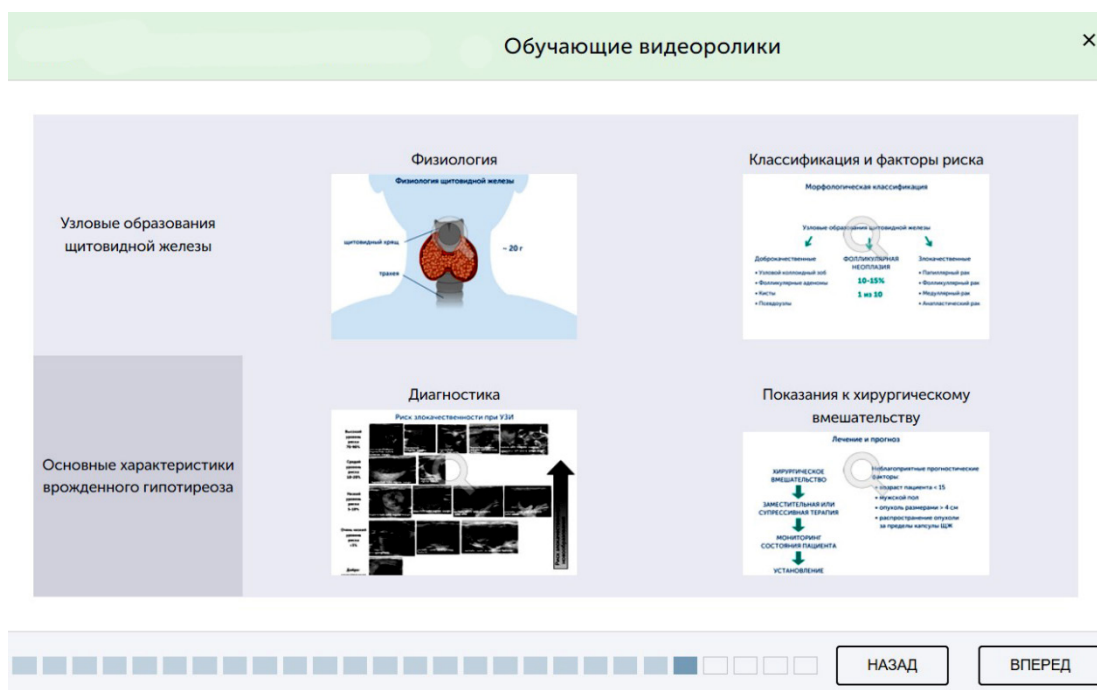


Рис. 4. Обучающий блок по заболеваниям щитовидной железы.

Fig. 4. Teaching block on thyroid diseases.

При завершении работы с интерактивным клиническим случаем на экран выводится интегральная оценка — суммарное количество рациональных действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики и правильных ответов на вопросы. По нашему мнению, целесообразно повторно проводить виртуальную диагностику интерактивного клинического случая с целью улучшения интегральной оценки. Это важно для закрепления знаний, необходимых для дифференциальной диагностики сложных клинических случаев, которые могут встретиться в практической работе врача.

Выводы

1. Виртуальная диагностика на примере клинического случая пациента с лихорадкой неясного генеза позволяет провести врача по всем этапам реальной диагностики ребенка с различными проявлениями заболевания, имитирующими сразу нескольких патологических состояний, включая гетерогенную

группу узловых образований щитовидной железы, лихорадку неясного генеза и врожденный гипотиреоз. При этом особенно важно научить начинающего врача умению правильно оценить выраженность симптомов, своевременно назначить дополнительные исследования и по их результатам определить, к каким специалистам направить пациента для консультации.

2. Интерактивный клинический случай может быть использован в процессе обучения студентов медицинских вузов, ординаторов в качестве дополнительного инструментального средства, а также для повышения квалификации педиатров, которые в своей практике могут встретиться с данной патологией. Применение кейс-метода в учебном процессе позволяет не только провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, но и оценить правильность выбора варианта его действий, объяснить, в чем ошибка при неверном решении в той или иной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Crowe S., Cresswell K., Robertson A., Huby G., Avery A., Sheikh A. The case study approach. BMC Med Res Methodol 2011; 11: 100. DOI: 10.1186/1471-2288-11-100
2. Международный медицинский портал Univadis. Онлайн обучение [Электронный ресурс]. [International medical portal Univadis. Online training (in Russ.)] <http://www.univadis.ru/e-learning/#?fl=-1> / Ссылка активна на 15.02.2024
3. Interactive cases. University of Minnesota Medical School [Электронный ресурс]. <https://med.umn.edu/dom/education/global-medicine/courses-certificates/online/interactive-cases/> / Ссылка активна на 15.02.2024.
4. Interactive Medical Case: The New England Journal of Medicine [Электронный ресурс]. <http://www.nejm.org/multimedia/interactive-medical-case/> / Ссылка активна на 15.02.2024..
5. Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Горчханова З.К., Никольский Д.А., Гусев К.Я. Виртуальная диагностика в педиатрии: интерактивный клинический случай сочетания двух наследственных заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2022; 67(5): 103–108. [Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Gorchkhanova Z.K., Nikolsky D.A., Gusev K.Ja. Virtual diagnosis in pediatrics: an interactive

clinical case of a combination of two hereditary diseases. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2022; 67(5): 103–108. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–103–108

6. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю. и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». Проблемы эндокринологии 2022; 68(2): 90–103. [Peter-

kova V.A., Bezlepkina O.B., Shiryayeva T.Yu. et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». Problemy endokrinologii 2022; 68(2): 90–103. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl12880

7. Интерактивный клинический случай. [Электронный ресурс]. [Interactive clinical case. (in Russ.)]. http://edu.pedk-lin.ru/free_case/c010/ / Ссылка активна на 20.06.2024..

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

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.

К 165-летию со дня рождения Александра Андреевича Киселя (31.08.1859 г. — 08.03.1938 г.)

Д.А. Морозов, В.В. Длин, Ю.Л. Мизерницкий, А.В. Капустин

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

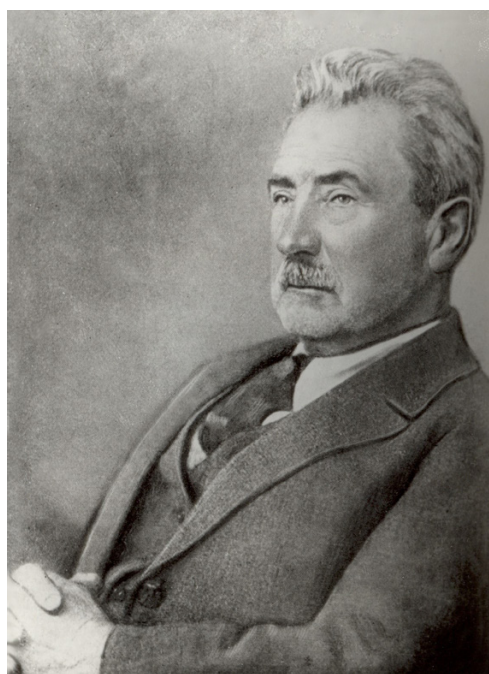
On the 165th anniversary of the birth of Alexander Andreevich Kisel (08/31/1859 — 03/08/1938)

D.A. Morozov, V.V. Dlin, Yu.L. Mizernitskiy, A.V. Kapustin

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

31 августа 2024 г. исполняется 165 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РСФСР Александра Андреевича Киселя. А.А. Кисель окончил медицинский факультет Киевского университета в 1883 г. и переехал работать в Санкт-Петербург в клинику детских болезней Военно-медицинской академии, где в 1887 г. защитил докторскую диссертацию. Затем в течение 48 лет (с 1890 г.) работал в Москве в Ольгинской детской больнице (позже там была расположена 1-я Детская туберкулезная больница), где ему ныне установлена мемориальная доска. Одновременно в 1892–1911 гг. служил доцентом Московского университета, а с 1910 г. — профессором и директором Клиники детских болезней Московских высших женских курсов (впоследствии кафедра детских болезней Второго Московского государственного университета, с 1930 г. — Второй Московский государственный медицинский институт). А.А. Кисель руководил кафедрой до 1933 г. и в течение 10 лет, с 1928 г. и до конца своих дней, был научным руководителем Центрального института охраны здоровья детей и подростков (ныне Институт Вельтищева).

Профессор А.А. Кисель вошел в историю медицины как выдающийся врач-педиатр, ученый-педагог и общественный деятель в области медицины и здравоохранения. Он придавал большое значение работе со студентами, ординаторами и аспирантами. По мнению А.А. Киселя, три главнейшие задачи должны входить в работу кафедры: обучение студентов, подготовка научных кадров и научная разработка педиатрии. «Преподавание будет неубедительно и малоинтересно, если в клинике не будет вестись оживленная научная работа. Научкой должны заниматься не только клиники. Каждый врач должен быть и научным работником. Каждый врач должен уметь наблюдать, фиксировать свои наблюдения, делать выводы из своих наблюдений». Под председательством А.А. Киселя еженедельно проводились клинические конференции с подробным разбором и обсуждением больных, о которых докладывали ординаторы. В обсуждении



А.А. Кисель — первый научный директор Института в 1928–1938 гг.

демонстрируемых больных принимали активное участие преподаватели кафедры. А.А. Киселем было опубликовано более 600 научных работ по различным заболеваниям и их профилактике у детей (туберкулез, ревматизм, рахит, микседема, бронхиальная астма, естественное вскармливание, питание детей старше года, физическое воспитание, режим жизни ребенка, санаторно-курортное лечение детей).

А.А. Кисель обосновал и провозгласил преимущества профилактического направления в педиатрии через патронаж детей и детские консультации. Он придавал большое значение лечению детей в санаториях и много сделал для создания в стране детской санаторно-курортной службы и лесных школ. Разработанные им критерии диагностики ревматизма (критерии Киселя–Джонса) актуальны и в настоящее время. По словам А.А. Колтыпина, одного из бли-



А.А. Кисель — студент Киевского университета (1882).



А.А. Кисель — приват-доцент Московского университета вскоре после приезда из Петербурга (1891).

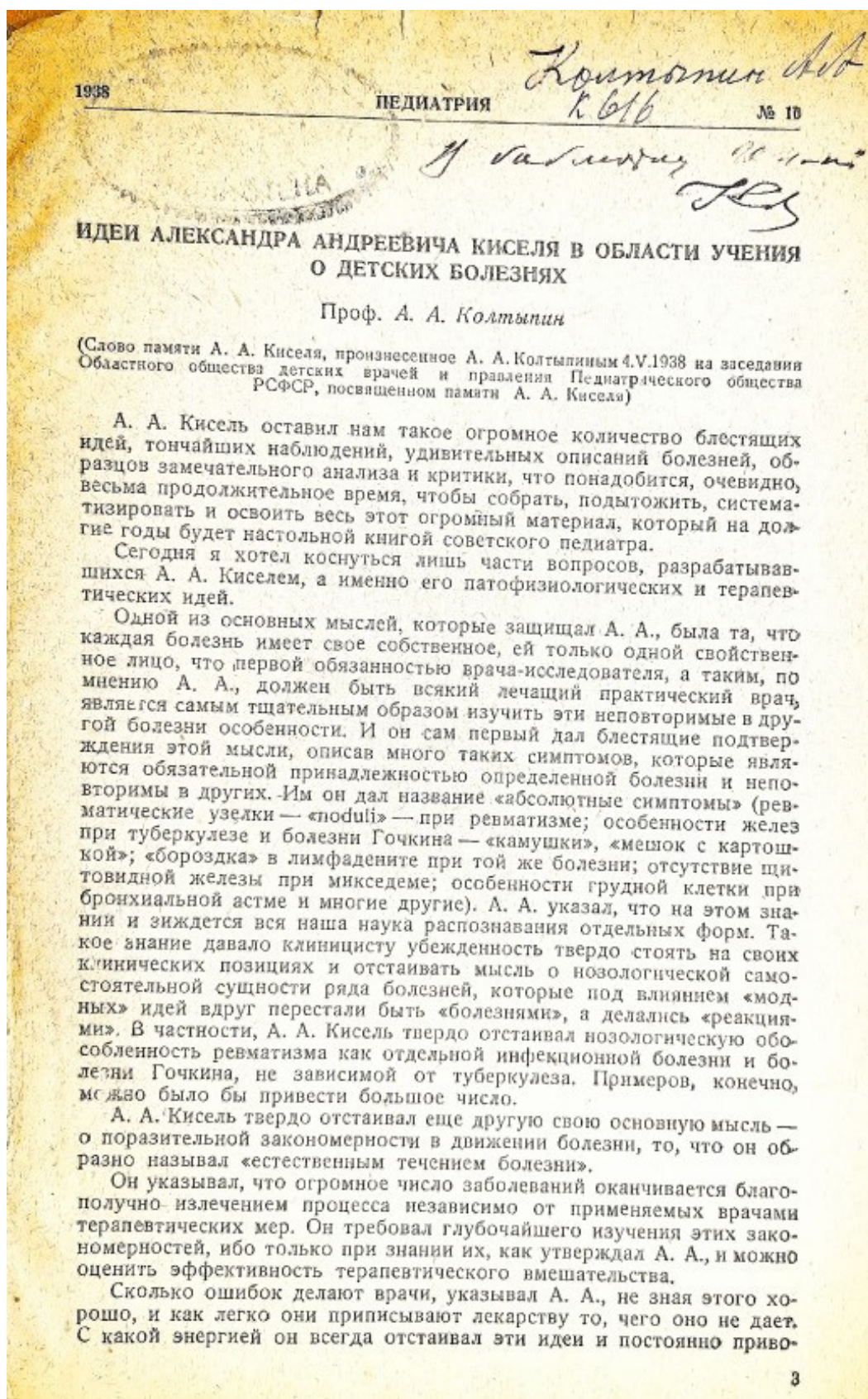
жайших учеников А.А. Киселя, «А.А. Кисель оставил нам такое огромное количество блестящих идей, тончайших наблюдений, удивительных описаний болезни, образцов замечательного анализа и критики, что понадобится, очевидно, весьма продолжительное время, чтобы собрать, подытожить, систематизировать и освоить весь этот огромный материал, который на долгие годы будет настольной книгой педиатра». В своей научной и практической деятельности А.А. Кисель придавал решающее значение профилактике заболеваний. Был активным поборником оздоровления бытовых условий детей, создания для них правильного режима, питания и т.д.

Корифей отечественной педиатрии, он широко пропагандировал использование физических факторов, физиотерапии. Профессор А.А. Кисель «вел упорную работу за широчайшее использование естественных физиотерапевтических благ... — солнца, света, чистого внешнего воздуха. Он приводил этому постоянные доказательства, демонстрируя многочисленные примеры из Ольгинской детской больницы, которую первый давно и раньше всех превратил в больницу-санаторий». Так написал в память о своем учителе и друге проф. А.А. Колтыпин в статье «Идеи Александра Андреевича Киселя в области учения о детских болезнях» в журнале «Педиатрия» (1938). Поразительно, насколько мудрым и точным было это высказывание. Известный детский врач называл физиотерапевтическую процедуру отнюдь не услугой и даже не медицинской помощью для больного ребенка и ратовал за широчайшее использование этого блага. Выздоровление детей после лечебницы предполагалось продолжить

в школе-санатории, которая имела в структуре его института. По сути, это был прототип современных реабилитационных программ. Проф. А.А. Колтыпин отмечал: «А.А. (Кисель) был горячий защитник "местных курортов", указывая на то, что нет разницы в течении процесса на юге, в горах или в нашей полосе и даже на севере — мысль, имеющая большое практическое значение, ибо реализация ее позволяет развернуть широкую работу по укреплению здоровья детей, не увозя их далеко».

Организатор ряда съездов и конференций по педиатрии, А.А. Кисель был бессменным председателем Московского общества детских врачей, заместителем председателя Всесоюзного комитета по борьбе с ревматизмом. Под руководством А.А. Киселя выросла огромная научная школа, получили клиническую и научную подготовку многие известные ученые педиатры и детские фтизиатры: А.А. Колтыпин, С.И. Федынский, Н.И. Ланговой, В.Д. Маркузон, М.П. Пахитонова, М.М. Бубнова, З.А. Лебедева, Н.И. Савватинская и др.

Заслуги профессора А.А. Киселя трудно переоценить. С 2005 г. ежегодно вручается премия А.А. Киселя наиболее выдающимся ученым-педиатрам, внесшим весомый вклад в развитие педиатрической науки. А с 2023 г. учреждена премия имени проф. А.А. Киселя «Детский врач-наставник» и уже названы первые лауреаты в области педиатрии и детской хирургии. Ими стали ветераны с врачебным стажем более полувека: заведующий операционным отделением Брянской областной детской больницы Владимир Анатольевич Асташкин и заведующая отделом радиационной экопатоло-



Идеи Александра Андреевича Киселя в области учения о детских болезнях.

Проф. Колтыпин А.А. (Слово памяти А.А. Киселя, произнесенное А.А. Колтыпиным 4 мая 1938 г. на заседании Областного общества детских врачей и правления Педиатрического общества РСФСР, посвященном памяти А.А. Киселя). Опубликовано в журнале «Педиатрия» 1938, № 10, стр. 3–7.

гии детского возраста Института Вельтищева доктор медицинских наук, профессор Лариса Степановна Балева. Как первый научный руководитель института А.А. Кисель задал мощный творческий импульс в детском здравоохранении на многие годы вперед. Поэтому в год наставничества и в преддверии 100-летия Института Вельтищева будет уместно упомянуть о выдающихся наставниках и педагогах в истории отечественной детской медицины, работавших в обозримом времени в стенах данного института. Это профессора А.А. Ананенко, Н.А. Белоконов, Г.М. Дементьева, Н.В. Догель (ветеран ВОВ), М.С. Игнатова, Н.Н. Розина, О.Н. Мизерницкая (ветеран ВОВ), К.А. Сотникова (ветеран ВОВ), Ю.И. Барашнев, В.П. Ветров, С.Ю. Каганов (ветеран ВОВ), А.И. Клембовский, М.Б. Кубергер, П.В. Новиков, Д.В. Стефани, А.Д. Царегородцев, Г.М. Чистяков, Ю.А. Якунин (ветеран ВОВ). Это выдающиеся детские хирурги, профессора: В.М. Державин (вече-

ран ВОВ), Е.Л. Вишневский, С.И. Воздвиженский, К.П. Кирдан (ветеран ВОВ), В.М. Сергеев, С.Д. Терновский. И, конечно, академик РАМН, профессор Ю.Е. Вельтищев.

Похоронен А.А. Кисель на Новодевичьем кладбище. Накануне традиционного ежегодного Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» в последний день лета 31 августа с.г. в день рождения Александра Андреевича сотрудники Института Вельтищева собираются почтить память и возложить цветы к мемориальной доске А.А. Киселя, установленной на доме в Орлово-Давыдовском переулке Москвы, где жил и работал этот выдающийся врач, недалеко от территории бывшей Ольгинской детской больницы.

Именем А.А. Киселя названо молодежное научное медицинское общество в Институте Вельтищева, а на его территории планируется установить памятник этому талантливому врачу и незаурядному человеку.

Поступила: 04.06.24

Received on: 2024.06.04

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Центральный исторический архив Москвы (ЦИАМ). Ф. 459. Оп. 5. Д. 6392. Л. 3–12.
 2. Центральный архив города Москвы (ЦАГМ). Ф. 714. Оп. 2. Д. 1. Л. 244; Д. 115. Л. 34; Д. 462. Л. 14.
 3. Обзор преподавания на Медицинском отделении московских высших женских курсов в 1914–1915 г. М., 1914: 17 с.
 4. Сперанский Г.Н. Московские педиатрические школы. (Исторический очерк). М., 1949.
 5. Конюс Э.М. А.А. Кисель и его школа. М.: Минздрав СССР, 1949. 346 с.
 6. Студеникин М.Я., Ефимова А.А., Таточенко В.К. Пути развития педиатрии. Итоги и перспективы научных исследований. М.: Медицина, 1974, 281 с.
 7. Российский государственный медицинский университет — 100 лет во имя жизни. М.: РГМУ, 2006; 83.
 8. Кисель Александр Андреевич. В кн.: Этапы большого пути (1927–2012). М.: Прессарт, 2012; 399–400.
 9. Мизерницкий Ю.Л. Лечить не болезнь, а больного (Страницы истории. — А.А. Кисель). Советский медик. 1988. 22 марта; С. 2.
 10. Колтыпин А.А. Идеи Александра Андреевича Киселя в области учения о детских болезнях. Педиатрия 1938; 10: 3–7.
- Отдельные труды:
- Кисель А.А. О частоте английской болезни в г. Москве среди детей в возрасте до 3 лет. М., 1897; 14 с.
 - Кисель А.А. Проблема предупреждения туберкулеза. М.: Типография А. Петцмана, 1917; 8 с.
 - Кисель А.А. Очерки современного состояния русских курортов (Черноморское побережье Кавказа): Путеводитель. М.: Типография А.И. Мамонтова, 1913, 82 с.
 - Труды заслуженного деятеля науки профессора А.А. Киселя в 2-х тт. Т. 1. Ревматизм у детей. Т. 2. Туберкулез у детей (вып. 2). М.—Л., 1940–1944.

"Эволюция хемоденервации в педиатрической практике"

17 октября 2024

9:00 МСК

Гибридный
формат



Регистрация на сайте
www.npcsmc.ru

УРОЛОГИЯ

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ

СТОМАТОЛОГИЯ

Ботулинотерапия позволяет увеличить емкость мочевого пузыря, предотвратить пиелонефрит, восстановить самостоятельное мочеиспускание

Ботулинотерапия экстраокулярных мышц при нарушениях глазодвигательной системы высокоэффективная диагностическая и лечебная методика

Ботулинотерапия, высокоэффективный, безопасный метод, признан «золотым стандартом» терапии при спастических нарушениях мышц и пр.

Ботулинотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии малоинвазивный метод лечения различных нозологических форм

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно - Ясенецкого
Департамента здравоохранения города Москвы»
Москва, ул.Авиаторов, 38

XXI Российский конгресс с международным участием



«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»

21-22
ноября 2024

- Место проведения:
Конгресс-центр Korston
(г. Казань, ул. Н. Ершова, д. 1А)



pediatria-kzn.ru