



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 69

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2024

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

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

Научный редактор

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

Харламов Л.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

Сухарева Г.Э., д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия

Узунова А.Н., д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия

Чепурная М.М., д.м.н., проф., г. Ростов, Россия

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)

6.2024

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 S., 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, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voynova V.Y., MD, PhD, Moscow, Russia
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
Kobrinetsky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kuchero V.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 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
Zabolotskiy 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., Copenhagen, Denmark
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurmay 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

Кольцова И.В., Кистенева Л.Б.
Современные проблемы профилактики ветряной оспы и опоясывающего герпеса у беременных

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Харитонов Л.А., Григорьев К.И.
Современные знания о фетальном и материнском микрохимеризме

Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г.
Саркопения у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Нагиева С.Э., Семенова Н.А., Моргуль А.Р.,
Маркова Ж.Г., Янова Т.И., Воробьев Н.А.,
Грознова О.С., Воронцова М.В., Бодунова Н.А.
Клиническая и генетическая гетерогенность *SATB2*-
ассоциированного синдрома

Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А.,
Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Школьников М.А.,
Воинова В.Ю.
Клинико-генетические характеристики российской
когорты детей с синдромом Марфана

Образцов И.В., Коптева А.А., Образцова А.А.,
Черникова Е.В., Воронина О.В., Давыдова Н.В.,
Федорова Л.А., Жиркова Ю.В., Корсунский А.А.,
Афуков И.И.
Экспрессия рецептора FcγIII и гранулярность нейтро-
филов как биомаркеры прогноза инфекционных ос-
ложнений у новорожденных

Барычева Л.Ю., Бачиева Л.И., Козьмова Н.А.,
Хачирова Л.С., Кузнецова В.В.
Профили TREC и KREC у пациентов с врожденными
дефектами иммунитета

Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А.,
Кубышкина А.В., Антакова Л.Н.
Динамика уровня белка плотных контактов энтероци-
тов Claudin-2 у детей первых месяцев жизни

Ибрагимов Ю.Н., Вахлова И.В., Криволапова И.М.
Влияние пассивной иммунопрофилактики респираторно-
синцитиальной вирусной инфекции на частоту
и тяжесть течения острых респираторных заболеваний
и уровень протеолитических ферментов у детей 1–3 лет

Еремеева А.В., Длин В.В.
Дифференцированный подход к назначению проти-
ворецидивной терапии на основании оценки уровня
липокалина-2

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Сафонова М.П., Зайкова Н.М., Серебрякова О.А.,
Потрохова Е.А., Балева Л.С.
Орофациодигитальный синдром I типа у ребенка 12 лет

Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Санеева Г.А.,
Андреева Е.И., Стременкова И.А., Аракелян Р.И.,
Гаспарян И.К.
Клинический случай папиллярного рака щитовидной
железы, ассоциированный с дефектом гена *PTEN*

EDITORIAL

5 Koltsova I.V., Kisteneva L.B.
Current issues in the prevention of chickenpox and herpes
zoster in pregnant women

LITERATURE REVIEWS

12 Kharitonova L.A., Grigoryev K.I.
Current knowledge about fetal and maternal microchime-
rism

21 Matveeva M.V., Samoilova Yu.G.
Sarcopenia in children

ORIGINAL ARTICLES

27 Nagieva S.E., Semenova N.A., Morgul A.R.,
Markova Zh.G., Yanova T.I., Vorobyov N.A.,
Groznova O.S., Vorontsova M.V., Bodunova N.A.
Clinical and genetic heterogeneity of *SATB2*-associated syn-
drome

34 Gritsevskaia D.Yu., Putintsev A.N., Nikolskij D.A.,
Semiachkina A.N., Nikolaeva E.A., Shkolnikova M.A.,
Voinova V.Yu.
Clinical and genetic features of the Russian cohort of chil-
dren with Marfan syndrome

43 Obratsov I.V., Kopteva A.A., Obratsova A.A.,
Chernikova E.V., Voronina O.V., Davydova N.V.,
Fedorova L.A., Zhirkova Yu.V., Korsunskiy A.A.,
Afukov I.I.
FcγIII receptor expression and neutrophil granularity as prog-
nostic biomarkers for infectious complications in newborns

51 Barycheva L.Yu., Bachieva L.I., Kozmova N.A.,
Khachirova L.S., Kuznetsova V.V.
TREC and KREC profiles in patients with inborn errors
of immunity

59 Bavykina I.A., Berdnikov A.A., Zvyagin A.A.,
Kubysheva A.V., Antakova L.N.
Dynamics of Claudin-2 tight junction protein levels in en-
terocytes of infants during the first months of life

66 Ibragimova Yu.N., Vakhlova I.V., Krivolapova I.M.
The impact of passive immunoprophylaxis against respira-
tory syncytial virus infection on the frequency and severity
of acute respiratory diseases and proteolytic enzyme levels
in children aged 1–3 years

73 Eremeeva A.V., Dlin V.V.
A differentiated approach to prescribing anti-relapse therapy
based on assessment of lipocalin-2 levels

CLINICAL CASES

79 Safonova M.P., Zaykova N.M., Serebryakova O.A.,
Potrokhova E.A., Baleva L.S.
Orofaciodigital syndrome type I in a twelve-year-old child

85 Atanesyan R.A., Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Saneeva G.A.,
Andreeva E.I., Stremenkova I.A., Arakelyan R.I.,
Gasparyan I.K.
A clinical case of papillary thyroid cancer associated with
a *PTEN* gene defect

Николаева Е.А., Дживанширян Г.В., Комарова О.Н.,
Боченков С.В., Никольская А.Ю., Токарева Д.Ю.,
Воинова В.Ю.
Синдром нарушения развития и лицевой дисморфии,
обусловленный мутацией в гене *MORC2*

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г.
Клинические фенотипы гипофосфатазии вследствие му-
таций гена *ALPL*, эффективность заместительной фер-
ментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей

Щапов Н.Ф., Кешишян Е.С., Телятников Н.А.,
Буллик П.В., Епишов В.А., Дегтярев А.С., Куликов Д.В.
Мочекаменная болезнь у детей раннего возраста: так-
тика лечения на примере клинического наблюдения

Авторский алфавитный указатель статей, опублико-
ванных в 2024 г.

91 Nikolaeva E.A., Dzhivanshiryar G.V., Komarova O.N.,
Bochenkov S.V., Nikolskaya A.Yu., Tokareva D.Yu.,
Voinova V.Yu.
Developmental disorder and facial dysmorphia syndrome
caused by a mutation in the *MORC2* gene

FOR THE PRACTITIONER

97 Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G.
Clinical phenotypes of hypophosphatasia due to *ALPL* gene
mutations and the effectiveness of enzyme replacement ther-
apy with Asphotase alpha in children

107 Shchapov N.F., Keshishian E.S., Telyatnikov N.A.,
Bullikh P.V., Epishov V.A., Degtyarev A.S., Kulikov D.V.
Urolithiasis in early childhood: treatment approach illus-
trated by a case report

112 Alphabetical author Index Of Papers Published in 2024

С новыми 2025 годом!

Современные проблемы профилактики ветряной оспы и опоясывающего герпеса у беременных

И.В. Кольцова, Л.Б. Кистенева

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Current issues in the prevention of chickenpox and herpes zoster in pregnant women

I.V. Koltsova, L.B. Kisteneva

Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Ветряная оспа во время беременности может приводить к развитию угрожающих жизни осложнений у будущей матери, а также различных форм внутриутробной инфекции. Рост заболеваемости ветряной оспой в Российской Федерации, низкие объемы иммунизации, отсутствие прегравидарного скрининга на наличие антител к вирусу герпеса человека 3-го типа, возможность вакцинации только на этапе подготовки к беременности приводят к вовлечению в эпидемиологический процесс беременных женщин. Определенный вклад в сложившуюся ситуацию вносит низкая информированность населения о возможности иммунопрофилактики ветряной оспы, а также отсутствие у медицинских работников настороженности в отношении потенциальной угрозы ветряной оспы для беременных. В основе решения этой проблемы лежит активная тактика профилактики ветряной оспы с целью создания безопасного для беременной окружения и разработка единых стандартов постэкспозиционной профилактики ветряной оспы у беременных.

Ключевые слова: новорожденные, ветряная оспа, беременность, профилактика, вакцинация, ацикловир.

Для цитирования: Кольцова И.В., Кистенева Л.Б. Современные проблемы профилактики ветряной оспы и опоясывающего герпеса у беременных. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 5–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-5-11

Chickenpox during pregnancy can lead to life-threatening complications for the mother and various forms of intrauterine infection. The rising incidence of varicella in the Russian Federation, low rates of immunization, lack of pre-pregnancy screening for antibodies to human herpesvirus type 3, and the availability of vaccination only at the pregravid stage contribute to the epidemiological involvement of pregnant women. Low public awareness about the possibility of varicella immunoprophylaxis, along with insufficient caution among healthcare professionals regarding the potential risks of chickenpox during pregnancy, also exacerbate this issue. The solution to this problem is based on an active approach to chickenpox prevention to create a safe environment for pregnant women and to develop unified standards for post-exposure prophylaxis of chickenpox in pregnancy.

Key words: newborn, chickenpox, pregnancy, prevention, vaccination, acyclovir.

For citation: Koltsova I.V., Kisteneva L.B. The current problems of prevention of chickenpox and herpes zoster in pregnant women. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(6): 5–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-5-11

Ветряная оспа на протяжении десятилетий остается одной из самых распространенных вирусных инфекций на территории Российской Федерации. Случаи ветряной оспы регистрируются на территории всех субъектов Федерации. Рост заболеваемости ветряной оспой наблюдается среди всех возрастных групп, в то время как вакцинопрофилактикой охвачено преимущественно детское население.

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году»

по сравнению с 2022 г. в 2023 г. зафиксировано на 17% больше случаев ветряной оспы среди детей и на 22% больше случаев среди взрослых. Всего в стране в 2023 г. диагностировано более 758 тыс. случаев ветряной оспы. Кроме того, данная инфекция стабильно занимает второе место по величине экономического ущерба среди инфекционных заболеваний за период 2018–2023 гг. [1].

Возбудителем ветряной оспы служит вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3) — ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*, роду *Varicellovirus*. Это один из наиболее генетически стабильных вирусов герпеса человека, размер его частиц колеблется от 80 до 120 нм. ВГЧ-3 неустойчив во внешней среде и чувствителен к ультрафиолетовому облучению, однако длительно сохраняется при низких температурах. Являясь нейротропным, после первичного инфицирования ВГЧ-3 латентно персистирует в сенсорных нейронах и служит этиологическим агентом не только ветряной оспы, но и опоясывающего лишая.

© Кольцова И.В., Кистенева Л.Б., 2024

Адрес для корреспонденции: Кольцова Ирина Валерьевна — науч. сотр. лаборатории хронических вирусных инфекций Института вирусологии им. Д.И. Иванковского подразделения Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0003-2339-2804

Кистенева Лидия Борисовна — д.м.н., зав. лабораторией хронических вирусных инфекций Института вирусологии им. Д.И. Иванковского подразделения Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0001-7336-409X
123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Ввиду роста заболеваемости и экономических затрат проблема иммунопрофилактики ветряной оспы представляет одну из наиболее актуальных в российском здравоохранении. Отсутствие доступной отечественной вакцины ведет к сдерживанию объемов иммунизации на уровне субъектов Российской Федерации и отсутствию значимого влияния на эпидемиологическую ситуацию в целом [2]. Высокая заболеваемость среди детей дошкольного возраста, отсутствие скрининга на наличие антител к ВГЧ-3 на этапе подготовки к беременности (прегравидарной подготовки), а также скрининга медицинских работников создает благоприятные условия для активного участия в эпидемическом процессе в том числе беременных женщин. Вакцинопрофилактика ветряной оспы среди беременных невозможна ввиду наличия на рынке только живой аттенуированной вакцины от вируса *Varicella zoster*, применение которой допускается только на этапе прегравидарной подготовки.

Персистенция ВГЧ-3 в популяции приводит к риску развития опоясывающего лишая, в том числе во время беременности. Стоит отметить, что фактором риска развития опоясывающего лишая служит женский пол, в то время как беременность не выделяется как отдельный фактор риска и не влияет на тяжесть течения заболевания [3].

Первичная инфекция ВГЧ-3 обычно возникает в детстве и чаще протекает в легкой форме. В то же время ветряная оспа может вызывать ряд тяжелых, в том числе угрожающих жизни осложнений, таких как пневмония, мозжечковая атаксия, энцефалит, менингит, бактериальная суперинфекция, синдром Гийена—Барре. Опоясывающий лишай также чаще протекает доброкачественно, но может приводить к развитию менингоэнцефалита, постгерпетической невралгии, периферических параличей (синдром Ханта, синдром Белла) и офтальмогерпеса. Всемирная организация здравоохранения относит беременных женщин в группу высокого риска возникновения более тяжелого течения инфекционного заболевания и развития осложнений после первичного инфицирования ВГЧ-3 [4]. Наиболее частым осложнением ветряной оспы у беременных является пневмония, частота развития которой составляет почти 5,2%, по данным J.N. Hargreaves и соавт. (2002) [5]. Гипоксия матери, в свою очередь, приводит к внутриутробному страданию плода.

Другим аспектом угрозы для нормального созревания плода будет риск внутриутробного инфицирования. Заражение плода во время первичной инфекции, вызванной ВГЧ-3, у беременной может происходить как трансплацентарным, так и восходящим путями. Принято считать, что возникновение внутриутробной инфекции при ветряной оспе происходит преимущественно трансплацентарным путем. В зависимости от сроков инфицирования плода

выделяют три формы внутриутробной инфекции, ассоциированной с ВГЧ-3: синдром врожденной ветряной оспы; неонатальная (врожденная) ветряная оспа; опоясывающий лишай у детей младшего детского возраста.

Синдром врожденной ветряной оспы включает ряд врожденных аномалий у плода при инфицировании матери в первые два триместра беременности. Он может включать рубцевание кожи по ходу дерматомов, дефекты органа зрения (микрофтальм, хориоретинит или катаракта), гипоплазию конечностей, аномалии нервной системы (микроцефалия, корковая атрофия, умственная отсталость или дисфункция сфинктеров кишечника и мочевого пузыря), задержку внутриутробного развития [6]. Синдром врожденной ветряной оспы развивается при инфицировании плода до 20-й недели беременности, редко — до 28-й недели [7]. Важно понимать, что указанный синдром — следствие не первичного инфицирования ВГЧ-3, а реактивации вируса внутриутробно, что связано с незрелостью клеточного иммунитета плода. При этом поражения кожи и конечностей плода соответствуют поражению дерматома при опоясывающем герпесе [6].

Неонатальная (врожденная) ветряная оспа у новорожденного возникает при трансплацентарной передаче вируса от матери плоду (рис. 1). Инкубационный период данной формы инфекции составляет в среднем 10–12 дней (минимум 4 дня) от начала заболевания беременной [8]. Клиническая картина неонатальной ветряной оспы варьирует от легких типичных до генерализованных форм с развитием полиорганной недостаточности и летального исхода. Описаны у новорожденных осложненные формы, характеризующиеся геморрагическими высыпаниями, поражением ЦНС, респираторными проявлениями [9]. Тяжесть процесса коррелирует со сроком болезни матери: инфекция тяжелее протекает у новорожденных, чьи матери заболели ветряной оспой в период от 5 дней до 48 ч после родов, так как в этом случае не успевает произойти передача материнских антител к ВГЧ-3, выработка которых происходит примерно на 5–6-й день болезни.

От врожденной ветряной оспы следует отличать *постнатальную (приобретенную) ветряную оспу* у новорожденного, которая развивается при непосредственном контакте с высыпаниями матери, инкубационный период составляет 10–21 день. Как правило, неонатальная ветряная оспа протекает тяжелее, чем постнатальная, так как вирус попадает в организм ребенка гематогенным путем, без преодоления эпителиального барьера верхних дыхательных путей.

Ветряная оспа у матери может приводить к бессимптомной сероконверсии у плода и рождению клинически здорового новорожденного. В дальнейшем у этих детей возможно развитие опоясывающего

лишая в младенческом и раннем детском возрасте из-за реактивации вируса (рис. 2). При этой форме инфекции требуется осторожность участковых педиатров и семейных врачей, так как риск развития опоясывающего герпеса в возрасте до 3 лет жизни также существует у 15% детей с синдромом врожденной ветряной оспы [6]. Внимательное изучение перинатального анамнеза позволит решить проблему гиподиагностики опоясывающего лишая у детей.

Опоясывающий лишай во время беременности, как правило, не приводит к развитию внутриутробной инфекции ввиду наличия у матери иммунитета к ВГЧ-3. В открытом доступе публикаций нами найдено единственное описание случая синдрома врожденной ветряной оспы (гипоплазия конечностей и рубцевание тканей) у ребенка, чья мать перенесла опоясывающий лишай с диссеминацией на 12-й неделе беременности [10]. Реактивация ВГЧ-3 может служить маркером снижения клеточного иммунитета на фоне коинфекции у беременной, что требует дополнительного обследования пациентки, особенно в случае наличия признаков внутриутробной инфекции при ультразвуковой диагностике плода [11].

В России не ведется отдельный статистический учет случаев ветряной оспы у беременных, а также врожденных форм, ассоциированных с ВГЧ-3, инфекций. Тем не менее публикации отдельных клинических случаев подтверждают актуальность этой патологии. В свою очередь, мероприятия в отношении беременных женщин с целью профилактики ветряной оспы имеют важное значение и должны быть приоритетными для врачей всех специальностей. Профилактические мероприятия можно разделить на до- и постконтактные.

Профилактика ветряной оспы у женщин фертильного возраста

Скрининг на наличие вирусоспецифических IgG к вирусу герпеса человека 3-го типа. В основе доконтактных мер профилактики лежит скрининг на наличие вирусоспецифических IgG к ВГЧ-3. Скрининг целесообразно проводить на этапе прегравидарной подготовки, а также при постановке на учет в женской консультации по беременности для пациенток, не имеющих в анамнезе перенесенной ветряной оспы (табл. 1). Особую группу риска составляют мигрантки из южных регионов [12]. Это связано с тем, что серопозитивность к ВГЧ-3 женщин из регионов с мягким климатом ниже ввиду более благоприятной эпидемиологической обстановки относительно ветряной оспы и низкой иммунизации в детском возрасте. Кроме того, к группе риска также относятся повторно беременные женщины, имеющие детей дошкольного возраста и не имеющие анамнестических данных о перенесенной в детстве инфекции.

Вакцинация от ветряной оспы. В настоящее время для профилактики ветряной оспы применяется

живая аттенуированная вакцина (штамм vOka). Она представлена как в виде моновалентной, так и четырехвалентной вакцины, включающей также вакцину против кори, эпидемического паротита, краснухи. Иммунизация взрослых проводится моновалентной вакциной двукратно с интервалом от 2 до 6 мес.



Рис. 1. Ребенок на 9-е сутки жизни: врожденная ветряная оспа в результате трансплацентарной передачи вируса герпеса человека 3-го типа. Роды в 1-е сутки болезни матери.
Fig. 1. Newborn 9 days old: congenital varicella as a result of transplacental transmission of HHV-3. Childbirth in the 1st day of the mother's disease.



Рис. 2. Ребенок 1 год 9 мес с опоясывающим лишаем в области сакральных дерматомов.
Fig. 2. Child 1 year 9 months with herpes zoster in the area of sacral dermatomas.

Вакцинация от ветряной оспы была впервые введена в национальный календарь вакцинации в 1995 г. в США, что позволило резко снизить заболеваемость данной инфекцией. Введение двукратной вакцинации против ветряной оспы детей в возрасте 15 мес и 3 лет в Испании в 2007 г. снизило заболеваемость ветряной оспой на 98,5% среди детей младше 8 лет всего за 5 лет. Кроме того, на этом фоне произошло заметное снижение заболеваемости среди детей других возрастных групп и взрослых 25–44 лет на 92,4% [13]. В Австралии после введения вакцинации от ветряной оспы среди детского населения с 1998–2010 гг. частота госпитализаций по поводу ветряной оспы снизилась на 49,6% [14]. К 2018 г. в 36 странах была введена всеобщая плановая вакцинация против ветряной оспы. В РФ, согласно приказу Минздрава России от 06.12.2021 №1122н, вакцинация от ветряной оспы не входит в Национальный календарь вакцинации, осуществляется за счет финансовых средств субъектов Российской Федерации и в основном проводится только по эпидемическим показаниям. Вакцинация от ветряной оспы включена в региональные календари вакцинации некоторых субъектов РФ (Москва, Московская и Новосибирская области), что привело к росту объемов иммунизации за последние годы. В 2023 г. в России вакцинированы 208 тыс. человек. При этом существуют регионы, в которых иммунизация носит единичный характер либо не проводится вовсе [1].

За последние годы произошло положительные изменения в области вакцинопрофилактики от ветряной оспы женщин фертильного возраста.

Так, вакцинация от ветряной оспы была включена в Клинический протокол 2024 г. Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины в раздел прегравидарной подготовки. Ввиду того что вакцина живая аттенуированная, вакцинация должна проводиться не позднее чем за 3 мес до предполагаемой беременности. Наступление беременности ранее указанного срока не рассматривается как показание к ее прерыванию.

Важно знать, что выявление серонегативной беременной служит поводом для проведения вакцинации в послеродовом периоде. При этом грудное вскармливание после вакцинации считается безопасным (табл. 2) [6, 15].

Мы провели анкетирование 95 женщин, заболевших ветряной оспой во время беременности (рис. 3). Оценивали информированность пациенток о возможности вакцинации и отношение к ней. Опрос показал, что информированность о возможности вакцинации от ветряной оспы и рисках при беременности среди пациенток низкая (22,1%). Кроме того, были случаи отказа в вакцинации на этапе подготовки к беременности со стороны медработника и даже переубеждения пациенток в их желании вакцинироваться, что демонстрирует недостаточную информированность о проблеме ветряной оспы врачей первичного звена. Это диктует необходимость санитарно-просветительной работы как с целевой аудиторией, так и со специалистами здравоохранения. Одна из 95 опрошенных пациенток была вакцинирована, однако в последующем заболела ветряной

Таблица 1. Группы риска, подлежащие скринингу на наличие антител к ВГЧ-3
Table 1. Risk groups to be screened for HHV-3 antibodies

Параметр	Группа пациенток	Особые категории
Этап прегравидарной подготовки	Пациентки, не имеющие четкого или документально подтвержденного анамнеза ветряной оспы	— Пациентки, получающие лечение по поводу бесплодия, при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона;
Этап постановки на учет по беременности		— мигрантки из южных регионов; — повторно беременные женщины, имеющие детей дошкольного возраста
Беременные, контактные по ветряной оспе	Все пациентки без исключения	

Таблица 2. Рекомендации для серонегативных пациенток
Table 2. Recommendations for seronegative patients

Пациентки	Рекомендации
Небеременные женщины фертильного возраста и родильницы	Вакцинация: двукратное введение вакцины с интервалом не менее 6 нед
Беременные	— Избегать контакта с больными ветряной оспой и опоясывающим лишаем.
	— Избегать контакта с лицами, вакцинированными от ветряной оспы, в течение второй и третьей недель с момента получения прививки.
	— Вакцинация неиммунных лиц, находящихся в окружении беременной.
	— Послеродовая вакцинация

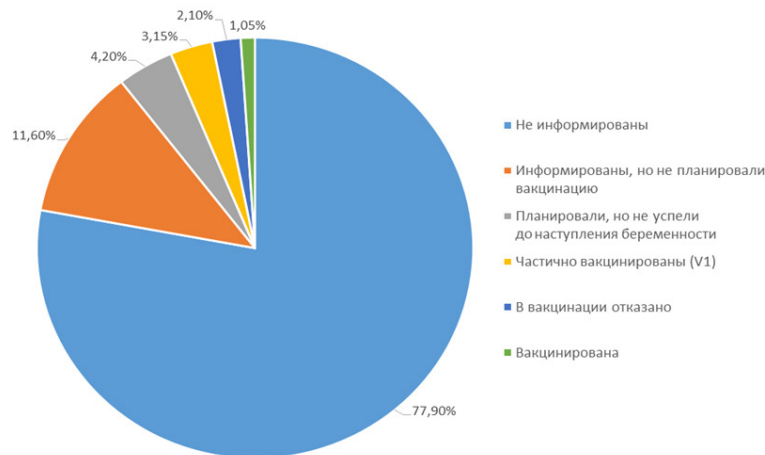


Рис. 3. Информированность пациенток о возможности вакцинации и отношение к ней.

Fig. 3. Patients' awareness and attitudes towards vaccination.

оспой, но заболевание протекало клинически легко с практически неопределяемым уровнем вирусемии.

Учитывая, что взрослое население не охвачено Национальным календарем вакцинации от ветряной оспы, С. Germinario и соавт. в 2015 г. была предложена стратегия «подходящего случая» с вовлечением и поощрением врачей разных специальностей (гинекологов, онкологов, семейных врачей, педиатров и пр.), которую мы также считаем перспективной и оптимальной.

Профилактика ветряной оспы у беременных. В отсутствие у беременной на момент скрининга вирус-специфических IgG к ВГЧ-3 необходимо проведение беседы с пациенткой с целью информирования о потенциальных источниках и возможных рисках, связанных с заболеванием ветряной оспой во время беременности. Даются общие рекомендации избегать контакта с больными ветряной оспой и опоясывающим лишаем, а также с лицами, вакцинированными от ветряной оспы в течение второй и третьей недель с момента получения прививки. [9].

Вакцин-ассоциированным случаем ветряной оспы считается случай появления характерной сыпи у лица, получившего прививку за 5–42 дня до ее появления, или выделение вакцинного штамма вируса из высыпаний на коже, возникших в указанный период. Ввиду контагиозности вакцинного штамма и его способности распространяться, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом, в очаге возникновения следует проводить ответные профилактические меры [4]. Следует привести данные многоцентрового исследования в США: за период вакцинации 2006–2020 гг. частота нежелательных явлений при иммунизации моновалентной вакциной составила 30,6 на 100 тыс. доз [16]. Вакцин-ассоциированные высыпания регистрировались в 28% случаев, а частота развития клинически значимых нежелательных явлений составила 1,3 на 100 тыс. доз вакцины. В связи с этим надлежит информирование вакцинируемых лиц, в том числе пациенток, планирующих беременность, о необходимости избегать контакта с потенци-

ально восприимчивым контингентом (воздержаться от посещения женских консультаций, детских садов) при появлении поствакцинальной сыпи.

Возможные ассоциированные с вакцинами состояния не должны рассматриваться специалистами как причина, препятствующая вакцинации населения. Введение вакцинации против ветряной оспы детям в возрасте 12 и 15 мес в РФ имеет экономические преимущества [17]. Кроме того, расширение иммунной прослойки населения — важный аспект профилактики ветряной оспы среди групп риска за счет создания коллективного иммунитета.

Текущая эпидемиологическая обстановка в РФ, низкие объемы иммунизации и осведомленности контингентов риска способствуют рассмотрению стратегии кокон-вакцинации для беременных в отношении ветряной оспы. Согласно подходу Американской педиатрической академии наличие беременной в семье не рассматривается как противопоказание к вакцинации других членов семьи [15]. Существует опыт вакцинации неиммунных к ветряной оспе здоровых членов семей детей с лейкемией. При этом не зафиксировано случаев ассоциированных с вакцинами заболеваний у больных детей [18].

Постконтактная профилактика ветряной оспы у беременных. В случае контакта беременной с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем рекомендовано определение вирус-специфических IgG к ВГЧ-3 вне зависимости от наличия анамнестических данных о перенесенной ветряной оспе [9]. При наличии диагностически значимого титра IgG дополнительные мероприятия не проводятся.

В настоящее время отечественные клинические рекомендации по ведению беременных с ветряной оспой находятся на стадии разработки. Согласно большинству зарубежных рекомендаций для постэкспозиционной профилактики ветряной оспы у беременных применяется специфический иммуноглобулин против ВГЧ-3 [6, 15, 19]. Пока этот препарат недоступен для применения в РФ, в связи с чем, согласно утра-

тившим силу рекомендациям Научного общества инфекционистов «Ветряная оспа у взрослых» 2014 г., для профилактики ветряной оспы рекомендован иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения. Отсутствие рандомизированных исследований, доказывающих эффективность применения иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения в профилактике ветряной оспы, а также его применение не по показаниям (*off-label*) не позволяют в настоящее время с полной уверенностью включить эту же форму иммуноглобулина в перечень рекомендуемых для профилактики ветряной оспы. Существуют зарубежные рекомендации по применению с целью профилактики ветряной оспы иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения в дозе 400 мг/кг однократно в течение 10 дней после контакта в отсутствие специфического иммуноглобулина против ВГЧ-3 [15].

Такие авторитетные медицинские сообщества, как Австралийское общество по инфекционным болезням, Американская педиатрическая академия, Агентство безопасности здравоохранения Соединенного Королевства включили в свои рекомендации химиопрофилактику ветряной оспы у беременных [6, 14, 18]. Они рекомендуют проведение беременным профилактического курса ацикловира (800 мг 4 раза в сутки) или валацикловира (1000 мг 3 раза в сутки) в течение 7 дней, начиная с 7-го дня контакта. Такой подход не только оправдан с экономической точки зрения, но и перспективен с точки зрения профилактики внутриутробной инфекции, так как происходит ингибирование репликации ВГЧ-3 уже на стадии первичной бессимптомной виремии, которая приводит к инфицированию плода. Пероральная профилактика аналогами нуклеозидов рекомендована в первую очередь для серонегативных беременных, у которых есть факторы риска осложненного течения ветряной оспы, такие как хроническая обструктивная болезнь легких, курение, иммунодефицитные состояния, лечение системными кортикостероидами, а также находящиеся во второй половине беременности.

Вне зависимости от выбора тактики профилактики беременная должна быть информирована о необходимости обращения к специалисту первичного звена при возникновении сыпи или лихорадки с обязательным указанием на контакт по ветряной

оспе, а также должна информировать медицинских работников о контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем при госпитализации в стационар любого профиля (акушерского, терапевтического, педиатрического).

Перспективы профилактики опоясывающего лишая у беременных

Считается, что применение *живой аттенуированной вакцины* для профилактики ветряной оспы приводит к снижению заболеваемости опоясывающим лишаем и частоты развития постгерпетической невралгии [20]. Как упоминалось ранее, применение этой вакцины возможно только на этапе прегравидарной подготовки и не исключает возникновение опоясывающего лишая после инфицирования вакцинальным штаммом.

В настоящее время в качестве профилактики опоясывающего лишая и постгерпетической невралгии может быть использована *рекомбинантная вакцина, содержащая гликопротеин E* [21]. Производителем рекомендована двукратная вакцинация с интервалом от 2 до 6 мес.

Профилактика опоясывающего лишая у женщин фертильного возраста целесообразна только при наличии иммунодефицита и должна носить прегравидарный характер. Возникновение осложненных форм опоясывающего лишая, в том числе после инфицирования вакцинальным штаммом, свидетельствует о перспективности использования рекомбинантной вакцины даже при введении вакцинации от ВГЧ-3 в Национальный календарь прививок.

Заключение

Несмотря на достижения в области вакцинации от вируса герпеса человека 3-го типа, проблема ветряной оспы как среди населения в целом, так и среди беременных женщин в нашей стране остается нерешенной. Основная задача медицинского сообщества состоит в обеспечении информирования пациенток из групп риска, активной иммунопрофилактике вакциноуправляемых инфекций в окружении беременной женщины. Кроме того, существует необходимость систематизации накопленного опыта в отношении постконтактной профилактики ветряной оспы у беременных и создании единых рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024; 364. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sferezashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2024; 364. (in Russ.)]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022; 165. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sferezashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2022; 165. (in Russ.)]

3. Overview of Obstetrics. Editors *Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., Dashe J.S., Hoffman B. L., Casey B.M., Spong C.Y.* Williams Obstetrics, 25e. New York, McGraw Hill. 2018.
4. Ветряная оспа: стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. [Chickenpox: Surveillance Standards for Vaccine-Preventable Diseases (in Russ)] <https://www.who.int/ru/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-varicella>. WHO Varicella: Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. Database. <https://www.who.int/ru/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-varicella> на 21.05.24.
5. *Harger J.H., Ernest J.M., Thurnau G.R.* Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis* 2002; 185 (4): 422–427. DOI: 10.1086/338832
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chickenpox in Pregnancy: Green-top Guideline N.13. 2015. Database <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg13> на 21.05.2024.
7. Guidance on the investigation, diagnosis and management of viral illness, or exposure to viral rash illness, in pregnancy November 2023. UK Health Security Agency. <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6565bdac1524e6000da101b2/viral-rash-in-pregnancy-guidance-syphilis.pdf> на 21.05.2024.
8. *Methlouthi J., Mahdhaoui N., Bellalah M., Ayache H., Nouri S., Seboui H.* La varicelle périnatale: risques et prise en charge foetale et néonatale. *Pan Afr Med J* 2017; 28: 233. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.233.8266
9. СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Санитарные правила и нормы (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.01.2021). [Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3525–18 «Prevention of chickenpox and shingles», Sanitarnye pravila i normy (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 28.01.2021 No. 12 (in Russ))].
10. *Higa K., Dan K., Manabe H.* Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 214–222.
11. Кольцова И.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кистенева Л.Б., Архангельская И.В., Лялина Е.В. и др. Особенности клинко-лабораторной диагностики внутриутробных инфекций. Клинический случай. Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2022; 79. [*Kolcova I.V., Domonova E.A., Sil'vejstrova O.Yu., Kisteneva L.B., Arhangel'skaja I.V., Ljalina E.V. et al.* Features of clinical-laboratory diagnostics of intrauterine infections. Clinical case. Moscow: Meditsinskoe marketingovoe agentstvo, 2022; 79. (in Russ.)]
12. Кольцова И.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кистенева Л.Б., Краснова С.В., Цветкова Н.А. и др. Эпидемиологические особенности ветряной оспы у беременных в Москве. Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2021; 78. [*Kolcova I.V., Domonova E.A., Sil'vejstrova O.Yu., Kisteneva L.B., Krasnova S.V., Cvetkova N.A. et al.* Epidemiological features of chickenpox in pregnant women in Moscow. Moscow: Medicinskoe marketingovoe agentstvo, 2021; 78. (in Russ.)]
13. *García Cenoz M., Castilla J., Chamorro J., Martínez-Baz I., Martínez-Artola V., Irisarri F. et al.* Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Eurosurveillance* 2013; 18(32). DOI: 10.2807/1560–7917.ES2013.18.32.20552.
14. *Heywood A.E., Wang H., Macartney K., McIntyre P.* Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: an ecological study. *Bull World Health Organ* 2014; 92(8): 593–604. DOI: 10.2471/BLT.13.132142
15. Red Book: 2021–2024. Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd edition. American Academy of Pediatrics. http://www.reddepadressolidarios.com/img/lrps_1634118322_a.pdf на 26.07.2024.
16. *Moro P.L., Leung J., Marquez P., Kim Y., Wei S., Su J et al.* Safety Surveillance of Varicella Vaccines in the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, 2006–2020. *J Infect Dis* 2022; 226: S431–S440. DOI: 10.1093/infdis/jiac306
17. *Marijam A., Safonova E., Scherbakov M., Shpeer E., Van Oorschot O., Rudakova A. et al.* Cost effectiveness and budget impact of universal varicella vaccination in Russia. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(5): 2045152. DOI: 10.1080/21645515.2022.2045152
18. *Kappagoda C., Shaw P., Burgess M., Botham S., Cramer L.* Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *J Paediatr Child Health* 1999; 35(4): 341–345.
19. Management of Perinatal Infections Funded by ASID. Third Edition (November 2022). Australasian society for infectious diseases. <https://www.mshc.org.au/images/downloads/ASIDManagementOfPerinatalInfections3rdEdition.pdf> на 26.07.2024.
20. *Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R., Schmader K.E., Straus E.C., Gelb L.D. et al.* A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2271–2284. DOI: 10.1056/NEJMoa051016.
21. *Cunningham A.L.* The herpes zoster subunit vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16(2): 265–271. DOI: 10.1517/14712598.2016.1134481

Поступила: 05.09.24

Received on: 2024.09.05

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.

Современные знания о фетальном и материнском микрохимеризме

Л.А. Харитоновна, К.И. Григорьев

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

Current knowledge about fetal and maternal microchimerism

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoryev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Микрохимеризм определяется наличием циркулирующих клеток, двунаправленно передаваемых от одного генетически отличного человека другому. Состояние возникает как физиологическое явление во время беременности, так и ятрогенно после переливания крови и трансплантации органов. Мигрировавшие клетки могут сохраняться в течение длительного времени и даже десятилетий. Существует разные данные о роли микрохимерных клеток в патогенезе различных заболеваний и их значении в репарации тканей. Патогенез таких заболеваний, как системный склероз, системная красная волчанка, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, первичный билиарный цирроз печени, ревматоидный артрит и др., связан с процессами микрохимеризма. В одних случаях микрохимеризм причастен к развитию аутоиммунных заболеваний, в других — помогает организму побороть ту или иную болезнь. Все это позволяет рассматривать чужеродные клетки как потенциальную мишень для лекарственных веществ, которые помогут справиться с аутоиммунными заболеваниями или способствовать регенерации поврежденных тканей. С позиций материнского и системного микрохимеризма рассматриваются некоторые вопросы эволюции, перспективы профилактики различных патологических состояний.

Ключевые слова: фетальный микрохимеризм, материнский микрохимеризм, реакция «трансплантат против хозяина», аутоиммунные заболевания.

Для цитирования: Григорьев К.И., Харитоновна Л.А. Современные знания о фетальном и материнском микрохимеризме. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 12–20. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–12–20

Microchimerism is characterized by the presence of circulating cells that are bidirectionally transferred between genetically distinct individuals. This phenomenon occurs physiologically during pregnancy and iatrogenically following blood transfusion and organ transplantation. Migrated cells can persist for extended periods, even decades. Research varies on the role of microchimeric cells in the pathogenesis of different diseases and their significance in tissue repair. Microchimerism has been implicated in the pathogenesis of diseases such as systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroid diseases, primary biliary cirrhosis, rheumatoid arthritis, among others. In some cases, microchimerism contributes to the development of autoimmune diseases, while in others, it aids the body in overcoming particular diseases. These findings suggest that foreign cells could serve as a potential target for drugs aimed at treating autoimmune diseases or promoting the regeneration of damaged tissues. The concept of maternal and systemic microchimerism offers insights into certain evolutionary questions and the potential for preventing various pathological conditions.

Key words: fetal microchimerism, maternal microchimerism, graft-versus-host disease, autoimmune diseases.

For citation: Grigoryev K.I., Kharitonova L.A. Current knowledge about fetal and maternal microchimerism. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(6): 12–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–12–20

Каждый человек несет в себе некоторое количество клеток, принадлежавших ранее другим людям. Этот феномен называется микрохимеризм, или наличие чужеродных по генетике происхождения клеток, генетически отличных от клеток хозяина. Основной причиной микрохимеризма служит беременность как результат трансплацентарного

движения клеток между матерью и плодом. Зачастую после рождения ребенка организм матери уничтожает чужеродные клетки, однако в некоторых случаях они остаются в нем годами, интегрируясь в ткани и активно там размножаясь. Микрохимеризм — это состояние, характеризующееся наличием в организме небольшого числа чужеродных клеток.

О наличии материнского микрохимеризма известно с 10-х годов прошлого века, когда были обнаружены материнские лейкоциты в пуповинной крови новорожденных. Правда, сам термин и теория микрохимеризма (относятся к области репродуктивной иммунобиологии, иммуногенетики и аутоиммунной патологии) стали активно использоваться с конца XX века сначала за рубежом; в России в XXI веке, преимущественно благодаря работам академика Александра Григорьевича Румянцева и его соратников [1].

Термин «химеризм» выбран неслучайно. Согласно греческой мифологии, «химера» состоит из частей животных. «Живет» в Малой Азии.

© Григорьев К.И., Харитоновна Л.А., 2024

Адрес для корреспонденции: Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–2298–7427

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–4546–1092

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Чудовище изображается в виде льва с головой козла, выступающей из его спины, и хвостом, заканчивающимся головой змеи (рис. 1).

Во время беременности физиологический обмен между матерью и ее плодом осуществляется через плаценту. Этот трансплацентарный трафик происходит в ворсинках хориона, может быть одно- или двунаправленным. Химеризм внешне не проявляется и обнаруживается при проведении ДНК-теста на установление отцовства, и женщина узнает, что она — не мать своему ребенку, возможно также обнаружение двух разных групп крови.

Последствия микрохимеризма, связанного с беременностью, вызывают активные споры исследователей. С одной стороны, микрохимерные клетки плода выполняют защитные функции, участвуют в заживлении ран. Новоприобретенные клетки могут находиться в организме десятилетиями и «приживаться» в разных тканях, становясь их неотъемлемой частью. С другой стороны, подчеркивается тесная связь между микрохимеризмом плода/матери и развитием аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Микрохимеризм можно определить как наличие двух генетически различных и отдельно полученных популяций клеток, причем одна популяция имеет низкую концентрацию, у одного и того же человека или в органе, таком как легкие, костный мозг, печень и др. [2]. Следовательно, микрохимеризм можно рассматривать как небольшое количество клеток (или ДНК), которые произошли от генетически другого человека.

Следует отметить, что небольшое количество клеток от матери сохраняется у ее потомства и до взрослой жизни, тогда как небольшое количество клеток от предыдущих беременностей сохраняется у матери в течение многих лет. Мы только начинаем понимать значение «миграции во времени», которые могут быть как полезными, так и вредными для здоровья хозяина.

Имеется так называемая эволюционная теория существования фетального микрохимеризма. С одной стороны, считается, что перенос эмбриональных клеток несет в себе противоречивые интересы мужского и женского генетического материала, предоставляя адаптивное и селективное преимущество. С другой стороны, фето-материнский обмен приводит к сотрудничеству между матерью и плодом, предназначен для формирования у плода врожденного иммунитета [3].

Вполне очевидно, что фетальный микрохимеризм расширяет границы возможностей выживания плода и способен улучшить здоровье матери. Однако есть сведения, что когда клетки плода вызывают конфликт интересов, то они могут изменять (вмешиваясь в процессы лактации, терморегуляции, пластичности нейронов) степень материнской привязанности или увеличивать только приспособленность плода [4].

Колонизация материнского тела клетками потомства (фетальный микрохимеризм) повышает вероят-



Рис. 1. Химера из Ареццо (ок. 400 г. до н.э. Национальный археологический музей Флоренции). Сложное огнедышащее животное, состоящее из частей тел льва, козла и змеи.
Fig. 1. Chimera from Arezzo (C. 400 BC. National Archaeological Museum of Florence). A complex fire-breathing animal consisting of parts of the bodies of a lion, goat, and snake.

ность того, что клетки старшего потомства могут, увеличивая «интервалы между родами», препятствовать имплантации последующих эмбрионов. «Интервалы между родами» регулируют возникновение внутрисемейных, внутригеномных и внутрисоматических конфликтов, служат посредником между числом детей и их выживаемостью.

Согласно высказанной гипотезе эволюционно оптимальный «интервал между родами» зависит от того, насколько часто мать может рожать детей. Жизнь человека характеризуется ранним отлучением от груди и короткими «интервалами между родами». У современных людей период от рождения до адренархе, или повышения уровня андрогенов в надпочечниках, соответствует периоду развития от рождения до отъема от груди. Люди достигли короткого «интервала между родами», разделив раннее детство (уже давно) на фазу кормления грудью и фазу отъема от груди, во время которой потомство кормится специально приготовленной пищей. Импринтированные гены влияют на время отлучения младенца от груди и адренархе: гены, экспрессируемые по отцовской линии, способствуют задержке взросления в детстве, а гены, экспрессируемые по материнской линии, способствуют ускоренному созреванию. Эти наблюдения позволяют предположить, что продолжительность ювенильного периода (адренархе до полового созревания) также определяется эволюционными конфликтами внутри семьи [5]. Весьма образно высказывался J. Kotler и D. Haig: «Темп человеческого детства: материнская нога давит на газ, отцовская нога — на педаль тормоза».

Типы микрохимеризма

Микрохимерные клетки имеют два пути происхождения: естественное и искусственное (см. таблицу).

Примерами естественного распространения служат беременность, выкидыш, рождение близнецов или половой акт, а наиболее распространенными вариантами искусственного происхождения считаются трансплантация тканей и переливание крови [6].

Естественный микрохимеризм

Основной источник — это беременность. Плацентарный трофобластический физический барьер — вовсе не идеальная система отсечения всех клеток. Во время беременности между матерью и плодом происходит постоянный обмен, а трансплацентарный транспорт клеток представляет собой двусторонний процесс. Движение клеток плода в кровотоки матери начинается в ранние сроки беременности. Долгое время считалось, что перенос фетальных клеток в материнский кровоток носит более интенсивный характер, чем материнских клеток в кровь плода. Это связано с тем, что материнская ДНК методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаруживается в 40–100% образцов пуповинной крови, а фетальные клетки можно обнаружить в периферической крови практически у 100% женщин во время беременности [7].

Между тем уровень «чужих» циркулирующих клеток фетальных/материнских очень низок — 1:500 000, клетки плода могут сохраняться после родов в организме матери в течение многих лет. Наиболее правдоподобным объяснением длительной персистенции клеток является то, что микрохимерные клетки плода приживляются в костном мозге матери и обеспечивают возобновляемый источник клеток плода в материнской крови в течение десятилетий после родов [8].

Во время нормальной беременности происходит обратимый перенос материнских, плодных и плацентарных клеток. Двухнаправленный фето-материнский транспорт клеток через плаценту в целом разделяют на 3 категории:

1. Фетальный микрохимеризм: кровотечение от плода к матери во время беременности или родов.
2. Материнский микрохимеризм: кровотечение от матери к плоду во время беременности или родов.
3. Микрохимеризм у близнецов: обмен клетками между плодами в матке.

Фетальный микрохимеризм. Это наиболее распространенная форма естественного микрохимеризма, при которой происходит перенос неповрежденных живых клеток плода из круга кровообращения плода

в кровоток матери, встречается при всех беременностях и усиливается по мере увеличения срока беременности [9].

Фетальная ДНК определяется в материнской крови уже на сроке 4–5 нед после зачатия, примерно в эти же сроки начинается активный перенос фетальных гемопоэтических плюрипотентных клеток-предшественников, который продолжается на протяжении всей беременности. Что касается аборта, то поскольку плацента во время аборта разрушается, частота фетального микрохимеризма увеличивается за счет дополнительной передачи от плода матери недифференцированных клеток-предшественников плода. Количество ДНК плода, обнаруженное в кровообращении матери после аборта в I триместре, выше у женщин, перенесших хирургический аборт, чем у женщин, перенесших химический аборт. Элективный аборт увеличивает степень микрохимеризма плода, что способствует развитию аутоиммунных заболеваний у женщин после аборта (рис. 2). Фетальные клетки могут дифференцироваться в активные Т-лимфоциты и реагировать против материнских клеток. Альтернативно материнские Т-лимфоциты могут реагировать против клеток плода либо напрямую, когда фетальные микрохимерные клетки действуют как фетальные антигенпрезентирующие клетки, либо косвенно, когда антигены фетальных химерных клеток презентуются материнскими клетками.

Потенциальный вклад фетального микрохимеризма в патологию находится под пристальным изучением ученых-медиков. Если подводить итоги, то фетальные клетки были обнаружены в различных органах, таких как кожа, селезенка, печень, головной мозг, легкие, сердце, почки, молочная железа, надпочечники, щитовидная железа, лимфатические узлы, слюнные железы, матка, желчный пузырь и кишечник. На рис. 3 представлены известные в настоящее время органы человека, в которых локализуются фетальные химерные клетки и связанные с ними заболевания.

Описана высокая доля фетального микрохимеризма при патологии матери и плаценты, гестационных осложнениях, таких как анеуплоидии плода (синдром Дауна), преждевременных родах или выкидышах и плацентарной патологии. Функции фетальных клеток могут быть полезными, вредными или нейтральными для патофизиологии матери, причем эти роли могут быть противоречивыми, а не взаимоисключающими [11].

Таблица. Виды микрохимеризма

Table. Types of microchimerism

Естественный микрохимеризм	Искусственный микрохимеризм
Фетальный микрохимеризм	Микрохимеризм, связанный с переливанием крови
Материнский микрохимеризм	Микрохимеризм при трансплантации органов
Микрохимеризм у близнецов	Микрохимеризм при трансплантации костного мозга



Рис. 2. Иммунный ответ организма матери на микрохимеризм плода (составлено авторами).

Fig. 2. Maternal immune response to fetal microchimerism.

Материнский микрохимеризм. Во время внутри-утробной жизни и в раннем неонатальном периоде материнские химерные клетки были обнаружены в различных органах, таких как кожа, тимус, селезенка, печень и щитовидная железа и др. Эти клетки находятся в органах и тканях младенцев и вполне очевидно сохраняются на протяжении всего младенчества и даже во взрослом возрасте. Материнские химерные клетки могут участвовать во врожденных и адаптивных иммунных реакциях; подключают, помимо прочего, В-клетки, Т-клетки и моноциты. Клетки матери передаются ребенку через матку и грудное молоко/молозиво, хотя подобный механизм передачи полностью не определен [12]. На моделях, подверженных иммунодефициту, показано, что материнский микрохимеризм способен заполнять иммунные пробелы в иммунной системе новорожденных [13]. В присутствии трансформирующего бета-фактора роста

(TGFβ) у плода вырабатываются Tregs, специфичные для ненаследуемых материнских антигенов, что приводит к толерантности к аллоантигенам в более позднем возрасте. Материнские Т-клетки могут продуцировать цитокины, изменяющие доминирующую среду TGFβ, что влияет на количество и/или функцию Tregs у плода, приводя на более позднем этапе жизни к потенциальному аутоиммунному заболеванию. Факт снижения естественной защиты у ребенка в определенной мере подтверждается отсутствием признаков материнского микрохимеризма у женщин с преэклампсией [14].

Благодаря значительному совершенствованию технологий представляется возможность отслеживать материнские клетки в тканях новорожденного и определять их роль. Можно даже применять усилия, чтобы обеспечить иммунную систему новорожденных защитными факторами от таких заболеваний,

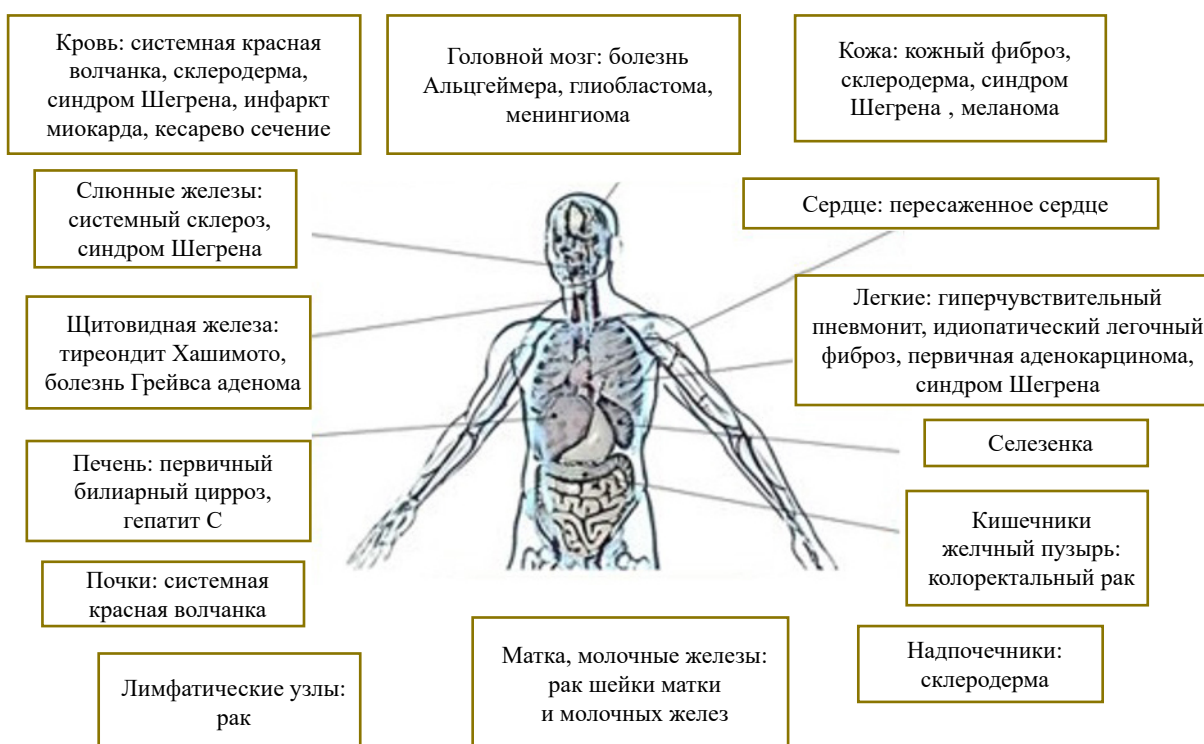


Рис. 3. Наличие фетального микрохимеризма в органах человека и связанных с ним заболеваний [10].

Fig. 3. The presence of fetal microchimerism in human organs and associated diseases [10].

как дифтерия, столбняк и коклюш [15]. Очевидно, что вакцинация матери увеличивает материнский микрохимеризм у младенцев [16].

Л.Л. Панкратьева и соавт. [17] изучили взаимосвязь уровня материнского микрохимеризма с цитокиновым микроокружением и тяжестью легочной гипертензии у недоношенных новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией. Был выполнен анализ профиля цитокинов, а также уровня материнского микрохимеризма. Результаты показали значительный рост концентрации провоспалительных цитокинов в образцах пуповинной крови при нарастании тяжести заболевания. Значения материнского микрохимеризма у недоношенных детей значительно выше, чем у доношенных. Выявлена статистически значимая обратная корреляция средней силы ($R_s = -0,66$; $p = 0,0005$) между значениями материнского микрохимеризма и гестационным возрастом. Риск развития неонатальных инфекций (генерализованных) ассоциируется с мутантным генотипом полиморфизма *TLR4 Asp299Gly* (отношение шансов — ОШ 9,4; $p = 0,03$; 95% доверительный интервал — ДИ 1,1–77) и мутациями в кодирующей и регулирующей частях гена *IL-1 β* , в частности с генотипами СТ и ТТ полиморфизма *C3953T* гена *IL-1 β C3953T* (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,2–10,8; $p = 0,03$). Экспрессия Fc γ RI (CD64) у недоношенных детей при рождении повышена по сравнению с таковой у доношенных ($p = 0,021$), а генерализованная инфекция и сепсис в неонатальном периоде ассоциированы со сниженной экспрессией активационного рецептора Fc γ RIII (CD16) и регуляторного Fc γ RII (CD32) в течение как минимум 3 нед постнатального периода. Таким образом, молекулярные сигналы, имеющиеся у больных недоношенных новорожденных с легочной гипертензией, формируются еще до рождения детей и могут быть использованы в качестве прогностических факторов развития данной патологии [17].

Микрохимеризм у близнецов. Микрохимеризм как обмен клетками может происходить между двойцевыми плодами в матке. Наличие дополнительных фрагментов ДНК в лимфоцитах периферической крови обнаружено у 4 (8%) из 50 пар монозиготных близнецов по локусу *D7S21* (7p22; $n = 3$) и локусу *D12S11* (12q24.3; $n = 1$) [18].

К редким формам микрохимеризма, обусловленным скорее трудностями идентификации, относится также переход из кровотока матери в организм плода клеток от предыдущих беременностей (миграция клеток старших братьев и сестер к младшим через посредничество матери); обмен клетками между супругами изучен слабо.

Искусственный микрохимеризм

Микрохимеризм и переливание крови. Связанный с переливанием крови микрохимеризм — относительно недавно выявленное осложнение перелива-

ния крови, обусловленное нелейкоредуцированными клеточными продуктами крови. Это, по-видимому, весьма распространенное явление, сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет после переливания [19].

Острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (transfusion-related acute lung injury — TRALI), служит наиболее частой причиной смерти от крови и ее продуктов. Признается, что данная реакция — результат реакции антиген–антитело между плазмой донора и клетками крови реципиента или наоборот. Антитела распознают мишени на лейкоцитах реципиента, включая антигены HLA класса I и II.

Микрохимеризм при трансплантации органов/костного мозга. Обмен мигрирующими лейкоцитами между трансплантированным органом и реципиентом приводит к развитию долгосрочной толерантности. Этот вариант микрохимеризма связан с тем, что наличие донорских клеток у реципиентов трансплантата воспроизводит толерантность и позволяет отменить/уменьшить иммуносупрессию.

Считается, что эта уникальная форма передачи клеток от хозяина донору и наоборот имеет важные последствия при трансплантации. Феномен миграции клеток может вызывать ускорение отторжения, реакцию трансплантат против хозяина или может лежать в основе толерантности. Другой вариант — клетки могут быть просто «невинными зрителями». Реакция трансплантат против хозяина — типичное осложнение после трансплантации стволовых клеток периферической крови или костного мозга у реципиентов трансплантатов почек, печени и поджелудочной железы. Истинная заболеваемость может быть искажена редкостью заболевания, в результате чего диагноз не верифицируется, поскольку не воспринимается как потенциальная причина таких проявлений, как цитопения и иммунная дисфункция на поздних стадиях.

Клиническое описание реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов трансплантатов: появление в раннем посттрансплантационном периоде (от нескольких дней до месяцев) симптомов поражения кожи, печени и кишечника. Сообщения о реципиентах трансплантатов паренхиматозных органов с клиническими особенностями, более соответствующими хронической реакции «трансплантат против хозяина», отсутствуют. Таким образом, можно говорить о недооценке этого тяжелого осложнения. Имеются случаи возможного развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов после трансплантации поджелудочной железы, диагностированные в поздние сроки [20].

Микрохимеризм и аутоиммунные заболевания

При фетальном микрохимеризме фетальные гемопоэтические стволовые клетки могут быть обнаружены в кровотоке у женщин через десятки лет после

родов. Эти клетки способны дифференцироваться в зрелые иммунокомпетентные клетки, включая лимфоциты, моноциты и естественные клетки-киллеры, распознавать материнские антигены, активироваться при определенных условиях. Кажется разумным предположение, что фетальные клетки могут при определенных условиях симулировать реакцию трансплантат против хозяина в кровотоке и тканях матери, приводя к развитию аутоиммунного заболевания.

Женщины детородного возраста имеют более высокий риск развития аутоиммунного заболевания, чем мужчины, и этот риск значительно выше в первый год после родов. Сам микрохимеризм может быть связан с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний, поскольку незрелые химерные Т-клетки в тканях хозяина могут активироваться и высвобождать воспалительные цитокины и хемокины, участвующие в аутоиммунных процессах, и могут быть связаны с такими аутоиммунными заболеваниями, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена, красный плоский лишай [21].

Материнский микрохимеризм явно вовлечен в патогенез целой группы аутоиммунных заболеваний у детей, один из примеров — ювенильные идиопатические воспалительные миопатии (ювенильный дерматомиозит и др.). Исследования показали, что ткани миокарда мальчиков, умерших от сердечного приступа, содержат значительное количество женских клеток. Это может быть подтверждением того, что организм атакует не свои, а чужие клетки, находящиеся в его тканях.

Около 80% всех больных с аутоиммунными заболеваниями — лица женского пола. Прогрессирующий системный склероз, также известный как системная склеродермия, представляет собой аутоиммунное заболевание, которое в первую очередь поражает женщин в послеродовой период и имеет поразительное сходство с болезнью «трансплантат против хозяина» (в англоязычной научной литературе Graft-versus-host disease).

Ревматоидный артрит. У женщин с ревматоидным артритом с помощью ПЦР-диагностики в III триместре беременности обнаружены более высокие уровни ДНК плода, специфичные для Y-хромосомы последовательности и последовательности HLA, и это касалось тех женщин, у которых отмечалось улучшение течения заболевания. S.B. Kanaan и соавт. [22] выявили с помощью ПЦР-тестов наличие в крови женщин кодирующей последовательности DERA, имеющейся в фетальных клетках. Фетальный микрохимеризм активирует Т-лимфоциты CD4+ против материнских суставных антигенов, повышая аутоиммунитет матерей с ревматоидным артритом, что может способствовать защите от ревматоидного артрита. Одна и та же последова-

тельность HLA по-разному влияет на риск развития ревматоидного артрита при приобретении микрохимерных клеток.

Аутоиммунный тиреоидит. Впервые фетальные клетки в биоптатах щитовидной железы женщин с аутоиммунным тиреоидитом или аденомой щитовидной железы были идентифицированы в 2001 г. Дальнейшая судьба этих клеток — дифференцировка в зрелые фолликулы щитовидной железы. Обнаружена более высокая доля фетальных химерных клеток в биоптатах щитовидной железы женщин с тиреоидитом Хашимото (60% образцов) и болезнью Грейвса (40% образцов), чем в биоптатах щитовидной железы женщин с фолликулярными аденомами (22%). Эти клетки экспрессируют эпителиальные или лимфоцитарные маркеры CD45, CD20. Фетальные клетки из узлового зоба определяются с частотой 182 фетальные клетки на каждые 100 тыс. материнских клеток с помощью RT-ПЦР-анализа DYS 14 [23].

Первичный билиарный цирроз печени. В биоптатах печени у женщин с первичным билиарным циррозом химерные клетки впервые были идентифицированы в 1999 г. с помощью ПЦР для Y-хромосом. Позже в биоптатах печени у женщин с первичным билиарным циррозом были обнаружены фетальные химерные клетки, экспрессирующие маркер лимфоцитов CD45, тогда как в биоптатах печени женщин с хроническим гепатитом С или алкогольной болезнью печени эти клетки не обнаруживались. Для анализа используют молекулярный ПЦР-анализ последовательности мужской хромосомы.

Системная красная волчанка. Связь между фетальным микрохимеризмом и системной красной волчанкой была описана с помощью ПЦР-анализа в 2001 г. Отмечено, что значительного увеличения циркулирующих фетальных клеток у женщин с системной красной волчанкой, по сравнению с контрольной группой, не наблюдается [24]. Однако обнаруживается более высокая частота фетального микрохимеризма у женщин с детьми старшего возраста, что позволяет считать возможным размножение этих клеток в материнских тканях. По данным исследований образцов почек женщин с системной красной волчанкой методами FISH и ПЦР SRY, фетальные клетки располагались в почечных клубочках и экспрессировали CD34 или CD3. Фетальный микрохимеризм выявляется в крови здоровых и больных женщин, имеющих и не имеющих потомство мужского пола.

Аутоиммунные заболевания и беременность. После того как стала доступна технология идентификации и количественной оценки фетального микрохимеризма, было проведено исследование, в котором фетальные клетки измерялись в образцах крови женщин с ревматоидным артритом, в течение беременности и послеродового периода [25]. Исследование выявило значительную обратную корреляцию фетального микрохимеризма с активностью артрита,

т.е. более высокие уровни фетальных клеток обнаруживают в случае, если артрит находится в состоянии покоя, и более низкие уровни, когда он активен. Возникла механистическая теория о том, как фетальный микрохимеризм вызывает ремиссию артрита. Иммунологические изменения в плаценте рассматриваются как часть нормальной беременности из-за необходимости толерантности матери к разным антигенам HLA плода, что сопровождается исчезновением симптомов аутоиммунного артрита у матери. Аналогичные механизмы могут сыграть положительную роль еще при двух других аутоиммунных заболеваниях — рассеянном склерозе и тиреоидите Грейвса, но большинство других аутоиммунных заболеваний во время беременности не меняют своего агрессивного течения.

Микрохимеризм и рак

Фетальные химерные клетки могут способствовать развитию и прогрессированию различных видов рака, принимая опухолевые эпителиальные или стромальные фенотипы, способствуя ангиогенезу или подавлению иммунитета [10]. Обнаружение химерных клеток плода в организме матери имеет прогностическое значение при раке молочной железы и колоректальном раке. Половые различия по заболеваемости и выживаемости при онкологических заболеваниях, включая опухоли центральной нервной системы, хорошо документированы. Показано, что менингиома реагирует на половые гормоны и чаще встречается у женщин, а глиобластома, которая не зависит от половых гормонов, чаще встречается у мужчин. Количественная ПЦР использовалась для обнаружения мужской ДНК в образцах опухолей у женщин с диагнозом глиобластомы или менингиомы, а флуоресцентная гибридизация *in situ* для X- и Y-хромосом — для обнаружения существования интактных мужских клеток в опухолевой ткани. Фетальный микрохимеризм был обнаружен примерно в 80% случаев глиобластомы и в 50% случаев менингиомы. Корреляции между наличием микрохимеризма и широко используемыми клиническими или молекулярно-диагностическими признаками заболевания выявлено не было [26].

Другой вариант предполагает, что фетальный микрохимеризм играет не агрессивную, а защитную роль в подавлении развития опухолей при раке молочной железы у беременных женщин. Аллогенные фетальные микрохимерные клетки могут обеспечивать иммунологический надзор за раком молочной железы у рожавших женщин. Кроме того, у рожавших женщин, у которых действительно развивается рак молочной железы, может быть уменьшенный источник приобретенного аллогенного иммунитета.

Микрохимерные фетальные клетки группируются в опухолях легких у женщин спустя десятилетия после беременности. Частота их обнаружения в опу-

холях легких была в несколько раз выше, чем в окружающей здоровой легочной ткани. Плодные клетки могут рекрутироваться из костного мозга в места опухоли, где они берут на себя роль в иммунологическом надзоре и восстановлении тканей.

Микрохимеризм мужского происхождения и онкологические заболевания. Беременность в более старшем возрасте связана со снижением риска развития рака яичников. С учетом того что количество микрохимерных клеток у рожавших женщин снижается в зависимости от времени, прошедшего после беременности, и что рак яичников развивается с наибольшей частотой у женщин в постменопаузе, вполне возможно, что фетальный микрохимеризм может играть защитную роль при раке яичников.

Снижение риска развития рака яичников обычно связывают с уменьшением воздействия эндогенных гормонов во время беременности, использованием пероральных контрацептивов или отказом от заместительной гормональной терапии. Однако воздействие гормонов составляет менее половины всех случаев. Микрохимеризм мужского происхождения, даже небольшое количество мужских клеток снижает риск развития рака яичников у женщин [27].

Микрохимеризм мужского происхождения имеет непосредственное отношение к частоте развития рака головного мозга. M. Kamper-Jørgensen и соавт. [28] в своей работе продемонстрировали, что, по сравнению с женщинами с отрицательным микрохимеризмом мужского происхождения, у женщин с положительным микрохимеризмом был в 2 раза меньше риск развития рака головного мозга (коэффициент риска 0,50 [0,33; 0,77]). Микрохимеризм мужского происхождения определялся по наличию последовательностей Y-хромосомы в образцах женской крови. Хотя причины рака головного мозга в значительной степени остаются неизвестными, тем не менее преобладание рака головного мозга у мужчин и снижение риска развития рака головного мозга при увеличении соответствующего сдвига в плане микрохимеризма у женщин подтверждают благоприятную роль беременности [28].

Микрохимеризм и заживление ран

Микрохимерные фетальные клетки также играют важную роль в ответе на повреждение тканей, поскольку экспрессируют коллаген I, III и TGF- β 3 в заживших материнских рубцах. Идентификация фетальных клеток, предположительно мужского пола, в заживших рубцах после кесарева сечения у матери после беременности позволяет предположить, что в ответ на сигналы, вызванные повреждением материнской кожи во время кесарева сечения, фетальные клетки мигрируют к месту повреждения, чтобы участвовать в локальном восстановлении/пролиферации материнской ткани. Кстати, на эту тему в 2014 г. была опубликована прекрасная исследова-

тельская работа U. Mahmood и K. O'Donoghue [29] с великолепным дизайном, цветными иллюстрациями и статистическим обоснованием.

Заключение

Тема микрохимеризма в медицине звучит все чаще, в связи с чем новые оттенки появились у понятий «свой» и «чужой» в иммунологическом контексте. Теория микрохимеризма подчеркивает, что «чужие» клетки изначально находятся как «свои» в организме практически во всех тканях и органах и могут сопровождать человека всю жизнь.

Наличие и персистенция фетальных клеток в тканях матери могут сопровождаться определенными последствиями. Фетальный микрохимеризм обладает высоким мультилинейным потенциалом, способностью к дифференцировке и функциональной интеграции в материнские ткани. Сохранение фетальных клеток в организме матери в течение десятилетий после родов оказывает влияние на здоровье женщины. В свою очередь, наличие материнских клеток в организме ребенка или материнский микрохимеризм оказывает положительное и отрицательное воздействие на будущее здоровье ребенка.

Следует отметить микрохимеризм на уровне головного мозга. Сразу возникает целый ряд вопросов. Влияют ли материнские клетки на развитие головного мозга ребенка? Можно ли использовать фетальный микрохимеризм для лечения нейродегенеративных расстройств? И наконец, уместно ли говорить о психологической индивидуальности человека, если его головной мозг — не совсем его?

Выявление микрохимеризма пока вызывает гораздо больше вопросов, чем ответов, однако вполне очевидно, что полученные данные могут в корне изменить парадигму аутоиммунных заболеваний. Феномен материнского микрохимеризма, безусловно вопрос применения новейших технологий. Если верно, что химерные клетки лежат в основе происхождения заболеваний, то возможно, часть болезней, которые считаются аутоиммунными по сути, являются результатом ответа чужеродных клеток против себя, как бывает при болезни «трансплантат против хозяина».

Следовательно, дальнейшее понимание микрохимеризма плода и матери должно помочь медикам вмешиваться в ход заболевания, улучшать показатели женского здоровья.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.Б., Мисюрин А.В., Румянцев С.А., Устюгов А.Ю. Клиническое значение материнского микрохимеризма у детей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 2: 10–14. [Rumiantsev A.G., Kurtser M.A., Mareeva Yu.B., Misiurin A.V., Rumiantsev S.A., Ustiugov A.Yu. Clinical significance of maternal microchimerism in children. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya 2011; 2: 10–14. (in Russ.)]
2. Gammill H.S., Nelson J.L. Naturally acquired microchimerism. Int J Dev Biol 2010; 54: 531–43. DOI: 10.1387/ijdb.082767hg
3. Haig D. Does microchimerism mediate kin conflicts? Chimerism 2014; 5: 53–55. DOI: 10.4161/chim.29122
4. Barba-Müller E., Craddock S., Carmona S., Hoekzema E. Brain plasticity in pregnancy and the postpartum period: links to maternal care giving and mental health. Arch Women's Ment Health 2019; 22: 289–299. DOI: 10.1007/s00737-018-0889-z
5. Kotler J., Haig D. The temp of human childhood: a maternal foot on the accelerator, a paternal foot on the brake. Evol Anthropol 2018; 27(2): 80–91. DOI: 10.1002/evan.21579
6. Shrivastava S., Naik R., Suryawanshi H., Gupta N.J. Oral Microchimerism: A new concept. Maxillofac Pathol 2019; 23(2): 311. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_85_17
7. Galofré J.C. Microchimerism in Graves' disease. J Thyroid Res 2012; 2012: 724382. DOI: 10.1155/2012/724382
8. Fugazzola L., Cirello V., Beck-Peccoz P. Fetal microchimerism as an explanation of disease. Nature Rev Endocrinol 2011; 7: 89–97. DOI: 10.1038/nrendo.2010.216
9. Kara R.J., Bolli P., Karakikes I., Matsunaga I., Tripodi J., Tanweer O. et al. Fetal cells traffic to injured maternal myocardium and undergo cardiac differentiation. Circ Res 2012; 110: 82–93. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.249037
10. Comité-Mariano B., Martínez-García M., García-Gálvez B., Paternina-Die M., Desco M., Carmona S., Victoria Gómez-Ga-viro M. Feto-maternal microchimerism: Memories from pregnancy. Review. iScience 2022; 25: 103664 DOI: 10.1016/j.isci.2021.103664
11. Boddy A.M., Fortunato A., Sayres M.W., Aktipis A. Fetal microchimerism and maternal health: a review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol 2015; 37: 1106–1118. DOI: 10.1002/bies.201500059
12. Albrecht M., Arck P.C. Vertically transferred immunity in neonates: mothers, mechanisms and mediators. Front Immunol 2020; 11:555/BIBTEX. DOI: 10.3389/FIMMU.2020.00555
13. Kinder J.M., Stelzer I.A., Arck P.C., Way S.S. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. Nat Rev Immunol 2017; 17(8): 483–494. DOI: 10.1038/nri.2017.38
14. Игнатко И.В., Казбекова М.Т., Якубова Д.И., Силаева Т.М., Родионова А.М. Что мы знаем о фетальном и материнском микрохимеризме? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2021; 20(5): 87–92. [Ignatko I.V., Kazbekova M.T., Yakubova D.I., Silaeva T.M., Rodionova A.M. What do we know about fetal and maternal microchimerism? Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2021; 20(5): 87–92. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-87-92
15. Callender M., Harvill E.T. Maternal vaccination: shaping the neonatal response to pertussis. Front Immunol 2023; 14: 1210580. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210580
16. Balle C., Armistead B., Kiravu A., Song X., Happel A.U., Hoffmann A.A. et al. Factors influencing maternal microchimerism throughout infancy and its impact on infant T cell immunity. J Clin Invest 2022; 132(13): e148826. DOI: 10.1172/JCI148826
17. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Продукция ростовых факторов и цитокинов плодом как прогностический фактор развития легочной гипертензии у глубоко недоношенных детей с бронхо-

- легочной дисплазией. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(1): 65–69. [Pankratyeva L.L., Muhin V.E., Volodin N.N., Rummyantsev A.G. The production of growth factors and cytokines by the fetus as a prognostic factor in the development of pulmonary hypertension in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrriya im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(1): 65–69. (in Russ.)]
18. Waszak M., Cieřlik K., Wielgus K., Słomski R., Szalata M., Skrzypczak-Zielińska M. Microchimerism in twins. *Arch Med Sci* 2013; 9: 1102–1106. DOI: 10.5114/aoms.2013.39212
 19. Knippen M.A. Microchimerism: Sharing genes in illness and in health. *ISRN Nurs* 2011; 2011: 8938. DOI: 10.5402/2011/893819
 20. Singh P., Razonable R.R., Lorenz E.C., DiCaudo D.J., Sukov W.R., Bridges A.G. et al. Chronic graft-versus-host disease in pancreas after kidney transplant recipients — An unrecognized entity. *Am J Transplant* 2021; 21(2): 883–888. DOI: 10.1111/ajt.16273
 21. Arias-Ruiz L.F., Contreras-Cárdenas J., Mondragón-Ratkovich P., Ramos-Ibarra M.L., Torres-Bulgarin O. Trascendencia del microquimerismo fetal en las enfermedades autoinmunes. *Rev Biomed* 2020; 31(3): 149–158. DOI: 10.32776/revbiomed.v31i3.789
 22. Kanaan S.B., Sensoy O., Yan Z., Gadi V.K., Richardson M.L., Nelson J.L. Immunogenicity of a rheumatoid arthritis protective sequence when acquired through microchimerism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 201904779. DOI: 10.1073/pnas.1904779116
 23. Klonisch Th., Drouin R. Fetal-maternal exchange of multipotent stem/progenitor cells: microchimerism in diagnosis and disease. *Trends Mol Med* 2009; 15(11): 510–518. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.09.002
 24. Stevens A.M. Microchimeric cells in systemic lupus erythematosus: targets or innocent bystanders? *Lupus* 2006; 15: 820–826. DOI: 10.1177/0961203306070068
 25. Gammill H.S., Nelson J.L. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol* 2010; 54(2–3): 531–543. DOI: 10.1387/ijdb.082767hg
 26. Broestl L., Rubin J.B., Dahiya S. Fetal microchimerism in human brain tumors. *Brain Pathol* 2018; 28(4): 484–494. DOI: 10.1111/bpa.12557
 27. Hallum S., Jakobsen M.A., Gerds T.A., Pinborg A., Tjønneland A., Kamper-Jørgensen M. Male origin microchimerism and ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 2021; 50(1): 87–94. DOI: 10.1093/ije/dyaa019
 28. Kamper-Jørgensen M., Jakobsen M.A., Tjønneland A., Skjøth-Rasmussen J., Petersen G.L., Hallum S. Male origin microchimerism and brain cancer: a case-cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149(8): 5469–5474. DOI: 10.1007/s00432-022-04494-0
 29. Mahmood U., O'Donoghue K. Microchimeric fetal cells play a role in maternal wound healing after pregnancy. *Chimerism* 2014; 5: 40–52. DOI: 10.4161/chim.28746

Поступила: 05.09.24

Received on: 2024.09.05

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.

Саркопения у детей

М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Sarcopenia in children

M.V. Matveeva, Yu.G. Samoilova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Саркопения характеризуется снижением массы скелетных мышц и мышечной функции. Скелетные мышцы играют важную роль в обмене веществ и общем состоянии здоровья на протяжении всего жизненного цикла. Новые данные указывают на то, что пренатальные (диета матери во время беременности и генетические дефекты) и постнатальные (физическая активность, гормоны, питание и ряд заболеваний, например ожирение) факторы влияют на набор мышечной массы и силы в раннем возрасте. Наличие саркопии связано с неблагоприятными исходами (кардиометаболическими нарушениями, неалкогольной жировой болезнью печени, когнитивной дисфункцией, падениями и переломами, снижением физической работоспособности и качества жизни, а также инвалидизацией и смертностью) у детей и затем у взрослых. Несмотря на растущий исследовательский интерес к саркопии в различные возрастные периоды, четкой концепции в педиатрии и клинических рекомендаций в настоящее время не существует.

Цель обзора — изучение текущих данных о саркопии в педиатрии с прицельным интересом на миокины и их роль. Обзор включает данные за последние 5 лет в базах Elibrary, Pubmed. Поиск источников осуществлялся по ключевым словам: саркопения в педиатрии, саркопения у детей, скелетная мускулатура в детском возрасте, миокины у детей.

Ключевые слова: дети, саркопения, педиатрия, скелетные мышцы.

Для цитирования: Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г. Саркопения у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 21–26. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–21–26

Sarcopenia is characterized by a decline in skeletal muscle mass and muscle function. Skeletal muscle plays a crucial role in metabolism and overall health throughout the lifespan. Emerging evidence indicates that both prenatal (such as maternal diet during pregnancy and genetic factors) and postnatal factors (including physical activity, hormonal levels, nutrition, and various diseases, such as obesity) influence the development of muscle mass and strength early in life. The presence of sarcopenia is associated with adverse outcomes (such as cardiometabolic disorders, non-alcoholic fatty liver disease, cognitive dysfunction, falls and fractures, reduced physical performance and quality of life, as well as disability and mortality) in both children and later in adults. Despite growing research interest in sarcopenia across different ages, a clear pediatric concept and clinical guidelines are currently lacking. The objective of this review is to examine the latest data on sarcopenia in pediatrics, with a specific focus on myokines and their role. The review includes data from the past 5 years sourced from the Elibrary and PubMed databases. The literature search was conducted using keywords: pediatric sarcopenia, sarcopenia in children, skeletal muscle in childhood, myokines in children.

Key words: children, sarcopenia, pediatrics, skeletal muscles.

For citation: Matveeva M.V., Samoilova Yu.G. Sarcopenia in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(6): 21–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–21–26

Термин «саркопения» введен в 1988 г.; первоначальное определение формулировалось как «потеря мышечной массы» (аппендикулярной мышечной массы) у пожилых людей, измеренная с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В 2010 г. формулировка определения была изменена на «низкая мышечная масса, сопровождающаяся снижением мышечной функции» [1]. В 2018 г. эксперты с учетом накопленных

данных вновь обновили клинические рекомендации. Так, саркопения рассматривается как заболевание мышц (мышечная недостаточность), связанное с неблагоприятными изменениями мускулатуры, которые накапливаются на протяжении всей жизни. Саркопения распространена среди людей старшего возраста, но может возникнуть и у детей [2]. Выделяют первичную саркопию, обусловленную старением, и вторичную саркопию [2, 3].

Бремя саркопии в педиатрии

Саркопения в педиатрии определяется гетерогенностью причин, диагностики, стандартизации, включая оценку скелетной мышечной массы и тесты на мышечную функцию. Кроме того, в качестве еще одного аспекта проблемы следует отметить возраст и полспецифичные нормативные данные. Сам факт саркопии у детей и подростков требует разработки методологических подходов для верификации диагноза. В особенности стоит учитывать осложнения,

© Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., 2024

Адрес для корреспонденции: Матвеева Мария Владимировна — д.м.н., доц., проф. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9966–6686

Самойлова Юлия Геннадьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, зав. центром клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета; главный специалист департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике, ORCID: 0000–0002–2667–4842

634050 Томск, Московский тракт, д. 4

нейрокогнитивное развитие, популяционные особенности для разработки диагностических моделей в целях своевременной диагностики и профилактических стратегий [4]. В частности, исследования продемонстрировали обратную связь мышечной массы и силы с отдельными и кластерными метаболическими факторами риска. В литературе также постоянно сообщается, что низкие мышечная масса и сила связаны со снижением параметров костной системы во время периода роста, что увеличивает риск развития остеопороза в пожилом возрасте. Кроме того, прирост мышечной массы связан с улучшением развития центральной нервной системы в первые годы жизни. Учитывая эти негативные влияния низкой мышечной массы и силы на здоровье, крайне важно отслеживать развитие мышечной массы и силы с детства до подросткового возраста [5].

Эпидемиология и этиология саркопении в детской популяции

Данные о распространенности саркопении у детей очень скудные. Из 1200 исследований выделили 14, по результатам которых был проведен систематический анализ [6]. Так, по данным этого анализа, распространенность саркопении у детей варьировала от 5,66 до 69,7% у девочек, от 7,2 до 81,3% у мальчиков. Саркопеническое ожирение встречается в 24,3% случаев у девочек и в 32,1% — у мальчиков. Более высокая распространенность выявлена при использовании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии — 81,3% и при применении биоимпедансометрии — 69,7%. Согласно имеющимся источникам саркопении встречается у каждого десятого молодого человека большинства этнических групп [7]. Возможные этиологические факторы саркопении у молодых людей включают метаболический синдром, гиподинамию, неадекватное питание, врожденные и перинатальные факторы, дефицит витамина D, эндокринопатии, дисбаланс микробиоты кишечника, нервно-мышечные заболевания, недостаточность органов, злокачественные новообразования и воспалительные заболевания [8]. Вклад различных факторов, в том числе психологических аспектов и образа жизни, играет важную роль в формировании саркопении в педиатрической популяции [9].

В настоящее время появляется все больше данных о распространенности саркопении среди детей и подростков как коморбидного состояния. Наиболее наглядно модель саркопении у детей можно проследить по развитию мышечной слабости у пациентов с детским церебральным параличом, который характеризуется стабильным нарушением моторики и поддержания позы, ведущим к двигательным дефектам, и верифицируется в 47,3% случаев [10]. У 50% детей с хронической печеночной недостаточностью встречается саркопения, ассоциированная с нутритивным дефицитом и лечением основного заболевания,

например гепатита, а также использованием ряда препаратов — диуретиков, лактулозы [11]. В мета-анализе, включившем 14 исследований у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, в основном отмечено снижение тощей массы и мышечной массы, и только в четырех работах — снижение жировой массы [12].

Эволюция саркопении в возрастном аспекте

Молекулярные механизмы гомеостаза в скелетных мышцах разнообразны и сложны. Основным параметром, отвечающим за рост мышечной массы, является протеин, а именно взаимные процессы его синтеза и разрушения. Хотя патофизиология, лежащая в основе этих изменений мышечной ткани, сложна и многофакторна, лучшее понимание перекрестного взаимодействия между скелетными мышцами и жировой тканью имеет фундаментальное значение для разработки целевых подходов к эффективному противодействию или ослаблению прогрессирования саркопении. Миокины и адипокины играют важную роль в перекрестном взаимодействии между скелетными мышцами и жировой тканью. Секретция цитокинов этих двух обширных классов частично регулирует анаболические и катаболические реакции в мышцах [13].

В течение первых 2 лет жизни компонент жировой свободной массы увеличивается, а количество воды снижается. Первые 4 мес жизни новорожденные имеют повышенный уровень жировой массы, пик которой достигает 30% в возрасте от 3 до 6 мес жизни. В течение детства происходит увеличение толщины мышечных волокон, при этом мальчики имеют в 2 раза больше мышечных клеток, а также на 150% больше тощей массы тела. Мальчики-подростки имеют больший процент свободной жировой ткани, общей воды и калия, чем девочки. Взаимосвязь скелетной мускулатуры и жировой ткани демонстрирует рис. 1. В пубертатный период включаются такие промотеры, как гормон роста, инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1-го типа, ответственные за рост мышц. Половые гормоны, такие как тестостерон и дегидротестостерон, приводят к росту мышечной массы по сравнению с женскими половыми гормонами, которые могут, наоборот, замедлять рост или снижать количество мышечных волокон. Однако при овариэктомии в пубертатном возрасте отмечается повышение синтеза мышечного протеина. После пубертатного периода процессы энергетического обмена в мышечной ткани замедляются [14].

Скелетная мышечная ткань составляет 40% массы тела взрослого человека [15]. Основная роль улучшения мышечной массы отводится анаболическим стероидам, гормону роста и тиреоидным гормонам. Тестостерон активирует миогенные сигнальные пути, ассоциированные с синтезом белка, промоции формирования микрососудов. При этом оба типа

(1-й и 2-й) мышечных волокон чувствительны к действию тестостерона. Гормон роста опосредует продолжительный рост мышечных волокон, снижает интенсивность окислительного стресса как с помощью прямых эффектов, так и опосредованно через инсулиноподобный фактор роста 1-го типа. Механизм влияния гормонов щитовидной железы до конца не известен, но при гипотиреозе отмечается снижение мышечной силы.

Питание, особенно поступление белков в пренатальном и постнатальном периоде, играет важную роль. Так, в когортном исследовании ($n=119$) уменьшение окружности трицепса у детей было связано с белковым дефицитом [16]. Фетальное программирование и диета матери определяют органогенез, негативно влияя на закладку мышечных клеток при мальнутриции и при избыточном питании — на висцеральную жировую ткань. Низкобелковая диета матери и недостаточное употребление белка в раннем постнатальном периоде жизни могут влиять на физиологию и функцию скелетных мышц в раннем возрасте, в то время как постнатальная низкобелковая диета благоприятствует целостности костей во взрослом возрасте [17].

Витамин D стимулирует транспорт кальция и повышение сократительной способности мышечных волокон [18]. При исследовании риска развития саркопии (295 489 участников) выявлено, что он возрастает в десятки раз при уровне витамина D менее 10 нг/мл. Аналогичные закономерности наблюдались и при оценке связи между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и риском развития каждого из показателей саркопии [19].

Дефицит физической работоспособности у детей с саркопией преимущественно верифицировали при увеличении времени подъема по лестнице ($p=0,03$), при этом снижение мышечной массы и мышечной силы было ассоциировано с меньшим количеством времени физической активности [20]. Таким образом, вклад в развитие саркопии у детей вносит множество факторов (рис. 2).

Диагностика саркопии в педиатрии

Оценке наличия саркопии отводится важная роль, при этом необходимо учитывать особенности детского возраста. Однако в настоящее время отсут-

ствуют общепринятые клинические рекомендации и для оценки мышечной массы применяется широкий спектр различных методик. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография считаются «золотыми стандартами» оценки мышечной массы благодаря своей точности. Однако использование методов визуализации в повседневной клинической практике ограничивается рядом факторов, включая высокую стоимость, ограниченный доступ к оборудованию, лучевую нагрузку и противопоказания к сканированию. Применение «золотых стандартов» диагностики в педиатрической популяции ограничено в основном пациентами с терминальной стадией органной недостаточности и детьми с солидными/гематологическими злокачественными новообразованиями.

Кроме того, различные авторы ориентируются на разные мышцы при исследовании и расчете показателей, характерных для саркопии, чаще используют поясничные мышцы на уровне II–V позвонков, но встречаются работы, в которых оценивались глубокие мышцы спины — подвздошно-реберная, длинная и острая мышцы [21]. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в настоящее время считается наиболее широко используемым методом количественного определения мышечной массы, поскольку это быстрый, простой, недорогой, более доступный метод, связанный с минимальной лучевой нагрузкой [22]. Биоэлектрический импедансный анализ относится к недорогим, легко воспроизводимым методам и подходит для обследования пациентов как в амбулаторных условиях, так и в стационаре [23]. Установлено, что результаты биоимпедансии в стандартных условиях хорошо коррелируют с прогнозами, полученными на основании данных магнитно-резонансной томографии. Однако главным недостатком как двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, так и биоэлектрического импедансного анализа считается чувствительность к состоянию гидратации пациента. Учитывая, что мышечная масса зависит от размеров тела, показатели абсолютной массы скелетных мышц следует корректировать с учетом размеров тела, используя значение роста в квадрате или индекс массы тела. Массу аппендикулярных скелетных мышц (ASM) определяют как сумму



Рис. 1. Композиционный состав тела, взаимоотношение жировой и скелетной массы (составлено авторами).

Fig. 1. Body composition, fat and skeletal mass ratio.

тощей мышечной массы верхних и нижних конечностей. Как общий/частичный объем калия в мягких тканях без жира, так и антропометрические измерения не используются в клинической практике. Существует несколько исследований, в которых

приводятся референсные значения для параметров мышечной массы, полученных с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии и биоэлектрического импедансного анализа у детей [24, 25]. При этом только одно исследование обо-



Рис. 2. Факторы риска развития саркопии у детей (составлено авторами).

Fig. 2: Risk factors for sarcopenia in children.

Таблица. Оценка мышечной массы у детей

Table. Estimation of muscle mass in children

Метод	Стоимость	Возможности	За	Против
Антропометрические параметры	+	++++	Неинвазивно, скрининг	Низкая информативность при ожирении
БИА	++	++	Легко в использовании, эффективно	Зависит от гидратации, питания перед процедурой, температуры воздуха и тела, физической активности
Ультразвуковое исследование	++	+++	Безопасно, неинвазивно, нет радиации	Информативность метода зависит от компетентности специалиста, проводящего исследование, сложность дифференцировки мышечной и жировой ткани
Биохимические маркеры	++	++	Безопасно	Сбор мочи 24 ч
ДРА	++	++	Безопасно, можно смотреть области, конечности	Зависит от центра, возрастные ограничения, программное обеспечение, взаимоположение вода—кость
Компьютерная томография	++++	++	Высокоэффективно	Радиация, зависит от оборудования и центра
Магнитно-резонансная томография	++++	++	Высокоэффективно	Зависит от оборудования и центра, возрастные ограничения

Примечание. БИА — биоимпедансный анализ; ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

сновало референтные значения параметров мышечной массы, полученных с помощью компьютерной томографии, у детей [26].

Оценка мышечной функции должна проводиться всегда, поскольку мышечная сила не связана линейно с мышечной массой (см. таблицу). У детей старшего возраста и подростков можно использовать тесты на силу и работоспособность, применяемые у взрослых, такие как тест на хват руками, тест на стойку на стуле, тест «встань и иди», тест на 6-минутную ходьбу, силовой тест на подъем по лестнице и тест на ходьбу 400 м. Для детей младшего возраста можно использовать стандартизированные шкалы оценки двигательной функции, чтобы оценить двигательную активность, на которую может повлиять нарушение мышечной функции [26].

Заключение

В последнее время саркопения выявлена у детей с хроническими заболеваниями, такими как болезни

печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, рак и у реципиентов трансплантатов органов. Однако единого мнения относительно определения детской саркопии не существует. Различные фенотипы саркопии (саркопения и саркопеническое ожирение) выявлены у здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями. Оба состояния были связаны с неблагоприятными клиническими исходами (например, задержкой роста, увеличением числа госпитализаций) у детей и подростков с хроническими заболеваниями. Этиология детской саркопии, вероятно, многофакторная, связанная с недостаточным питанием, недостаточной физической активностью и изменением метаболической среды, влияющей на накопление и функционирование скелетной мышечной массы. В литературе отсутствует информация о стандартных инструментах, которые следует использовать для оценки состояния скелетной мускулатуры и состава тела при саркопии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bauer J., Morley J.E., Schols A.M.W.J., Ferrucci L., Cruz-Jentoft A.J., Dent E. et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10(5): 956–961. DOI: 10.1002/jcsm.12483
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T. et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
3. Samoilova Y.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A., Kudlay D.A., Oleynik O.A., Spirina L.V. Markers for the Prediction of Probably Sarcopenia in Middle-Aged Individuals. *J Pers Med* 2022; 12(11): 1830. DOI: 10.3390/jpm12111830
4. Ooi P.H., Thompson-Hodgetts S., Pritchard-Wiart L., Gilmour S.M., Mager D.R. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44(3): 407–418. DOI: 10.1002/jpen.1681
5. Orsso C.E., Tibaes J.R.B., Oliveira C.L.P., Rubin D.A., Field C.J., Heymsfield S.B. et al. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? *Clin Nutr* 2019; 38(5): 2002–2015. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.012
6. Zembura M., Matusik P. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 914740. DOI: 10.3389/fendo.2022.914740
7. Mager D.R., Hager A., Gilmour S. Challenges and physiological implications of sarcopenia in children and youth in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2023; 26(6): 528–533. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000969
8. Завьялова А.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П. Причины и варианты профилактики саркопии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2022; 67(2): 34–42. [Zav'jalova A.N., Havkin A.I., Novikova V.P. Causes and prevention options for sarcopenia in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2022; 67(2): 34–42. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–2–34–42
9. Rezende I.F., Conceição-Machado M.E., Souza V.S., Santos E.M., Silva L.R. Sarcopenia in children and adolescents with chronic liver disease. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96: 439–446. DOI: 10.1016/j.jped.2019.02.005
10. Aljilani B., Tsintzas K., Jacques M., Radford S., Moran G.W. Systematic review: Sarcopenia in paediatric inflammatory bowel disease. *Clin Nutr ESPEN* 2023; 57: 647–654. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.08.009
11. Paris M.T., Bell K.E., Mourtzakis M. Myokines and adipokines in sarcopenia: understanding cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue and the role of exercise. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 52: 61–66. DOI: 10.1016/j.coph.2020.06.003
12. Ritz A., Lurz E., Berger M. Sarcopenia in Children with Solid Organ Tumors: An Instrumental Era. *Cells* 2022; 11(8): 1278. DOI: 10.3390/cells11081278
13. Jung H.N., Jung C.H., Hwang Y.C. Sarcopenia in youth. *Metabolism* 2023; 144: 155557. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155557
14. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36(1): 49–64. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
15. de Figueiredo R.S., Nogueira R.J.N., Springer A.M.M., Melro E.C., Campos N.B., Batalha R.E. et al. Sarcopenia in critically ill children: A bedside assessment using point-of-care ultrasound and anthropometry. *Clin Nutr* 2021; 40(8): 4871–4877. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.07.014
16. Giakoumaki I., Pollock N., Aljuaid T., Sannicandro A.J., Alameddine M., Owen E. et al. Postnatal Protein Intake as a Determinant of Skeletal Muscle Structure and Function in Mice—A Pilot Study. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15): 8815. DOI: 10.3390/ijms23158815
17. Sadowsky C.L. Targeting Sarcopenia as an Objective Clinical Outcome in the Care of Children with Spinal Cord-Related Paralysis: A Clinician's View. *Children (Basel)* 2023; 10(5): 837. DOI: 10.3390/children10050837
18. Sha T., Wang Y., Zhang Y., Lane N.E., Li C., Wei J. et al. Genetic Variants, Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, and Sarcopenia: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Netw Open* 2023; 6(8): e2331558. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.31558

19. Ooi P.H., Mazurak V.C., Siminoski K., Bhargava R., Yap J.Y.K., Gilmour S.M. *et al.* Deficits in Muscle Strength and Physical Performance Influence Physical Activity in Sarcopenic Children After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2020; 26(4): 537–548. DOI: 10.1002/lt.25720
20. Gilligan L.A., Towbin A.J., Dillman J.R., Somasundaram E., Trout A.T. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults. *Pediatr Radiol* 2020; 50(4): 455–464. DOI: 10.1007/s00247–019–04562–7
21. Ooi P.H., Hager A., Mazurak V.C., Dajani K., Bhargava R., Gilmour S.M., Mager D.R. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl* 2019; 25(9): 1422–1438. DOI: 10.1002/lt.25591
22. Buckinx F., Landi F., Cesari M., Fielding R.A., Visser M., Engelke K. *et al.* Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(2): 269–278. DOI: 10.1002/jcsm.12268
23. Schmidt S.C., Bosy-Westphal A., Niessner C., Woll A. Representative Body Composition Percentiles From Bioelectrical Impedance Analyses Among Children and Adolescents. *MoMo Study Clin Nutr* 2019; 38(6): 2712–2720. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.026
24. Webber C.E., Barr R.D. Age- and Gender-Dependent Values of Skeletal Muscle Mass in Healthy Children and Adolescents. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 25–29. DOI: 10.1007/s13539–011–0042–6
25. Griffiths A., Toovey R., Morgan P.E., Spittle A.J. Psychometric Properties of Gross Motor Assessment Tools for Children: A Systematic Review. *BMJ Open* 2018; 8(10): e021734. DOI: 10.1136/bmjopen-2018–021734
26. Buckinx F., Reginster J.Y., Dardenne N., Croisier J.L., Kaux J.F. *et al.* Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 60. DOI: 10.1186/s12891–015–0510–9

Поступила: 16.07.24

Received on: 2024.07.16

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.

Клиническая и генетическая гетерогенность *SATB2*-ассоциированного синдрома

С.Э. Нагиева¹, Н.А. Семенова¹, А.Р. Моргуль¹, Ж.Г. Маркова¹, Т.И. Янова², Н.А. Воробьев²,
О.С. Грознова^{3,4}, М.В. Воронцова⁵⁻⁷, Н.А. Бодунова²

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

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия;

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

⁴Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Россия;

⁷ФГНУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Clinical and genetic heterogeneity of *SATB2*-associated syndrome

S.E. Nagieva¹, N.A. Semenova¹, A.R. Morgul¹, Zh.G. Markova¹, T.I. Yanova², N.A. Vorobyov²,
O.S. Groznova^{3,4}, M.V. Vorontsova⁵⁻⁷, N.A. Bodunova²

¹Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

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

⁴Charity Fund Life Genome, Moscow, Russia;

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁶Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia;

⁷National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

SATB2-ассоциированный синдром (SAS; OMIM: 612313), ранее известный как синдром Гласс, — редкое наследственное заболевание, характеризующееся интеллектуальным дефицитом, черепно-лицевыми аномалиями, особенностями лицевого фенотипа и аномалиями зубов. Это заболевание обусловлено патогенными генетическими вариантами в гене *SATB2* или интерстициальными делециями, затрагивающими регион 2q32–q33. В статье представлены два клинических случая *SATB2*-ассоциированного синдрома. Пациент 1 — трехлетняя девочка с задержкой развития, нарушением речи, характерным лицевым фенотипом и аномалиями зубов. Полное секвенирование экзона выявило *de novo* гетерозиготный патогенный миссенс-вариант с. 1165C>T в гене *SATB2* (NM_001172509.2, p.Arg389Cys). Пациент 2 — девочка 3 лет 9 мес, у которой имелись более выраженные фенотипические особенности, включая дефицит массы тела, задержку развития, микроцефалию, расщелину неба, паховую грыжу и аномалии развития зубов и нижней челюсти. Полногеномное секвенирование и хромосомный микроматричный анализ выявили делецию 2q33.1–q34 (12,97 Мб) в гетерозиготном состоянии. Вариабельность клинических признаков в этих случаях, по-видимому, обусловлена различными типами генетических вариантов. Нами представлены подробные клинические характеристики пациентов, проведен сравнительный анализ генотип-фенотип-корреляции между различными формами одного и того же заболевания по данным наших пациентов и ранее описанных в литературе.

Ключевые слова: дети, *SATB2*-ассоциированный синдром, делеция 2q33.1–q34, задержка развития.

Для цитирования: Нагиева С.Э., Семенова Н.А., Моргуль А.Р., Маркова Ж.Г., Янова Т.И., Воробьев Н.А., Грознова О.С., Воронцова М.В., Бодунова Н.А. Клиническая и генетическая гетерогенность *SATB2*-ассоциированного синдрома. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(6): 27–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-27-33

SATB2-associated syndrome (SAS; OMIM: 612313), previously referred to as Glass syndrome, is a rare genetic disorder characterized by intellectual disability, craniofacial anomalies, distinctive facial features, and dental abnormalities. The disorder is caused by pathogenic variants in the *SATB2* gene or by interstitial deletions affecting the 2q32–q33 region. This paper presents two clinical cases of *SATB2*-associated syndrome. Patient 1 is a 3-year-old girl with developmental delay, speech impairment, characteristic facial features, and dental anomalies. Whole exome sequencing identified a *de novo* heterozygous pathogenic missense variant c.1165C>T in the *SATB2* gene (NM_001172509.2, p.Arg389Cys). Patient 2 is a 3-year-9-month-old girl with more pronounced phenotypic features, including underweight, developmental delays, microcephaly, cleft palate, inguinal hernia, and dental and mandibular abnormalities. Whole genome sequencing and chromosomal microarray analysis revealed a 2q33.1–q34 (12.97 Mb) deletion in the heterozygous state. The clinical variability observed in these cases appears to stem from different types of genetic variants. We provide detailed clinical descriptions of the patients, along with a comparative genotype-phenotype correlation analysis, using data from our patients and previously reported cases in the literature.

Key words: children, *SATB2*-associated syndrome, 2q33.1–q34 deletion, development delay.

For citation: Nagieva S.E., Semenova N.A., Morgul A.R., Markova Zh.G., Yanova T.I., Vorobyov N.A., Groznova O.S., Vorontsova M.V., Bodunova N.A. Clinical and genetic heterogeneity of *SATB2*-Associated Syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69(6): 27–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-27-33

SATB2-ассоциированный синдром (SAS; OMIM: 612313) — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание с дебютом до двухлетнего возраста и характеризующееся задержкой моторного, психоречевого развития, лицевыми дисморфиями и аномалиями развития зубов и нередко патологией скелетной системы [1]. Распространенность SAS не установлена. Однако по результатам двух недавних исследований распространенность SAS в больших выборках людей с неуточненной умственной отсталостью и задержкой развития составляет примерно 0,24–0,3% [2, 3].

I.A. Glass и соавт. [4] впервые сообщили о 16-летнем молодом человеке с тяжелой умственной отсталостью, эпилепсией, микроцефалией, расщелиной неба, низким ростом и черепно-лицевыми аномалиями с интерстициальной делецией хромосомы, вовлекающей регион 2q32.2–q33.1. После этого было описано еще несколько случаев делеции хромосомы 2q, в которых обнаружено, что ген *SATB2* входит в утерянный регион и может быть ключевым в развитии характерного фенотипа у пациентов [5–10]. Все описанные случаи с делециями, охватывающими ген *SATB2*,

имеют клинические признаки задержки психомоторного развития с нарушением речи. У большинства из них отмечались челюстно-лицевые аномалии.

К развитию *SATB2*-ассоциированного синдрома приводят различные типы патогенных вариантов. Чаще всего причиной заболевания служат гетерозиготные точковые варианты в гене *SATB2* (61%) с потерей функции (loss-of-function), на делеции или транслокации с вовлечением хромосомного района 2q33.1, включающего ген *SATB2*, приходится 22%. Кроме того, описаны внутригенные делеции/дупликации в гене *SATB2* (9%), а пациенты с хромосомными транслокациями с точкой разрыва в 2q33.1 составляют 8% от всех пациентов с SAS [1, 11, 12]. Сообщалось о случаях гонадного/соматического мозаицизма [13, 14]. Наиболее вероятный механизм развития заболевания — гаплонедостаточность, при этом описано несколько случаев нонсенс-мутации с доминант-негативным эффектом (gain-of-function) c.715C>T:p.(Arg239*) [15, 16].

Клиническая картина вариабельна в зависимости от типа мутации. При крупных делециях в регионе 2q32–q33, помимо описанной симптоматики, наблюдаются аномалии мочеполовой системы (гипоспадия, паховые грыжи), пороки сердца (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки). Кроме того, у некоторых пациентов зарегистрированы эктодермальные нарушения (тонкая кожа, редкие и ломкие волосы) и уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки. Отмечено, что микроцефалия, задержка пре- и постнатального физического развития при хромосомных делециях встречаются чаще, чем при точковых внутригенных мутациях [1].

Ген *SATB2* содержит 11 экзонов и имеет длину 191 Кб (NM_001172509.2). Он расположен на длинном плече хромосомы 2 в локусе 2q32–q33 [17]. *SATB2* кодирует ДНК-связывающий транскрипционный фактор, который регулирует экспрессию генов через ремоделирование хроматина, взаимодействие с другими белками и связывание с рецепторами лигандов [18]. Активная экспрессия *SATB2* наблюдается в головном мозге и костной ткани [19]. Он также играет важную роль в дифференцировке остеобластов и регуляции развития черепно-лицевой системы [20]. Белок содержит высококонсервативные домены CUT1, CUT2 и C-концевой гомеодомен. Патогенные миссенс-варианты в CUT1 и CUT2 нарушают связывание и диссоциацию хроматина, что приводит к нарушению функции белка в целом [2]. Общий спектр ранее выявленных патогенных миссенс-вариантов в доменах CUT1 и CUT2 гена *SATB2* представлен на рис. 1.

В статье описаны клинические случаи двух неродственных пациентов с гетерозиготным вариантом с. 1165C>T в гене *SATB2* и делецией 2q33.1–q34 и проведена сравнительная оценка фенотип-генотип-корреляции у пробандов с *SATB2*-ассоциированным синдромом.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Нагиева Сабина Эльмановна — ординатор по специальности «Генетика», науч. сотр. лаборатории редактирования генома Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0002–8837–4722

Семенова Наталия Александровна — к.м.н., врач-генетик, вед. науч. сотр. консультативного отдела Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0001–7041–045X

Моргуль Анна Романовна — ординатор по специальности «Генетика» Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0002–2637–7485

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

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Янова Татьяна Ивановна — врач-генетик центра персонализированной медицины Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, ORCID: 0000–0001–5146–6925

Воробьев Никита Анатольевич — врач клинической лабораторной диагностики центра персонализированной медицины Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, ORCID: 0009–0005–4979–4301

Бодунова Наталья Александровна — к.м.н., зав. центром персонализированной медицины Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, ORCID: 0000–0002–3119–7673

1111238 Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, кор. 1

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтишева; дир. благотворительного фонда «Геном жизни», ORCID: 0000–0002–7511–3240

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Воронцова Мария Владимировна — к.м.н., зав. лабораторией молекулярной эндокринологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, зав. лабораторией терапии орфанных заболеваний Центра живых систем Московского физико-технического института, вед. науч. сотр. Института детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0000–0002–9124–294X

119991 Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

Характеристика пациентов и методы исследования

Нами подробно описаны две неродственные девочки из российских семей, проживающих в Московской области. Пациентки обследованы в ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», клинические данные получены из медицинской документации и со слов родителей пробандов. От всех законных представителей пациентов получено информированное согласие перед консультацией и проведением генетического тестирования.

Полное экзомное секвенирование (WES) проводилось с использованием считывания спаренных концов парного (2×75 п.н.) на секвенаторе IlluminaNextSeq 500. Библиотеки созданы с помощью набора IlluminaTruSeq Exome. Обнаруженные варианты аннотированы в соответствии со стандартной номенклатурой: [http://varnomen. Journal of Genetics \(2020\) 99:29](http://varnomen. Journal of Genetics (2020) 99:29), а также с использованием российских рекомендаций по интерпретации вариантов [21]. Данные секвенирования проанализированы с помощью стандартного пайплайна Illumina <https://basespace.illumina.com>. Среднее покрытие для данного образца составило $\times 102,4$, при этом 3% фрагментов имели покрытие менее 10. Для валидации варианта, обнаруженного у пробанда, и подтверждения его наличия у родителей проведено секвенирование по Сэнгеру.

Полногеномное секвенирование (WGS) проводили на высокопроизводительных секвенаторах NGS DNBseq-T7 и DNBseq-G400 (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Все последующие этапы, включая секвенирование PE150 (paired-end 2×150 bp), проводили в соответствии со стандартными протоколами производителя. Средняя глубина прочтений составляла $30 \times$. Идентификацию генетических вариантов осуществляли с помощью ускорителей биоинформационного анализа MegaBOLT (MGI, Шэньчжэнь, Китай).

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили на платформе Affymetrix с использованием олигонуклеотидных микрочипов высокой плотности Cytoscan HD в соответствии с протоколом производителя (Affymetrix, США). Полученные данные анализировали с помощью программы Chromosome Analysis Suite — ChAS (версия 4.0). Патогенность выявленных вариантов оценивали с использованием баз данных OMIM, DECIPHER и DGV. Результат хромосомного микроматричного анализа указан в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой ISCN.

Для анализа фенотипов лица пациентов использовали программу face2gene (FDN Inc., Boston, MA, USA; <https://www.face2gene.com>).

Результаты

Пациент 1. Пробанд девочка 3 года 1 мес с задержкой психоречевого развития. Семейный анамнез не отягощен. Брак неблизкородственный. Единственный ребенок в браке от первой беременности (рис. 2, а). Роды в срок. При рождении масса 3260 г ($-0,44$ SDS), длина 52 см ($-1,18$ SDS), оценка по шкале АПГАР 8/8 баллов. Перинатальный период протекал без особенностей. С раннего возраста отмечается задержка моторного, позже — речевого развития. Голову держит с 4 мес, ходит с 14 мес. На момент осмотра речи у ребенка нет.

Данные инструментальных исследований: при магнитно-резонансной томографии головного мозга структурная патология не выявлена; по результатам электроэнцефалографии данных, подтверждающих эписиндром, нет; при стимуляционной электронейромиографии признаки первично-мышечного дефекта не обнаружены; по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружена гепатомегалия, повторная диагностика не проводилась. Уровень креатинкиназы в норме.

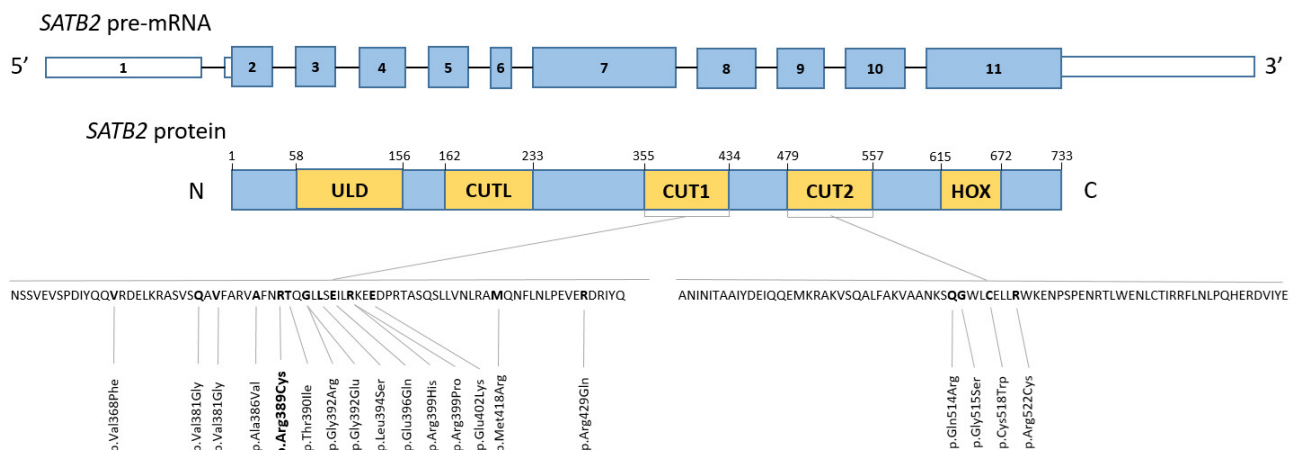


Рис. 1. Структура гена SATB2 и спектр миссенс-вариантов в доменах CUT1 и CUT2, выявленных ранее у пациентов с SAS. Вариант, обнаруженный у пациента 1, выделен жирным шрифтом.

Fig. 1. The SATB2 gene structure and the spectrum of missense variants in CUT1 and CUT2 domains detected earlier in patients with SAS. The variant detected in patient 1 is highlighted in bold.

В связи с гепатомегалией у ребенка с задержкой развития для исключения лизосомных болезней накопления проводилась ферментная диагностика болезни Гоше, Ниманна–Пика типов А/В и С, дефицита кислой липазы; биохимическая диагностика болезни Вильсона–Коновалова (определение уровня церулоплазмينا в крови, меди в моче). Патологии не выявлено. Определялся уровень аминокислот и ацилкарнитинов крови методом tandemной масс-спектрометрии крови, патологии не выявлено.

При осмотре отмечаются выступающий лоб, гипоплазия надбровных дуг, антимоноголоидный разрез глаз, короткий сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, скученный рост зубов на нижней челюсти (удалены три молочных зуба), микрогнатия. Окружность головы 50 см (0,41 SDS). Анализ фенотипа пациента 1 с помощью программы face2gene выявил *SATB2*-ассоциированный синдром с низкой и умеренной степенью выраженности (рис. 2, б, в).

Рекомендовано клиническое секвенирование экзона. Выявлен ранее описанный как патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в 8-м экзоне гена *SATB2* с. 1165C>T, приводящий к замене аминокислоты в позиции 389 белка (p.Arg389Cys, NM_001172517.1). Данный генетический вариант ассоциирован с синдромом Glass (OMIM#612313). Анализ сегрегации в семье методом секвенирования по Сэнгеру подтвердил *de novo* происхождение варианта.

На основании данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных обследований, а также молекулярно-генетического исследования ребенку установлен диагноз *SATB2*-ассоциированный синдром.

Пациент 2. Поводом для обращения семьи к генетику в ФГБНУ «МГНЦ» стала выраженная задержка моторного и психоречевого развития у дочери. Семейный анамнез не отягощен, у пробында есть здоровый полусибс (брат) по отцу 15 лет (рис. 3, а). Брак не родственник. Ребенок от третьей беременности (первая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на 5-й неделе, вторая — неразвивающаяся беременность на 9-й неделе гестации). Данная беременность протекала на фоне токсикоза, повышенного тонуса матки в I триместре, во II триместре при плановом ультразвуковом исследовании диагностировали истмико-цервикальную недостаточность, на 20–21-й неделе были наложены швы на шейку матки. На 32-й неделе гестации, со слов матери, диагностировали гипоксию плода, в связи с этим получала дневное стационарное лечение, назначался актовегин, с 34-й недели гестации получала клексан по поводу тромбофилии. Также с 34-й недели у матери отмечалась артериальная гипертензия (артериальное давление 160/100 мм рт. ст.), преэклампсия. Роды на 36-й неделе гестации путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 2180 г (–1,18 SDS), длина тела 45 см (–0,52 SDS), окружность головы 31 см (–3,62 SDS), оценка по шкале АПГАР 7/7 баллов. Ребенок кричал не сразу, после родов была переведена в отделение реанимации, девочка нуждалась в респираторной поддержке, проводилась искусственная вентиляция легких в течение 5 сут, на 9-е сутки переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью

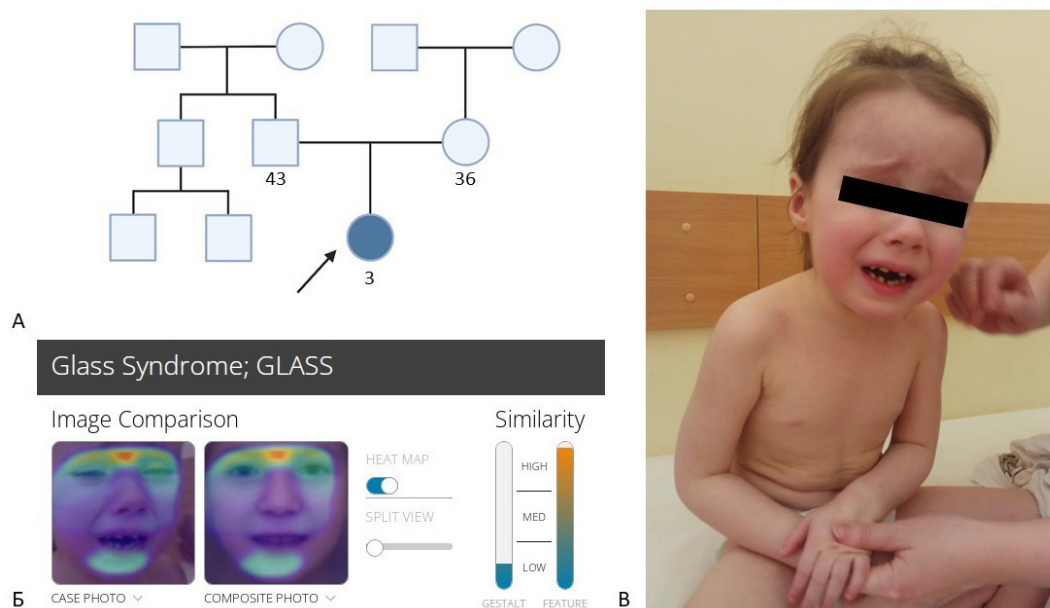


Рис. 2. Семейная родословная (а), фенотип пациента 1 (б) и результаты анализа (в) с помощью программы face2gene (FDN Inc., США; <https://www.face2gene.com>).

Fig. 2. A: Family pedigree. Б and B: phenotype of patient 1 and results of analysis using “face2gene” software (FDN Inc., USA; <https://www.face2gene.com>).

в связи с течением врожденной пневмонии, а также неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения центральной нервной системы за счет церебральной депрессии на фоне недоношенности. Выписана на 22-е сутки в удовлетворительном состоянии. В грудном возрасте обращали внимание частые срыгивания. Раннее нервно-психическое развитие с задержкой: голову держит с 7 мес, переворачивается с 7 мес, сидит с 1 года 3 мес, ходит с 2 лет. С возраста 2 лет 5 мес появился бруксизм; с 2 лет — замирания с тоническим напряжением конечностей до 1 мин, терапия не назначалась. В настоящее время ребенок не говорит. Наблюдается у офтальмолога по поводу сходящегося альтернирующего косоглазия, гиперметропии слабой степени с астигматизмом обоих глаз, а также поражения зрительных путей.

Проведено хирургическое лечение: зондирование носослезного канала обоих глаз на 1-м месяце жизни, лапароскопическая герниорафия с двух сторон в связи с двусторонней паховой грыжей на 10-м месяце жизни, первичная хейлориносептопластика под эндотрахеальной анестезией по поводу врожденной неполной левосторонней расщелины верхней губы, позиционной плагицефалии на 11-м месяце жизни. Удалены зубы 5.1, 5.2 в 1 год 11 мес, периостеотомия верхней челюсти и экстракция зуба 6.1 в возрасте 2 лет.

Результаты лабораторных исследований: повышенный уровень щелочной фосфатазы до 452 МЕ/л (норма 142–335 ед/л), прокальцитонина 0,11 нг/мл (норма 0–0,05 нг/мл), паратиреоидного гормона 65,9 пг/мл (норма 15–62 пг/мл), пониженный уровень инсулина 1,5 мМЕ/мл (норма от 6 мМЕ/мл), глюкозы натощак 3,91 ммоль/л

(норма 4–5,7 ммоль/л). При анализе уровня аминокислот и ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии данных, подтверждающих наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот, не выявлено.

Результаты инструментальных исследований: по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены умеренные резидуальные постинсультные изменения в перивентрикулярном белом веществе лобно-теменных областей; ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило гепатомегалию; с помощью дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов брахиоцефальных отделов шеи определялась непрямойной ход сосудов экстракраниального отдела — гемодинамически незначимая деформация позвоночных артерий в сегменте V1–3, деформация внутренней сонной артерии в дистальном отделе, признаки дисциркуляции в каротидном бассейне в виде снижения кровотока по общей сонной артерии, в вертебробазилярном бассейне гемодинамика ускорена слева, умеренный гипертонус слева; по результатам электроэнцефалографии эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Проведенные ранее генетические исследования: цитогенетическое исследование (кариотип) нормальный женский 46, XX; обследована на делецию в районе 22q11.2 методом FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) — изменений не обнаружено.

При осмотре пробанда отмечено гиперактивное поведение. Фенотип: микроцефалия, высокий лоб, гипоплазия надбровных дуг, эпикант, удлиненный

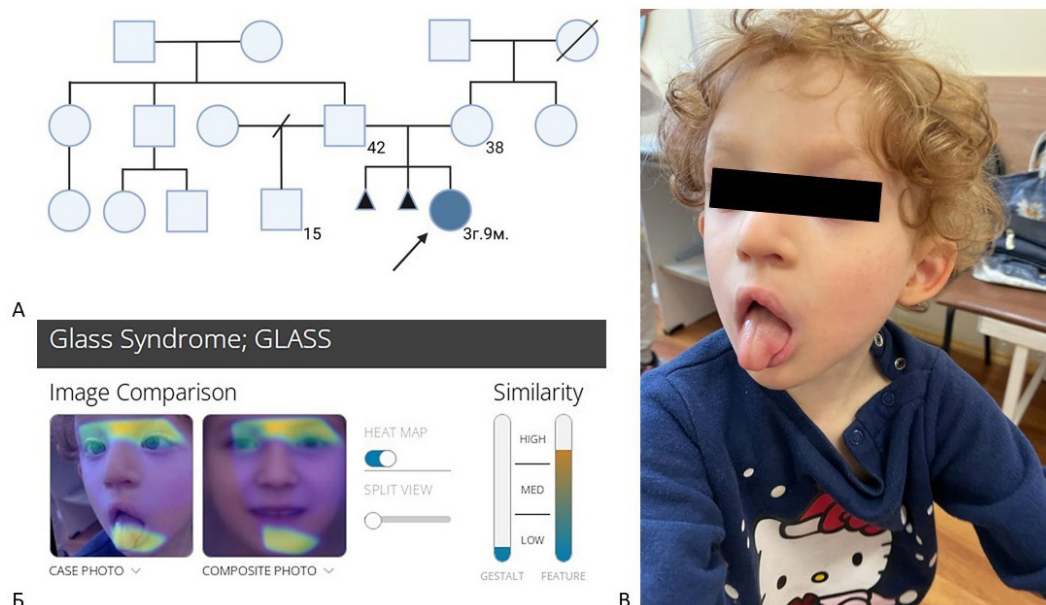


Рис. 3. Семейная родословная (а), фенотип пациента 2 (б) и результаты анализа (в) с использованием программного обеспечения face2gene (FDN Inc., Boston, MA, USA; <https://www.face2gene.com>).

Fig. 3. Family pedigree (a), B and C: phenotype of patient 2 and results of analysis using “face2gene” software (FDN Inc., Boston, MA, USA; <https://www.face2gene.com>).

разрез глаз, широкая переносица, высокая спинка носа, короткий фильтр, гипертелоризм, ротированные низко посаженные ушные раковины, рубец от операции по поводу неполной левосторонней расщелины верхней губы, гипертелоризм сосков, эквинусно-вальгусные установки стоп и нарушение осанки по типу сколиоза (рис. 3, б, в). При первом обращении в 1 год 8 мес рост ребенка составлял 82 см (–0,26 SDS), масса тела 9 кг (–2,42 SDS), окружность головы 43 см (–3,26 SDS). На повторном приеме в возрасте 3 лет 9 мес рост 95 см (–0,87 SDS), масса тела 10 кг (–4,24 SDS), окружность головы 45,5 см (–3,51 SDS).

При полногеномном секвенировании выявлена делеция в гетерозиготном состоянии структурного генетического варианта chr2:198500000–211500000 размером около 13 Mb, захватывающая область 23 морбидных генов (*SATB2*, *CASP8*, *CASP10*, *CSP1*, *UNC80* и др.). Хромосомный микроматричный анализ подтвердил наличие делеции размером 12,9 млн п.н. участка 2q33.1q34 в гетерозиготном состоянии — arr[hg19] 2q33.1q34(199358250_212327695) x1.

При использовании программы face2gene для анализа фенотипа пациента 2 не было предложено синдромов, соответствующих фенотипу пробанда (см. рис. 3, б). Молекулярно-генетические и цитогенетические исследования позволили подтвердить диагноз *SATB2*-ассоциированный синдром данному пробанду.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы описали два клинических случая *SATB2*-ассоциированного синдрома: с миссенс-вариантом и крупной хромосомной делецией. Мы сравнили клинические симптомы наших пациентов с ранее описанными данными двух больших когорт пациентов с SAS [1, 2] и разделили всех

пациентов на две группы: 1) пациенты с хромосомными перестройками, затрагивающими несколько генов, включая *SATB2*; 2) пациенты с генетическими вариантами, затрагивающими только ген *SATB2*. Сравнительные данные представлены в таблице.

В обеих группах повторяющимися клиническими признаками были задержка нервно-психического развития и нарушения речи. При сравнении клинических характеристик пациентов из двух описанных групп в первой наблюдалась статистически значимая ассоциация с пре- или постнатальной задержкой роста (см. таблицу). В частности, вероятность задержки роста у лиц первой группы была значительно выше, а отношение шансов (ОШ) составило 21,60 (95% доверительный интервал 4,15–122,83), что свидетельствует о сильной ассоциации между крупными хромосомными перестройками, затрагивающими несколько генов, включая *SATB2*, и этим клиническим проявлением. Это наблюдение выдвигает гипотезу о том что соседние с *SATB2* гены играют роль в формировании фенотипа пре- или постнатальной задержки роста.

Н. Bengani и соавт. [2], используя в своем исследовании сравнительный анализ фенотипов пациентов с различными мутациями, пришли к выводу, что существенных различий между группами с миссенс-вариантами и с вариантами с потерей функции не было. В нашем описании пациент 2 отличался от пациента 1 и имел более выраженные фенотипические признаки. Нельзя исключить вероятный вклад в клиническую картину у пациента 2 гипопластичности других генов, входящих в утраченный вследствие делеции регион.

Заключение

Таким образом, мы представили двух пациентов с *SATB2*-ассоциированным синдромом, данные кото-

Таблица. Сравнительная характеристика клинических особенностей наших пациентов и клинических данных в научной литературе

Table. Comparative characterization of clinical features of our patients and clinical data in the research literature

Характеристики	Хромосомные перестройки, затрагивающие множество генов, включая <i>SATB2</i> (N пациентов = 17 [1]), %	Генетические варианты, влияющие только на ген <i>SATB2</i> (N пациентов = 24 [1] + 19 [2] = 43), %	Скорректированное значение <i>p</i>	Пациент 1	Пациент 2
Нарушение психомоторного развития	16/16 (100,0%)	43/43 (100%)	1,000	+	+
Нарушения речи	16/16 (100,0%)	38/43 (88,4%)	0,620	+	+
Пре- или постнатальная задержка физического развития	12/17 (70,6%)	4/40 (10,0%)	6,000e–005	–	–
Расщелина неба	8/17 (47,1%)	25/43 (58,1%)	0,850	–	+
Слюнотечение	НД	12/19 (63,2%)	–	–	–
Зубные аномалии	15/16 (93,8%)	23/37 (62,2%)	0,066	+	+
Микроцефалия	6/17 (35,3%)	4/17 (23,5%)	0,850	–	+

Примечание. Скорректированное значение *p* рассчитывали по оригинальному методу FDR Бенджамини и Хохберга (*Q*=1%). НД — нет данных.

Adjusted *p*-value was calculated by the original FDR method of Benjamini and Hochberg (*Q*=1%).

рых демонстрируют клиническую и генетическую гетерогенность заболевания. Оценка корреляции между генотипом и фенотипом помогает улучшить диагностику и в будущем применять более персонализиро-

ванный подход к лечению и уходу за пациентами с этим заболеванием. Оценка генотип-фенотип корреляции позволяет расширить наши представления о возможном патогенезе SATB2-ассоциированного синдрома.

Благодарим Андрея Марахонова за помощь в проведении статистического анализа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Zarate Y.A., Fish J.L. SATB2-associated syndrome: Mechanisms, phenotype, and practical recommendations. *Am J Med Genet A* 2017; 173(2): 327–337. DOI: 10.1002/ajmg.a.38022
- Bengani H., Handley M., Alvi M., Ibitoye R., Lees M., Lynch S.A. et al. Clinical and molecular consequences of disease-associated de novo mutations in SATB2. *Genet Med* 2017; 19(8): 900–908. DOI: 10.1038/gim.2016.211
- Zarate Y.A., Kalsner L., Basinger A., Jones J.R., Li C., Szybowska M. et al. Genotype and phenotype in 12 additional individuals with SATB2-associated syndrome. *Clin Genet* 2017; 92(4): 423–429. DOI: 10.1111/cge.12982
- Glass I.A., Swindlehurst C.A., Aitken D.A., McCrea W., Boyd E. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2 with normal levels of isocitrate dehydrogenase. *J Med Genet* 1989; 26(2): 127–130. DOI: 10.1136/jmg.26.2.127
- Van Buggenhout G., Van Ravenswaaij-Arts C., Mc Maas N., Thoelen R., Vogels A., Smeets D. et al. The del(2)(q32.2q33) deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients. *Eur J Med Genet* 2005; 48(3): 276–289. DOI: 10.1016/j.ejmg.2005.05.005
- de Ravel T.J., Balikova I., Thiry P., Vermeesch J.R., Frijns J.P. Another patient with a de novo deletion further delineates the 2q33.1 microdeletion syndrome. *Eur J Med Genet* 2009; 52(2–3): 120–122. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.01.002
- Urquhart J., Black G.C., Clayton-Smith J. 4.5 Mb microdeletion in chromosome band 2q33.1 associated with learning disability and cleft palate. *Eur J Med Genet* 2009; 52(6): 454–457. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.06.003
- Balasubramanian M., Smith K., Basel-Vanagaite L., Feingold M.F., Brock P., Gowans G.C. et al. Case series: 2q33.1 microdeletion syndrome—further delineation of the phenotype. *J Med Genet* 2011; 48(5): 290–298. DOI: 10.1136/jmg.2010.084491
- Mc Cormack A., Taylor J., Gregersen N., George A.M., Love D.R. Delineation of 2q32q35 deletion phenotypes: two apparent «proximal» and «distal» syndromes. *Case Rep Genet* 2013; 2013: 823451. DOI: 10.1155/2013/823451
- Yu N., Shin S., Lee K.A. First Korean case of SATB2-associated 2q32–q33 microdeletion syndrome. *Ann Lab Med* 2015; 35(2): 275–278. DOI: 10.3343/alm.2015.35.2.275
- Zhu Y.Y., Sun G.L., Yang Z.L. SATB2-associated syndrome caused by a novel SATB2 mutation in a Chinese boy: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2021; 9(21): 6081–6090. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i21.6081
- Liedén A., Kvarnung M., Nilsson D., Sahlin E., Lundberg E.S. Intragenic duplication—a novel causative mechanism for SATB2-associated syndrome. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(12): 3083–3087. DOI: 10.1002/ajmg.a.36769
- Grelet M., Mortreux J., Alazard E., Sigaudy S., Philip N., Misirlian C. SATB2-associated syndrome: first report of a gonadal and somatic mosaicism for an intragenic copy number variation. *Clin Dysmorphol* 2019; 28(4): 205–210. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000293
- Qian Y., Liu J., Yang Y., Chen M., Jin C., Chen P. et al. Paternal Low-Level Mosaicism-Caused SATB2-Associated Syndrome. *Front Genet* 2019; 10: 630. DOI: 10.3389/fgene.2019.00630
- Leoyklang P., Suphapeetiporn K., Srichomthong C., Tongkobpetch S., Fietze S., Dorward H. et al. Disorders with similar clinical phenotypes reveal underlying genetic interaction: SATB2 acts as an activator of the UPF3B gene. *Hum Genet* 2013; 132(12): 1383–1393. DOI: 10.1007/s00439-013-1345-9
- Döcker D., Schubach M., Menzel M., Munz M., Spaich C., Biskup S., Bartholdi D. Further delineation of the SATB2 phenotype. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(8): 1034–1039. DOI: 10.1038/ejhg.2013.280
- Machado R.D., Pauciulo M.W., Fretwell N., Veal C., Thomson J.R., Vilarinho Güell C. et al. A physical and transcript map based upon refinement of the critical interval for PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Genomics* 2000; 68(2): 220–228. DOI: 10.1006/geno.2000.6291
- Dobrev G., Chahrouh M., Dautzenberg M., Chirivella L., Kanzler B., Fariñas I. et al. SATB2 is a multifunctional determinant of craniofacial patterning and osteoblast differentiation. *Cell* 2006; 125(5): 971–986. DOI: 10.1016/j.cell.2006.05.012
- Краснощечкова Е.И., Зыкин П.А., Ткаченко Л.А., Козубенко Е.А., Костин Н.А., Цветков Е.А. и др. Особенности развития коры мозга человека во втором триместре гестации. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова* 2021; 71(5): 605–619. [Krasnoshechkova E.I., Zykin P.A., Tkachenko L.A., Kozubenko E.A., Kostin N.A., Tsvetkov E.A. et al. Features of differentiation of the human cerebral cortex during the second trimester of gestation. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2021; 71(5): 605–619. (in Russ.)] DOI: 10.31857/S0044467721040043
- Dowrey T., Schwager E.E., Duong J., Merkuri F., Zarate Y.A., Fish J.L. Satb2 regulates proliferation and nuclear integrity of pre-osteoblasts. *Bone* 2019; 127: 488–498. DOI: 10.1016/j.bone.2019.07.017
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (mps) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3–23 [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Meditsinskaya genetika* 2019; 18(2): 3–23. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

Поступила: 06.08.24

Received on: 2024.08.06

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-генетические характеристики российской когорты детей с синдромом Марфана

Д.Ю. Грицевская, А.Н. Путинцев, Д.А. Никольский, А.Н. Семячкина, Е.А. Николаева,
М.А. Школьникова, В.Ю. Воинова

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

Clinical and genetic features of the Russian cohort of children with Marfan syndrome

D. Yu. Gritsevskaja, A. N. Putintsev, D. A. Nikolskij, A. N. Semiachkina, E. A. Nikolaeva,
M. A. Shkolnikova, V. Yu. Voinova

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

Синдром Марфана (ОМIM # 154700) — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание соединительной ткани, обусловленное мутациями в гене *FBNI* и характеризующееся выраженной вариабельностью клинической картины, в том числе сердечно-сосудистых проявлений. Причины этой вариабельности недостаточно изучены и к настоящему времени выявлено относительно мало генофенотипических корреляций. Обследованы 66 детей с синдромом Марфана с целью выявления генофенотипических корреляций. Использованы биохимические, функциональные и генетические методы исследований, благодаря которым подтверждена положительная корреляция между эктопией хрусталика и миссенс-вариантами в гене *FBNI*. Кроме того, пациенты с мутациями по типу потери функции, в отличие от пациентов с миссенс-мутациями, имеют статистически значимо большие размеры аорты, ранний дебют деформации стоп, выраженную долихостеномию, более высокую частоту развития контрактур локтевого сустава, деформации грудной клетки, дилатации аорты. Пациенты с миссенс-вариантами с потерей остатков цистеина, в отличие от пациентов без вовлечения цистеина демонстрируют более ранний дебют деформации позвоночника, больший уровень натрийуретического пептида, большие размеры аорты, чаще страдают деформацией грудной клетки, в частности, килевидной, имеют эктопию хрусталика и более выраженную тенденцию к развитию остеопороза. У пациентов с мутациями в экзонах с 11-го по 20-й, в отличие от пациентов с мутациями в других экзонах, реже выявляются килевидная деформация грудной клетки и дилатация аорты, а также менее выражена долихостеномия. Пациенты с мутациями в экзонах с 51 по 66 независимо от типа мутации, реже других имеют эктопию хрусталика. Таким образом, на основании анализа генофенотипических корреляций в когорте из 66 детей с синдромом Марфана определен ряд статистически значимых корреляций фенотипических признаков синдрома Марфана с типом мутации и ее локализацией в гене *FBNI*. Исследование подтвердило, что устойчивые генофенотипические корреляции приобретают все большую важность для понимания вариабельности клинической картины и прогноза тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: дети, генотип-фенотип, ген *FBNI*, гаплонедостаточность, доминантнегативный эффект.

Для цитирования: Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Школьникова М.А., Воинова В.Ю. Клинико-генетические характеристики российской когорты детей с синдромом Марфана. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(6): 34–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-34-42

Marfan syndrome (OMIM #154700) is an autosomal dominantly inherited connective tissue disorder caused by mutations in the *FBNI* gene and is marked by significant clinical variability, including cardiovascular manifestations. The causes of this variability remain inadequately studied, and relatively few genotype-phenotype correlations have been identified to date. In this study, we examined 66 children with Marfan syndrome to identify genotype-phenotype correlations. Biochemical, functional, and genetic research methods were employed, confirming a positive correlation between ectopia lentis and missense variants in the *FBNI* gene. Additionally, in our cohort, patients with loss-of-function (LoF) mutations, compared to those with missense mutations, statistically showed larger aortic dimensions, earlier onset of foot deformities, marked dolichostenomelia, a higher frequency of elbow contractures, chest deformities, and aortic dilation. Patients with missense variants involving cysteine loss, as opposed to those without cysteine involvement, demonstrated an earlier onset of spinal deformity, higher natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, larger aortic sizes, increased prevalence of chest deformities, particularly carinatum, ectopia lentis, and a greater propensity for osteoporosis. Patients with mutations in exons 11 to 20, compared to those with mutations in other exons, were less likely to exhibit pectus carinatum and aortic dilation and had less pronounced dolichostenomelia. Patients with mutations in exons 51 to 66, regardless of mutation type, were less likely to present with ectopia lentis. Thus, based on an analysis of genotype-phenotype correlations in a cohort of 66 children with Marfan syndrome, we identified several statistically significant correlations between phenotypic features of Marfan syndrome and mutation type and location within the *FBNI* gene. This study confirmed that stable genotype-phenotype correlations are increasingly important for understanding clinical variability and for predicting disease severity.

Key words: children, genotype-phenotype, *FBNI* gene, haploinsufficiency, dominant-negative effect.

For citation: Gricevskaja D.Yu., Putincev A.N., Nikolskij D.A., Semjachkina A.N., Nikolaeva E.A., Shkolnikova M.A., Voinova V.Ju. Clinical and genetic features of the Russian cohort of children with Marfan syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(6): 34–42 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-34-42

Синдром Марфана (ОМIM # 154700) — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание соединительной ткани, распространенность которого составляет 1:5000 [1]. В связи с повсе-

местным распространением соединительной ткани в организме при данном синдроме в патологический процесс вовлечены практически все системы органов.

В 1991 г. детский кардиолог Hal Dietz выявил генетическую причину синдрома Марфана — мутации гена *FBNI*, кодирующего белок фибриллин-1, который служит компонентом внеклеточного матрикса и регулятором активности сигнального пути TGF- β [2]. Ген *FBNI* состоит из 66 экзонов.

Синдром Марфана — уникальный синдром дисплазии соединительной ткани, к развитию которого ведет сочетание двух патофизиологических механизмов: 1) нарушение структурной функции фибриллина-1, вероятно, вследствие миссенс-мутаций; 2) нарушение регуляторной функции сигнального пути TGF- β вследствие мутаций по типу потери функции (loss of function — LoF) [3]. Первый механизм наиболее ярко проявляется эктопией хрусталика у детей с миссенс-мутациями гена *FBNI*. Так, согласно гипотезе L. Faivre и соавт. [3], а также P. Arnaud и соавт. [4] нарушение структуры фибриллина-1 вследствие, например, потери цистеиновых остатков из-за миссенс-мутаций, ведет к несостоятельности связочного аппарата хрусталика и, следовательно, его дислокации [3, 4]. Проявлением второго патогенетического механизма служат ускоренный рост костей и дилатация аорты, у детей с LoF-мутациями выраженные в большей степени, чем у детей с миссенс-мутациями. В костной ткани гаплонедостаточность фибриллина-1 из-за LoF-мутаций, вероятно, приводит к нарушению передачи сигналов по пути TGF- β , вызывая ускоренный рост костей [3].

Несмотря на известную этиологию и успехи в исследовании патогенеза синдрома Марфана, механизм, с помощью которого мутации в *FBNI* приводят к заболеванию, до конца не ясен. В основном это связано с отсутствием к настоящему времени достаточно изученных генофенотипических корреляций,

позволяющих пролить свет на звенья патогенеза заболевания. С момента открытия гена *FBNI* как причины синдрома предприняты многочисленные попытки изучения генофенотипических корреляций, но и по сей день исследователи в этой области сталкиваются с трудностями их поиска. Показано, что тип и локализация мутаций имеют решающее значение в формировании клинических проявлений. Так, мутации этого гена могут не только приводить к возникновению синдрома Марфана, но и в зависимости от локализации в конкретном экзоне, могут вызывать отличные от синдрома Марфана по клинической картине и течению другие заболевания, такие как синдромы Вейля—Марчезани, гелеофизической дисплазии 2-го типа, марфаноид-прогероид-липодистрофии и т.д. [5].

Первоначальные неудачные попытки поиска гено-тип-фенотип корреляций основывались на разделении пациентов по клиническим характеристикам. В то же время генетическим особенностям не уделялось должного внимания. Лишь с развитием технологии секвенирования нового поколения (NGS) стало возможным генетически характеризовать большие когорты больных и исследовать особенности фенотипа в зависимости от типа и позиции мутации в гене *FBNI*. К настоящему времени выявлено несколько корреляций. Одна из наиболее известных описана выше относительно наличия эктопии хрусталика у пациентов с миссенс-вариантами и ее практическое отсутствие у пациентов с LoF-мутациями. В то же время у пациентов с гаплонедостаточностью наблюдаются более тяжелые поражения скелета и кожи, а именно более выражены высокорослость, арахнодактилия, долихостеномелия, деформация грудной клетки, высокое небо, плоскостопие, кожные стрии [3, 5]. Еще одной достоверной корреляцией, выявленной к настоящему времени, является более выраженное поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с LoF-мутациями по сравнению с таковым у пациентов с миссенс-мутациями. Более выраженное поражение сердечно-сосудистой системы подразумевает высокий риск расслоения аорты, больший риск хирургического вмешательства, сердечно-сосудистой смерти, любого сердечно-сосудистого осложнения [6].

Проведен ряд исследований корреляций внутри групп пациентов с миссенс-мутациями. Ввиду того что фибриллины представляют собой внеклеточные белки с самым высоким содержанием остатков цистеина (14%), участвующих в дисульфидных связях и играющих важную роль в формировании структуры и функционировании фибриллина, проведены сравнения между пациентами с миссенс-мутациями, затрагивающими цистеин, и пациентами с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина или создающими дополнительный цистеин. Миссенс-мутации с потерей цистеина связаны с более тяжелым сердечно-сосудистым фенотипом (частое расслоение аорты или хирургическое вмешательство;

© Коллектив авторов, 2024

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

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

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

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

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Института Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7146–7220

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., гл. детский кардиолог, ORCID: 0000–0002–8656–619X

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

$p < 0,0001$), с крайне тяжелым повреждением скелета и большим риском эктопии хрусталика. Напротив, миссенс-варианты, ведущие к включению в белок дополнительного цистеина, связаны с меньшей степенью поражения аорты и более легким вовлечением скелета. Наконец, миссенс-варианты, не изменяющие содержание цистеина в фибриллин-1, связаны с промежуточным риском развития поражения аорты, но тяжелого повреждения скелета и наименьшим риском эктопии хрусталика [3, 4, 7].

В зависимости от локализации мутации также выявлены некоторые корреляции. Например, наиболее тяжелое течение синдрома Марфана ассоциировано с «неонатальной областью» гена, включающей с 24-го по 32-й экзоны, которые кодируют 12 доменов cbEGF (подобных эпидермальному фактору роста), важных для сборки микрофибрилл. В то же время мутации, расположенные в экзонах 59–65, связаны с более легкими фенотипами синдрома Марфана. Кроме того, миссенс-мутации в экзонах 1–10, затрагивающие аминокислоты, расположенные перед богатой пролином областью фибриллина-1, связаны с умеренными нарушениями сердечно-сосудистой системы [8]. Зависимость фенотипа от локализации мутации объясняется тем, что различные экзоны гена *FBN1* кодируют разные функциональные домены, нарушая тем самым либо структурную, либо сигнальную функцию белка FBN1.

Следует отметить более выраженное повреждение у мужчин в сравнении с женщинами аорты и меньшее — скелета [4]. Помимо этого, обнаружено, что дети, унаследовавшие каузативный вариант именно от матери, которая перенесла операцию на аорте или ее расслоение, также имеют высокую вероятность расслоения аорты или оперативного вмешательства на ней [9].

Предпринимались попытки изучить наследуемость клинических признаков. Самая высокая наследуемость показана для эктопии хрусталика ($> 60\%$). Тем не менее большинство особенностей скелета или сердечно-сосудистой системы демонстрировали наследуемость от 40 до 60% [9]. Это может свидетельствовать об особом влиянии генетических модификаторов на проявление тех или иных признаков синдрома.

Несмотря на большую доступность молекулярно-генетического исследования в последние годы, в постановке диагноза синдрома Марфана по-прежнему важную роль играет клиническое обследование ребенка. Диагноз синдрома Марфана ставится на основании Гентских критериев, которые включают генетический анализ, семейный анамнез и спектр клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы, скелета и органа зрения [10]. Учитывая, что признаки поражения органа зрения и скелетной системы в большинстве случаев манифестируют гораздо раньше, чем сердечно-сосудистые аномалии, а основной причиной смерти при этом заболевании

служит разрыв аневризмы аорты, выявление корреляций между поражениями разных систем и органов имеет важное прогностическое значение [11]. Выявление новых генофенотипических корреляций позволит специалистам на основании типа и локализации каузативной мутации прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения, определять тактику медикаментозного и хирургического лечения и профессионально ориентировать ребенка.

Цель исследования: выявить у детей с синдромом Марфана корреляции основных клинических признаков с типом и позицией каузативной мутации в гене *FBN1*, а также установить межсистемные корреляции.

Характеристика детей и методы исследования

С октября 2021 г. по декабрь 2023 г. в отдел клинической генетики последовательно были госпитализированы 80 детей в возрасте от 0 до 18 лет с клиническими признаками синдрома Марфана. Состояние всех пациентов было оценено с помощью пересмотренных Гентских критериев [12]. Синдром Марфана подтвержден у 69 пациентов. Средний возраст в группе составил 12 лет; включены в исследование 36 девочек и 33 мальчика.

Молекулярно-генетический анализ проведен всем 69 (100%) пациентам. У 30 (44%) пациентов проведено полногеномное исследование в лаборатории Evogen, благодаря финансовой поддержке благотворительного фонда «Геном жизни», 7 (11%) пациентам выполнено полноэкзомное секвенирование, 27 (40%) — исследование панели 166 генов соединительнотканной дисплазии, 5 (5%) — таргетное секвенирование гена *FBN1*.

У всех пациентов исследованы показатели биохимического анализа крови — ионизированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, N-концевой предшественник натрийуретического пептида (NT-proBNP).

На основании пересмотренных Гентских критериев [12] у всех пациентов выполнена балльная оценка вовлеченности соединительной ткани (см. таблицу). Оценка ≥ 7 баллов отражает диагностически значимое вовлечение соединительной ткани.

Сердечно-сосудистые проявления синдрома были оценены с использованием эхокардиографической системы (Philips Affiniti 70 с датчиками 7, 5 и 3 МГц). Митральный и трехстворчатый клапаны оценивали из парастернальной позиции по длинной оси и из апикальной четырехкамерной позиции. Проплапс митрального клапана и пролапс трехстворчатого клапана определяли как утолщение створки более 5 мм и ее систолический прогиб в предсердие более чем на 2 мм [13]. Регургитацию митрального клапана и трехстворчатого клапанов оценивали во время систолы из парастернальной позиции по короткой и длинной осям с использованием метода импульсной доплерографии. Классифицировали степень на легкую, среднетяжелую или тяже-

Таблица. Оценка вовлеченности соединительной ткани у пациентов с синдромом Марфана согласно Гентским критериям
Table. Assessment of connective tissue involvement in patients with Marfan syndrome according to the Ghent criteria

Показатель	Оценка, баллы
Положительные симптомы «большого пальца» и «запястья»	3
Килевидная деформация грудной клетки	2
Асимметрия или воронкообразная грудная клетка	1
Плоско-вальгусная деформация стоп	2
Плоская стопа	1
Пневмоторакс	2
Дуральная эктазия	2
Протрузия вертлужной впадины	2
Положительные отношения размаха рук к росту и нижнего сегмента к росту	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Уменьшение разгибания локтевого сустава	1
Лицевой дисморфизм (3 из 5 признаков) — долихоцефалия, энофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия верхней и/или нижней челюсти, ретрогнатия)	1
Кожные стрии в нетипичных местах, не связанные с изменением массы тела	1
Миопия средней (3–6 диоптрий) и высокой (более 6 диоптрий) степеней	1
Пролапс митрального клапана	1

люю в соответствии с рекомендациями [14]. Корень аорты оценивал из парастернальной позиции по длинной оси. Каждое измерение было индексировано к площади поверхности тела — таким образом был посчитан Z-критерий по следующей формуле: $Z = (ДКа - ДДКа) / k$, где k : для возраста до 20 лет — 0,18, от 20 до 39 лет — 0,24 от 40 лет — 0,37; ДКа — диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы; ДДКа — должный диаметр корня аорты. Z-критерий более 3 единиц расценивали как дилатацию аорты.

Все пациенты консультированы офтальмологом, проведен осмотр с помощью щелевой лампы. Определяли наличие аномалий рефракции и эктопии хрусталика.

Статистический анализ. Для оценки различий между малыми независимыми выборками по уровню количественного признака использовали медианный критерий для независимых выборок и U-критерий Манна–Уитни. Уровень значимости менее 0,05 проверки нулевой гипотезы считали значимым. Для сравнения двух независимых малых выборок по качественному (номинальному) признаку использовали точный критерий Фишера, критический уровень значимости 0,05. Для сбора данных применяли информационно-аналитическую платформу «Цифровой фенотип» [15]. Статистический анализ данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты

При молекулярно-генетическом исследовании показано, что среди выявленных мутаций 38 (58%) составляли LoF-варианты, которые приводили к гаплонедостаточности (нонсенс, мутации сайта

сплайсинга, сдвиг рамки считывания, делеции, мутации сайта сплайсинга), 28 (42%) были миссенс-мутациями (12 пациентов с потерей цистеина, 16 пациентов без вовлечения цистеина).

С целью поиска корреляций клинических проявлений с типом мутации мы сравнивали между собой следующие группы:

— пациентов с вариантами, приводящими к гаплонедостаточности ($n=38$), с пациентами, имевшими миссенс-варианты ($n=28$);

— пациентов с миссенс-вариантами и потерей остатков цистеина ($n=12$) с пациентами с миссенс-вариантами без вовлечения цистеина ($n=16$).

При сравнении пациентов с LoF-мутациями с пациентами с миссенс-вариантами установлено, что у пациентов с миссенс-вариантами эктопия хрусталика встречалась гораздо чаще, чем у пациентов с LoF-мутациями ($p=0,001$). У пациентов с LoF-вариантами, по сравнению с пациентами с миссенс-вариантами:

— средний Z-критерий на уровне фиброзного кольца и синусов Вальсальвы больше ($p=0,013$ и $p=0,045$ соответственно; рис. 1, а, б);

— чаще выявляется дилатация аорты ($p=0,02$);

— меньше возраст дебюта деформации стоп ($p=0,049$; рис. 1, в);

— более выражена долихостеномелия, т.е. размах рук/рост ($p=0,002$) (рис. 1, г);

— чаще наблюдаются деформация грудной клетки и ограничение разгибания локтевого сустава ($p=0,02$ и $p=0,034$ соответственно);

— гораздо выше уровень натрийуретического пептида в биохимическом анализе крови ($p=0,016$; рис. 1, д).

У пациентов с миссенс-вариантами с потерей остатков цистеина, по сравнению с пациентами с миссенс-вариантами без вовлечения цистеина, выявлены следующие статистически значимые корреляции:

- больше средний Z-критерий на уровне синусов Вальсальвы ($p=0,03$) (рис. 2, а);
- раньше манифестировала деформация позвоночника ($p=0,024$; рис. 2, б);

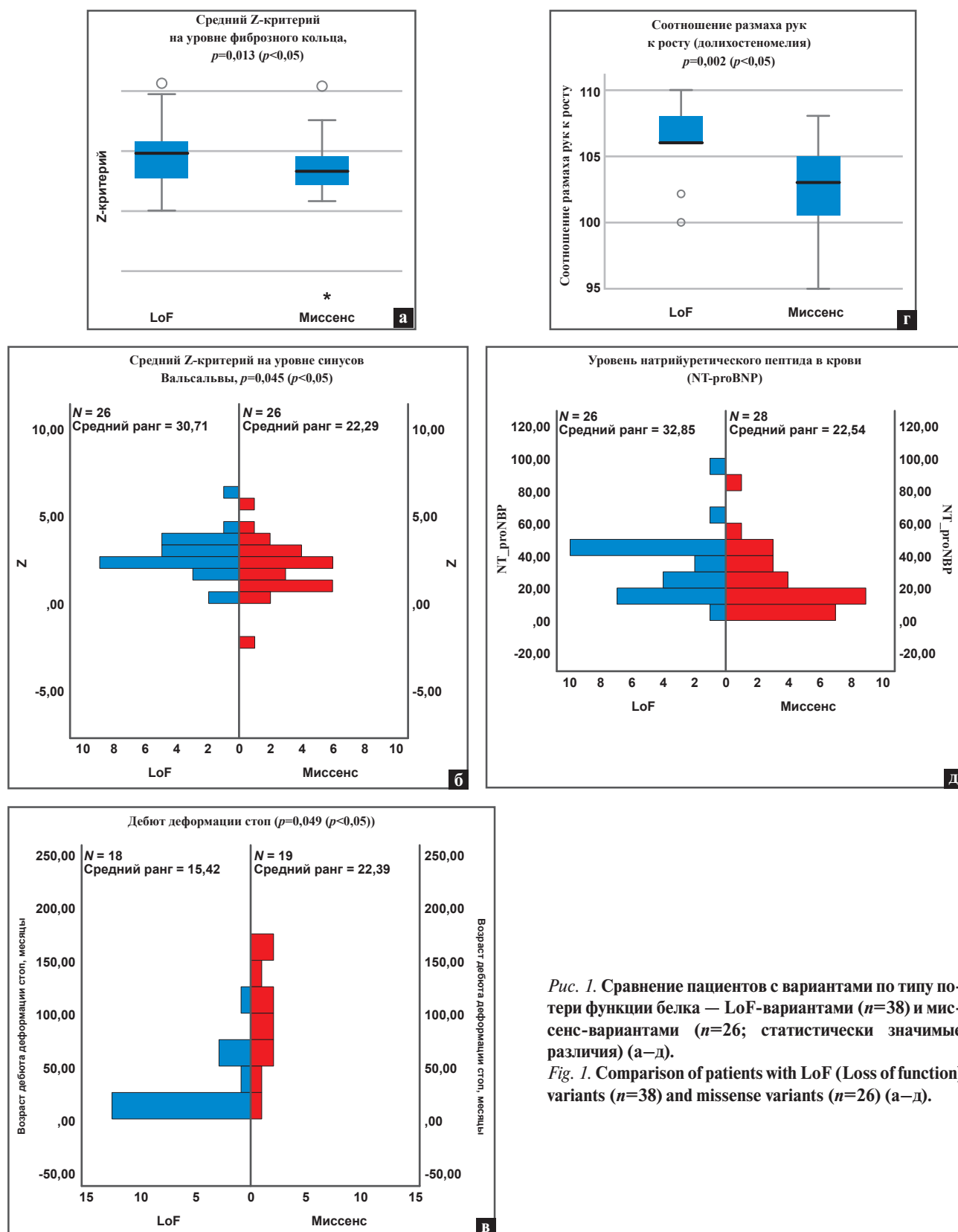


Рис. 1. Сравнение пациентов с вариантами по типу потери функции белка — LoF-вариантами ($n=38$) и миссенс-вариантами ($n=26$; статистически значимые различия) (а–д).

Fig. 1. Comparison of patients with LoF (Loss of function) variants ($n=38$) and missense variants ($n=26$) (а–д).

– чаще наблюдалась деформация грудной клетки, преимущественно килевидная ($p=0,003$ и $p=0,021$ соответственно);

– выше уровни фосфора и щелочной фосфатазы в биохимическом анализе крови ($p=0,037$ и $p=0,053$ соответственно; рис. 2, в, г).

Для того чтобы упростить выявление ассоциаций клинических признаков с позицией мутации в гене *FBNI*, пациентов распределили на 5 групп в зависимости от пораженного мутацией экзона. Первая группа включала пациентов с мутациями в экзонах с 1-го по 10-й (13 пациентов), вторая — с 11-го по 20-й (15 пациентов), третья — с 21-го по 35-й (8 пациентов), четвертая — с 36-го по 50-й (15 пациентов) и пятая — с 51-го по 66-й (15 пациентов). Распределение типов мутаций было равномерным во всех указанных группах, практически одинаково-

вым были также возраст и число пациентов. В первой группе детей с мутациями в экзонах с 1-го по 10-й, кодирующих домены, подобные трансформирующему фактору роста 1 (TБ1), эпидермальному фактору роста 1–3 (EGF-like 1–3), кальцийсвязывающему эпидермальному фактору роста 4–5 (EGF-like calcium-binding 4–5), имелся более ранний дебют деформации стоп по сравнению с остальными группами ($p=0,043$). Во второй группе детей с мутациями в экзонах с 11-го по 20-й, кодирующих домены ТБ2–3, EGF-подобный 6, EGF-подобные кальцийсвязывающие домены 7–12, у пациентов реже, чем в остальных группах, наблюдались указание на дилатацию аорты ($p=0,016$), килевидную деформацию грудной клетки ($p=0,042$), а также менее выраженная долихостеномелия ($p=0,043$). В шестой группе детей с мутациями в экзонах с 51-го по 66-й, кодирующих

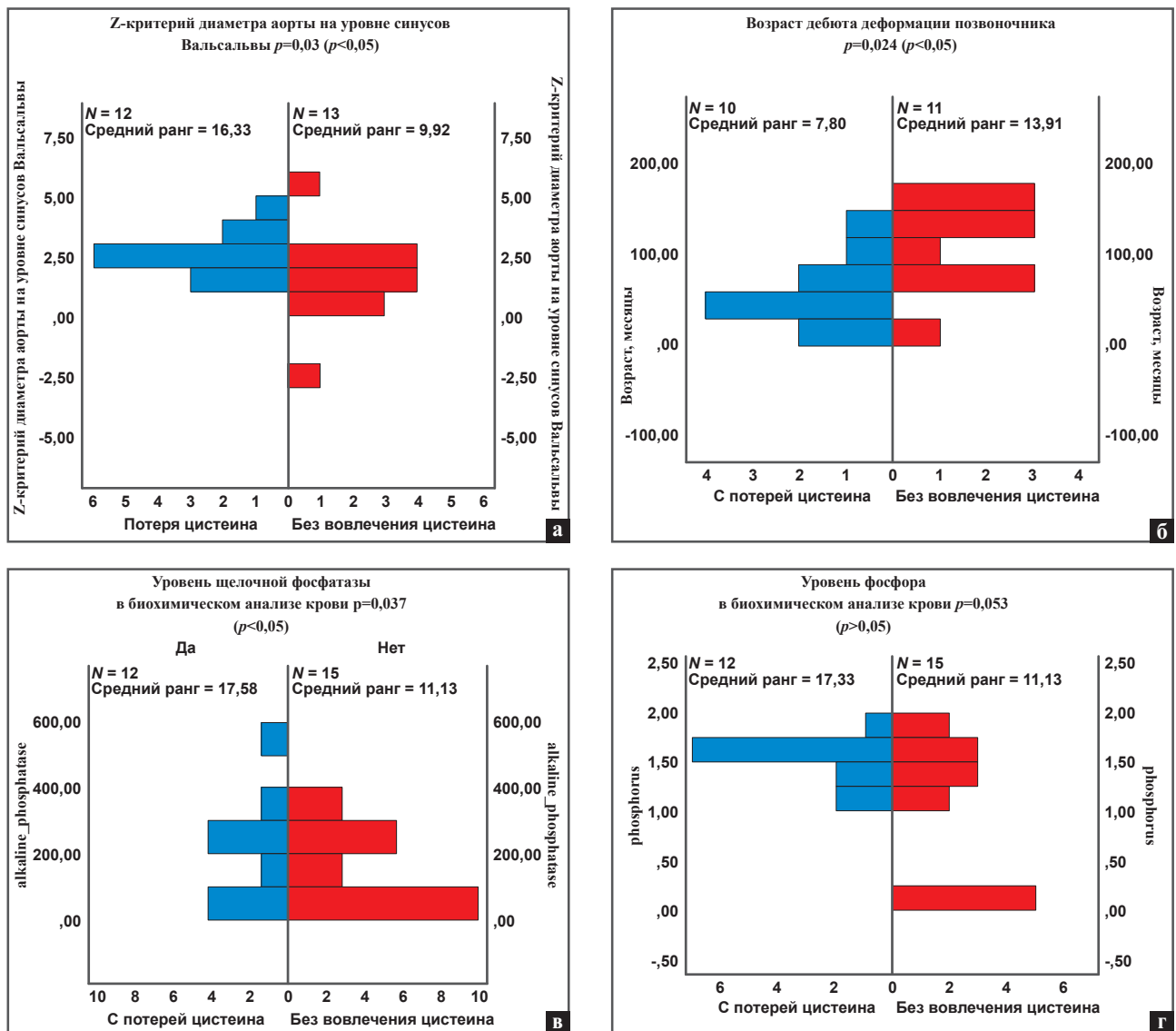


Рис. 2. Сравнение пациентов с миссенс-вариантами с потерей остатков цистеина ($n=12$) и миссенс-вариантами без вовлечения цистеина ($n=16$) (а–г).

Fig. 2. Comparison of patients with missense variants with loss of cysteine residues ($n=12$) and missense variants without cysteine involvement ($n=16$) (a–g).

EGF-подобные кальцийсвязывающие домены 36–47, TB9, пациенты реже остальных страдали эктопией хрусталика ($p=0,022$).

Особую подгруппу составили 4 детей с мутациями в экзонах с 24-го по 32-й, у которых наблюдалась неонатальная форма синдрома Марфана, характеризующаяся особой тяжестью клинических проявлений. У этих пациентов определялись признаки заболевания уже в момент рождения: длинные конечности и пальцы, гипермобильность суставов и контрактуры, характерное выражение лица с энтофтальмом и скошенными вниз глазами щелями и сморщенными ушными раковинами, прогероидный фенотип, дефицит массы тела, а также тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы. У 2 из этих пациентов отмечались одинаковые миссенс-мутации с.3037G>A ($p.Gly1013Arg$), один пациент имел мутацию сайта сплайсинга с.3839–1G>A и одна девочка — делецию экзона 25–29– с.2855–186_3589+301del протяженностью 3491 п.н. с точками разрыва в 24-м и 29-м интронах, приводящую к выпадению 245 аминокислотных остатков ($p.952_1196del$), без сдвига рамки считывания.

Кроме того, мы провели поиск статистически значимых межсистемных корреляций (между отдельными клиническими признаками). В нашем исследовании статистически значимо коррелировали наличие дилатации аорты с миоопией тяжелой степени ($p=0,003$) и плосковальгусной деформацией стоп ($p=0,032$). Выявлена тенденция к достоверности корреляций между дилатацией аорты и нарушением разгибания локтевого сустава ($p=0,094$), а также между дилатацией аорты и килевидной деформацией грудной клетки ($p=0,088$).

Обсуждение

В ходе исследования выявлены новые корреляции генотип–фенотип и подтверждены ранее описанные. В когорте обследованных нами пациентов, как и ранее описано, эктопия хрусталика имеется в основном у пациентов с миссенс-вариантами и практически отсутствует у пациентов с LoF-мутациями. В то же время у пациентов с LoF-мутациями чаще определяются дилатация аорты и в среднем большие ее размеры, чем у пациентов с миссенс-мутациями, имеются большие поражения скелета, включающие долихостеномелию, деформацию грудной клетки. В нашей когорте пациенты с мутациями, обуславливающими потерю цистеина, имеют более обширное поражение сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем и глаз, в отличие от пациентов с миссенс-мутациями, ведущими к включению цистеина или не влияющих на него. Таким образом, в российской когорте детей подтверждены данные, полученные в ряде исследований [3–9].

Ряд генофенотипических корреляций был установлен впервые, благодаря достаточно представ-

ительной группе пациентов и дизайну нашего исследования. Все ранее опубликованные работы по обсуждаемой теме объединяли следующие особенности: 1) проводился ретроспективный анализ больших когорт пациентов (более 1000); 2) имелся большой возрастной диапазон (в основном пациенты включались в исследования в возрасте от рождения до 72 лет; 3) генофенотипические корреляции изучались для очень небольшого числа фенотипических признаков.

В отличие от ранее проведенных исследований наша работа имеет следующие преимущества. Все пациенты обследованы по единому плану и с применением современных генетических технологий, в том числе полногеномного секвенирования (у 44%), предоставившего нам дополнительные возможности, в частности в плане выявления крупных делеций и дупликаций. Например, у ребенка с неонатальной формой синдрома Марфана обнаружена крупная делеция гена *FBN1*, затрагивающая 3491 п.н. и приводящая к выпадению 245 аминокислотных остатков $p.952_1196del$, кодируемых экзонами с 25-го по 29-й, без сдвига рамки считывания.

Проведенное нами глубокое фенотипирование каждого пациента позволило впервые сопоставить ряд фенотипических признаков и их сочетаний с генетическими особенностями. Так, при локализации каузативного варианта в экзонах с 11-го по 20-й реже, чем в остальных случаях, у больных определялись дилатация аорты, килевидная деформация грудной клетки и диспропорции скелета (долихостеномелия). Дети с мутациями в экзонах с 51-го по 66-й реже остальных страдали эктопией хрусталика.

В нашу группу были включены только дети в возрасте от 0 до 18 лет. Мы смогли детально изучить анамнез заболевания пациентов, в том числе возраст дебюта каждого признака, а также, имея дело с новорожденными пациентами, непосредственно быть свидетелями дебюта отдельных клинических проявлений. Так, в нашем исследовании мы впервые выявили более ранний дебют деформации стоп у пациентов с LoF-мутациями. Кроме того, нами впервые показано, что больные дети с миссенс-мутациями, ведущими к потере цистеина в белке, раньше начинают страдать деформацией позвоночника, чем пациенты с другими миссенс-вариантами.

В нашей группе, в отличие от предыдущих исследований, оценивалось большее количество клинических признаков, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Нами впервые выявлено, что пациенты с LoF-мутациями чаще, чем пациенты с миссенс-мутациями, страдают контрактурами локтевых суставов, а также имеют более высокие уровни натрийуретического пептида в крови. Последняя корреляция имеет особенно важное значение для диагностики и профилактики хронической сердечной недостаточности. Тем не менее пациенты

с миссенс-мутациями с потерей цистеина, в отличие от пациентов с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина, имеют более высокие уровни фосфора и щелочной фосфатазы в крови. Данная корреляция свидетельствует о большем изменении минерального состава костей в конкретной группе пациентов. Рекомендовано проведение дополнительных исследований с целью выявления большей степени риска развития остеопороза у пациентов с миссенс-мутациями с потерей цистеина.

Для клиницистов особенно важно прогнозировать течение заболевания на основе результатов клинического осмотра и доступных инструментальных исследований. Этому напрямую способствует выявление новых корреляций между клиническими признаками. Наибольшее клиническое значение имеет выявление ассоциаций между различными легко идентифицируемыми и рано проявляющимися клиническими симптомами и степенью поражения аорты как фактора, напрямую определяющего прогноз. Согласно данным предыдущих исследований только одна ассоциация между признаками, характеризующими поражение различных систем организма, была признана значимой: между арахнодактилией и расширением аорты [9]. Нами выявлены две новые прогностически значимые корреляции — дилатация аорты с миопией тяжелой степени и дилатация аорты с плосковальгусной деформацией стоп. Нельзя не отметить тенденцию к достоверности в ассоциации между дилатацией аорты и нарушением разгибания локтевого сустава и килевидной деформацией грудной клетки. Это интересный и потенциально прогностически значимый результат при увеличении числа наблюдений. Установление межсистемных корреляций будет способствовать повышению точности прогноза, особенно в сочетании с результатами генетического обследования пациента.

Анализ генофенотипических корреляций крайне важен и для изучения патофизиологических механизмов заболевания. Так, корреляции, обнаруженные между характерными признаками поражения опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем, с одной стороны, и глаз, с другой стороны, могут быть объяснены различием в выполняемой функции фибриллиновых микрофибрилл в костной,

сердечно-сосудистой и зрительной системах. В костной и сердечно-сосудистой системах это медиаторная и структурная функции, в зрительной системе — структурная.

В формировании дилатации аорты важную роль играет повышенная активность сигнального пути TGF- β . Так, детский кардиолог J.P. Nabashi и соавт. [17] изучали мышей с моделированным синдромом Марфана по типу LoF и обнаружили, что у 14-недельных мышей гистологически изменена стенка аорты, а также отмечено повышенное отложение коллагена как один из маркеров чрезмерной активности TGF- β сигнального пути. По данным литературы, корень аорты обогащен клетками нервного гребня (N-клетками). Установлено, что при стимуляции пути TGF- β N-клеток возникают клеточная пролиферация и фиброз. Таким образом, большую подверженность корня аорты дилатации и развитию аневризм у пациентов с гаплонедостаточностью (LoF-мутациями) можно объяснить повышенным сигналингом пути TGF- β . Это подтверждается и нашими данными, согласно которым пациенты с LoF-мутациями имеют больший размер аорты, чем дети с миссенс-мутациями.

Заключение

В нашем исследовании российской когорты детей с синдромом Марфана при помощи методов глубокого фенотипирования и современных генетических технологий подтверждается, что характер повреждения систем организма при синдроме Марфана зависит от типа мутации. На степень клинических проявлений влияет локализация каузативного варианта в гене *FBN1*, что продемонстрировано нами при сравнении фенотипов детей с локализацией мутации в различных экзонах гена. Впервые установленные генофенотипические и межсистемные взаимосвязи дают основание для прогнозирования тяжести течения болезни и определения рекомендаций по медицинскому наблюдению. Более детальное изучение особенностей сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана, помимо аорты, и выявление новых корреляций кардиофенотип—генотип будут иметь значение для лучшего понимания патогенеза заболевания, формирования прогноза и подходов к терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.S., Buratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(12): 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
2. Pyeritz R.E. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6(6): 595–598. DOI: 10.21037/acs.2017.10.04
3. Faivre L., Collod-Beroud G., Loeys B.L., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related
- phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–466. DOI: 10.1086/520125
4. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., Ropers J., Ould Ouali N., Affoune A. et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med* 2021; 23(7): 1296–1304. DOI: 10.1038/s41436-021-01132-x
5. Marelli S., Micaglio E., Taurino J., Salvi P., Rurali E. et al. Marfan Syndrome: Enhanced Diagnostic Tools and Fol-

- low-up Management Strategies. *Diagnostics* (Basel) 2023; 13(13): 2284. DOI: 10.3390/diagnostics13132284
6. Franken R., Groenink M., de Waard V., Feenstra H.M., Scholte A.J., van den Berg M.P. et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2016; 14; 37(43): 3285–3290. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv739
 7. Tran E.M., Wai K.M., Kossler A.L., Mruthyunjaya P., Rahimy E., Koo E.B. Association of ocular manifestations of Marfan syndrome with cardiovascular complications. *Am J Ophthalmol* 2024; 23: S0002–9394(24)00079–5. DOI: 10.1016/j.ajo.2024.02.023
 8. Robinson P.N., Booms P., Katzke S., Ladewig M., Neumann L., Palz M. et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 2002; 20(3): 153–161. DOI: 10.1002/humu.10113
 9. Grange T., Aubart M., Langeois M., Benarroch L., Arnaud P., Milleron O. et al. Quantifying the Genetic Basis of Marfan Syndrome Clinical Variability. *Genes* (Basel) 2020; 20; 11(5): 574. DOI: 10.3390/genes11050574
 10. Mueller G.C., Stark V., Steiner K., Weil J., von Kodolitsch Y., Mir T.S. The Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) — an easy executable risk score for suspected paediatric patients with Marfan syndrome. *Acta Paediatr* 2013; 102(2): e84–89. DOI: 10.1111/apa.12072
 11. Du Q., Zhang D., Zhuang Y., Xia Q., Wen T., Jia H. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *Int J Med Sci* 2021; 18(13): 2752–2766. DOI: 10.7150/ijms.60685
 12. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., Callewaert B.L., De Backer J., Devereux R.B. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47(7): 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
 13. Эхокардиография: практическое руководство. Элис-дэйр Райдинг; пер. с англ. [Д.А. Струтынский]. Москва: МЕДпресс-информ, 2010; 277. [Echocardiography: a practical guide. Elisdair Riding; translated from English [D.A. Strutytskyj]. Moskva: MEDpress-inform, 2010; 277. (in Russ.)]
 14. 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(7): 5160. [2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(7): 5160. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560–4071–2022–5160
 15. Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николеева Е.А., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю. и др. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2023; 68(3): 92–98. [Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Nikolaeva E.A., Nikolsky D.A., Razzhivajkin A.Yu. et al. Information and analytical platform “Digital Phenotype” to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2023; 68(3): 92–98. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–92–98
 16. Loomba R.S., Arora R.R. Role of angiotensin receptor blockers for management of aortic root dilation associated with Marfan syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9(10): 1257–1259. DOI: 10.1586/erc.11.130
 17. Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M., Cohn R.D., Loeys B.L., Cooper T.K. et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312(5770): 117–121. DOI: 10.1126/science.1124287

Поступила: 05.08.24

Received on: 2024.08.05

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.

Экспрессия рецептора FcγIII и гранулярность нейтрофилов как биомаркеры прогноза инфекционных осложнений у новорожденных

И.В. Образцов¹, А.А. Коптева², А.А. Образцова¹, Е.В. Черникова¹, О.В. Воронина¹,
Н.В. Давыдова¹, Л.А. Федорова^{1,2}, Ю.В. Жиркова^{1,3}, А.А. Корсунский^{1,2}, И.И. Афуков¹

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва, Россия;

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

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

FcγIII receptor expression and neutrophil granularity as prognostic biomarkers for infectious complications in newborns

I.V. Obraztsov¹, A.A. Kopteva², A.A. Obraztsova¹, E.V. Chernikova¹, O.V. Voronina¹, N.V. Davydova¹,
L.A. Fedorova^{1,2}, Yu.V. Zhirkova^{1,3}, A.A. Korsunskiy^{1,2}, I.I. Afukov¹

¹Speranskiy City Children Hospital, Moscow, Russia;

²Sechenov University, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Проблема сепсиса новорожденных по-прежнему актуальна для здравоохранения России и зарубежных стран в связи с высокой летальностью и рефрактерностью к терапии. Генерализация инфекции у новорожденных реализуется за счет развития дефицита врожденного иммунитета, проявляющегося, в частности, нарушением функциональной активности нейтрофилов.

Целью исследования было определение особенностей фенотипа различных популяций нейтрофилов, имеющих значение для прогнозирования развития и генерализации инфекции у новорожденных. Методом проточной цитометрии исследовали экспрессию CD16, CD62L и гранулярность нейтрофилов у новорожденных в группах без инфекционных осложнений ($n=38$), с течением локальной ($n=32$) и генерализованной инфекций ($n=21$). Прогностической значимостью обладают популяции нейтрофилов с высокой и промежуточной экспрессией CD16 и CD62L. Пациенты с генерализованной инфекцией характеризуются снижением поверхностного CD16 и гранулярности нейтрофилов этих популяций. Вычислены точки отсечения, падение показателей ниже которых в 1-е сутки болезни оказалось достоверно связано с более длительными сроками пребывания пациентов в отделениях реанимации и сроками общей госпитализации. Использование предложенных показателей перспективно для прогнозирования инфекционных осложнений у новорожденных в практике неонатолога.

Ключевые слова: новорожденные, сепсис, нейтрофилы, CD16, гранулярность.

Для цитирования: Образцов И.В., Коптева А.А., Образцова А.А., Черникова Е.В., Воронина О.В., Давыдова Н.В., Федорова Л.А., Жиркова Ю.В., Корсунский А.А., Афуков И.И. Экспрессия рецептора FcγIII и гранулярность нейтрофилов как биомаркеры прогноза инфекционных осложнений у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(6): 43–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-43-50.

Neonatal sepsis remains a pressing issue for healthcare both in Russia and globally due to its high mortality rate and resistance to treatment. Infection generalization in newborns is facilitated by a deficiency in innate immunity, which is particularly evident in impaired neutrophil function.

The aim of this study was to identify phenotypic characteristics of specific neutrophil subsets that could be significant in predicting the development and progression of infection in newborns. Using flow cytometry, we examined CD16 and CD62L expression as well as neutrophil granularity in newborns across three groups: those without infectious complications ($n=38$), with localized infection ($n=32$), and with generalized infection ($n=21$). Neutrophil subsets with high and intermediate levels of CD16 and CD62L expression demonstrated prognostic relevance. Patients with generalized infection exhibited a significant reduction in surface CD16 and granularity in these neutrophil subsets. Cutoff points were calculated, showing that a decrease in these parameters on the first day of illness was significantly associated with extended stays in intensive care units and overall hospitalization duration. The proposed indicators show promise for predicting infectious complications in newborns, facilitating more targeted and proactive care in neonatal practice.

Key words: newborns, sepsis, neutrophils, CD16, granularity.

For citation: Obraztsov I.V., Kopteva A.A., Obraztsova A.A., Chernikova E.V., Voronina O.V., Davydova N.V., Fedorova L.A., Zhirkova Yu.V., Korsunskiy A.A., Afukov I.I. FcγIII receptor expression and neutrophil granularity as prognostic biomarkers for infectious complications in newborns. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69(6): 43–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-43-50

Проблема инфекционно-септических осложнений у новорожденных сохраняет свою актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения потенциально тяжелые бактериальные инфекции в мире развиваются у 6,9 млн новорожденных, эти инфекции ежегодно приводят к 550 000 летальных исходов. Согласно отчету главного специалиста-неонатолога Москвы число

случаев инфекций периода новорожденности в Москве, потребовавших госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, за 2023 г. составило не менее 4800. В России этот показатель составляет не менее 66 500 случаев. Несмотря на прогресс современного инфекционного контроля, до сих пор выявляется почти 3 млн новых случаев сепсиса среди новорожденных в год в мире.

Частота развития сепсиса новорожденных составляет 0,1–0,8% в общей популяции, а среди недоношенных и детей с перинатальной патологией, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, — до 14%. Смертность при неонатальном сепсисе может достигать 30–40% [1]. Ранняя диагностика развития и генерализации инфекции у новорожденных позволяет заблаговременно интенсифицировать терапию и избежать как угрожающих жизни осложнений в рамках госпитализации, так и стойких долгосрочных нарушений роста и развития ребенка в отдаленной перспективе.

В настоящее время для диагностики инфекционно-воспалительных осложнений, помимо гемокультуры, применяется ряд сыровоточных биомаркеров, к наиболее распространенным из которых относятся С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и пресепсин. Средние показатели чувствительности этих биомаркеров находятся в диапазоне 69,1–88,0%, специфичности — 66,8–81,7%, прогностической ценности положительного результата — 59,4–74,4%, прогностической ценности отрицательного результата — 74,4–92,9% (табл. 1) [2].

В связи с недостаточной точностью конвенциональных биомаркеров инфекционных осложнений, а также неспецифичностью клинических проявлений начальных стадий развития инфекции у новорожденных

целесообразен поиск инновационных биомаркеров развития воспаления.

Функциональные исследования нейтрофилов перспективны для ранней диагностики инфекционно-воспалительных процессов, поскольку эти клетки одними из первых реагируют на минимальные изменения гомеостаза под воздействием инфекционных агентов и молекул тканевого повреждения. Нарушается окислительный метаболизм нейтрофилов, активируется дегрануляция нейтрофилов, приводящая к формированию микротромбов и генерализации воспаления, запускается выход форм клеток со слабой экспрессией низкоаффинного FcγIII-рецептора IgG (CD16) и молекулы адгезии L-селектина (CD62L) [3–8].

Цель исследования: оценка возможности исследования гранулярности нейтрофилов и экспрессии CD16 и CD62L на их поверхности для прогноза развития инфекционно-септических осложнений у новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Всего проанализировали образцы крови 91 ребенка; средний постконцептуальный возраст обследованных составил 38,7 (38,4–39,0) нед, срок гестации 38,0 (37,7–38,2) нед. Анализ проводили в следующих группах:

1-я — «контроль» (n=38) — отсутствие подтвержденных инфекционно-воспалительных осложнений;

Таблица 1. Средние значения диагностических параметров [2]
Table 1. Average values of the diagnostic parameters [2]

Биомаркер	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
СРБ	69,1	81,6	69,9	74,4
ПКТ	76,3	78,6	72,1	81,2
ИЛ-6	78,1	81,7	59,4	86,7
Пресепсин	88,0	89,4	66,8	92,9

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Образцов Игорь Владимирович — к.м.н., врач-аллерголог-иммунолог Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0002–6649–853X
Образцова Анастасия Александровна — врач-анестезиолог-реаниматолог Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0009–0009–4768–8280
Черникова Екатерина Алексеевна — врач-анестезиолог-реаниматолог Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0001–9409–7832
Воронина Оксана Викторовна — врач-анестезиолог-реаниматолог Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0009–0001–5942–2430
Давыдова Наталия Владимировна — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0002–7325–6045
Афузов Иван Игоревич — к.м.н., гл. врач Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0001–9850–6779
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29
Коптева Алина Алексеевна — студентка Первого Московского государ-

ственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0009–0008–1892–7927
Федорова Людмила Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0001–9154–3219
119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Жиркова Юлия Викторовна — д.м.н., проф. кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7861–6778
Корсунский Анатолий Александрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и детских инфекционных заболеваний педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; президент Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0002–9087–1656
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

2-я — «локальная инфекция» ($n=32$) — наличие лабораторно-инструментально подтвержденного очага инфекции в отсутствие органной недостаточности;

3-я — «генерализованная инфекция» ($n=21$) — наличие лабораторно-инструментально подтвержденного очага инфекции и органной недостаточности (оценка pSOFA > 8 баллов).

Группа «контроль» включала младенцев, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с неинфекционной патологией: синдром дыхательных расстройств, неонатальная желтуха, а также состояние после операций по поводу врожденных аномалий развития — расщелины неба, атрезия ануса и др. Группы «локализованная инфекция» и «генерализованная инфекция» включали детей с инфекционными процессами различной локализации: врожденные пневмонии, некротизирующие энтероколиты, инфекции мочевыводящих путей, абсцессы кожи и омфалиты.

Образцы периферической венозной крови отбирали в вакутейнер для анализа в 1-е сутки госпитализации. Методом проточной цитометрии оценивали гранулярность нейтрофилов на основании бокового светорассеяния, а также уровень экспрессии CD16 на клетках с высокой (регион 2) и промежуточной (регион 1) экспрессией CD62L (рис. 1). Кроме того, определяли традиционные показатели воспалительного процесса: С-реактивный белок, прокальцитонин, лейкоциты, нейтрофилы.

Статистическая обработка полученных данных выполнена в пакетах SPSS 21 (IBM, США) и среде R-studio. Сравнение распределений проводили на основании критерия Крускала–Уоллеса для трех независимых групп. Оценку чувствительности и специфичности показателей выполняли методом ROC-анализа; точки отсечения построили на основании J-статистики Юдена. Длительность пребывания пациентов в стационаре оценивали при помощи анализа Каплана–Майера, при этом выбывшими

считали пациентов при выписке и цензурировали умерших или переведенных на паллиатив. Сравнение распределений сроков пребывания пациентов в стационаре выполняли при помощи лог-рангового критерия Манта–Хансена–Кокса.

Результаты

Описательные статистики в группах представлены в табл. 2. Наблюдается достоверное снижение экспрессии CD16 на нейтрофилах из региона 1 ($p=9,1 \cdot 10^{-4}$) и региона 2 ($p=0,011$), а также гранулярности нейтрофилов из региона 1 ($p=1,2 \cdot 10^{-3}$) и региона 2 ($p=2,1 \cdot 10^{-4}$) у пациентов группы «генерализованной инфекции».

Для построения точек отсечения показателей нейтрофилов и определения их диагностической точности всех пациентов разделили на две взаимоисключающие группы: с наличием ($n=21$) либо отсутствием ($n=70$) генерализации инфекции. Сводка показателей ROC-анализа и диагностические характеристики параметров отражены в табл. 3.

Исходя из построенных точек отсечения для исследуемых показателей нейтрофилов, всех пациентов разделили на группы с нормальными и пониженными показателями. При помощи анализа Каплана–Майера показано, что снижение функциональной активности нейтрофилов связано с достоверным увеличением медианы срока пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в среднем в 1,6 раза, медианы общей продолжительности пребывания в стационаре — в 1,7 раза. Подробная статистическая сводка представлена в табл. 4, кривые Каплана–Майера — на рис. 2.

При корреляционном анализе выявлена слабая отрицательная взаимосвязь между экспрессией CD16 на нейтрофилах обеих обследуемых популяций (регион 1 и регион 2), с одной стороны, и уровнем прокальцитонина и нейтрофилов — с другой. Общее содержание нейтрофилов также обратно взаимосвя-

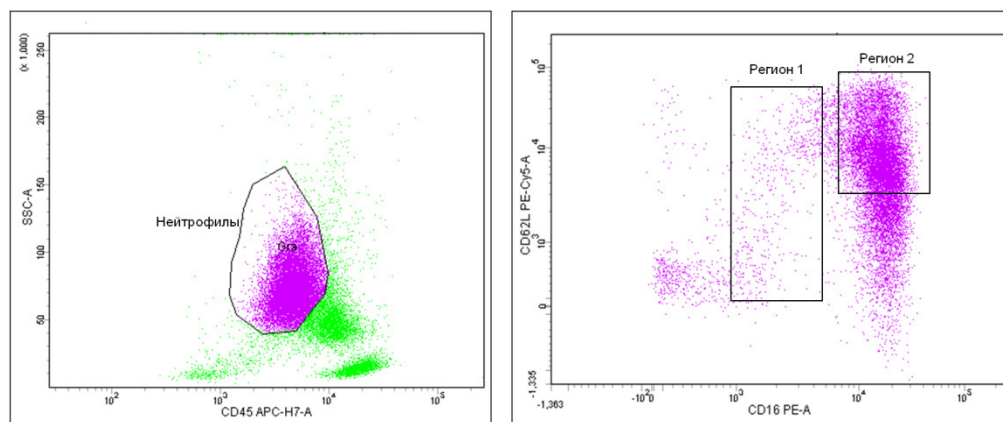


Рис. 1. Стратегия гейтирования.

Регион 1 — $CD16^{\text{промежут.}}CD62L^{\text{промежут.}}$ нейтрофилы; регион 2 — $CD16^+CD62L^+$ нейтрофилы.

Fig. 1. Gating strategy.

Region 1 — $CD16^{\text{int}}CD62L^{\text{int}}$ neutrophils; region 2 — $CD16^+CD62L^+$ neutrophils.

Таблица 2. Описательные статистики
Table 2. Descriptive statistics

Показатель	Группа	Процентиль		
		25	50	75
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	Контроль	2	5	8
	Локальная инфекция	4	6	10
	Генерализованная инфекция	7	11	17
Длительность пребывания в стационаре, дни	Контроль	10	15	25
	Локальная инфекция	12	14	30
	Генерализованная инфекция	18	25	34
СРБ, мг/л	Контроль	1,0	1,2	2,2
	Локальная инфекция	1,0	4,6	16,7
	Генерализованная инфекция	3,6	9,3	16,0
ПКТ, нг/мл	Контроль	0,1	0,8	1,6
	Локальная инфекция	0,2	0,4	1,9
	Генерализованная инфекция	3,0	7,1	14,3
Лейкоциты, тыс./мл	Контроль	10,1	14,0	18,8
	Локальная инфекция	10,8	12,8	15,3
	Генерализованная инфекция	13,5	14,9	16,5
Нейтрофилы, тыс./мл	Контроль	4,5	7,2	10,2
	Локальная инфекция	5,0	7,0	10,2
	Генерализованная инфекция	7,0	10,6	11,5
Регион 1 — CD16, ед. флуор.	Контроль	4,1	5,3	7,2
	Локальная инфекция	4,0	5,2	6,5
	Генерализованная инфекция	2,3	3,1	4,3
Регион 2 — CD16, ед. флуор.	Контроль	29,0	42,3	53,8
	Локальная инфекция	29,8	39,9	49,3
	Генерализованная инфекция	19,9	26,8	40,1
Регион 1 — гранулярность, ед. флуор.	Контроль	74,1	80,4	89,9
	Локальная инфекция	69,0	76,8	90,9
	Генерализованная инфекция	62,3	72,5	82,6
Регион 2 — гранулярность, ед. флуор.	Контроль	98,7	106,9	113,6
	Локальная инфекция	89,3	97,0	111,1
	Генерализованная инфекция	86,2	91,8	103,7

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин.

зано с гранулярностью клеток из региона 1. Обследуемые функциональные параметры нейтрофилов в значительной мере скоординированы между клетками из регионов 1 и 2 (рис. 3).

Обсуждение

Анализ экспрессии CD16 и CD62L на поверхности нейтрофилов позволяет выделить устойчивые популяции этих клеток, содержащиеся в периферическом кровотоке в различном соотношении. Принято выделять следующие популяции: CD16⁺CD62L⁺ зрелые клетки, CD16^{низк.}CD62L⁺ незрелые палочкоядерные формы,

иммуносупрессивные CD16⁺CD62L^{низк.} клетки и апоптотические CD16^{низк.}CD62L^{низк.} нейтрофилы [9, 10]. В нашей работе выявлено также наличие устойчивой популяции с промежуточной экспрессией CD16 и CD62L, физиологическое значение которой до конца не ясно (клетки из региона 1). Потерю CD16 обычно приписывают юным формам клеток, выходящим в кровоток при воспалении (сдвиг лейкоцитарной формулы влево), причем такие нейтрофилы обладают повышенной антибактериальной активностью по сравнению с обычными CD16⁺CD62L⁺ зрелыми клетками [11, 12]. Снижение CD62L наблюдается при воздействии

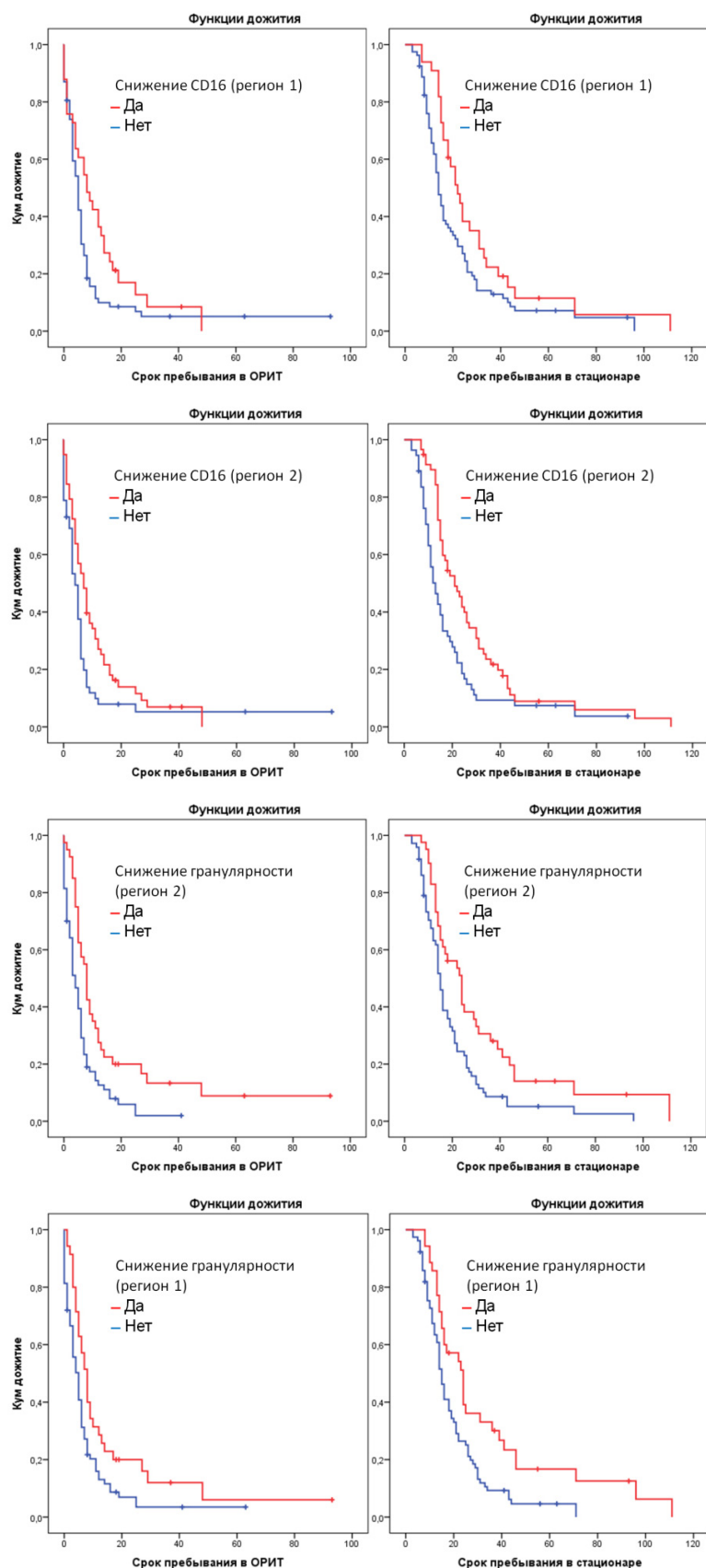


Рис. 2. Кривые Каплана–Майера, отражающие динамику роста доли выписавшихся из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационара с течением времени.

Fig. 2. Kaplan–Meier curves showing the dynamics of growth in the proportion of patients discharged from intensive care and hospital over time.

Таблица 3. Точки отсечения и диагностические характеристики определения функциональных показателей нейтрофилов
Table 3. Cutoff points and diagnostic characteristics for the neutrophil functional testing

Показатель	Точка отсечения	AUC (95% ДИ)	<i>p</i>	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	ПЦПР, % (95% ДИ)	ПЦОР, % (95% ДИ)
Регион 1 — CD16, ед. флуор.	3,6	0,77 (0,67–0,88)	$4,1 \cdot 10^{-7}$	71,4 (47,8–88,7)	79,1 (69,3–86,9)	44,1 (32,0–71,3)	92,3 (81,5–95,5)
Регион 2 — CD16, ед. флуор.	40,2	0,74 (0,64–0,85)	$6,9 \cdot 10^{-6}$	85,7 (63,7–97,0)	56,0 (45,2–66,4)	31,0 (22,6–70,5)	94,4 (83,2–96,3)
Регион 1 — гранулярность, ед. флуор.	73,4	0,71 (0,58–0,83)	$1,7 \cdot 10^{-3}$	61,9 (38,4–81,9)	75,8 (65,7–84,2)	37,1 (26,5–62,2)	89,6 (76,8–93,6)
Регион 2 — гранулярность, ед. флуор.	96,3	0,70 (0,57–0,83)	$2,3 \cdot 10^{-3}$	66,7 (43,0–85,4)	70,3 (59,8–79,5)	34,1 (24,6–60,3)	90,1 (77,5–93,7)

Примечание. AUC — площадь под ROC-кривой; ДИ — доверительный интервал.

провоспалительными стимулами (например, бактериальные липополисахариды) и сопровождается сегментацией ядра, снижением антибактериальных свойств и появлением подавляющего воздействия на Т-лимфоциты [13]. Наличие клеток, высоко экспрессирующих CD16 и низко — CD62L, ассоциировано с инфекционными осложнениями и неблагоприятным прогнозом у пациентов с течением острого респираторного дистресс-синдрома на фоне сепсиса [14]. Наши данные подтверждают прогностическую ценность исследования CD16, в то время как потеря CD62L, вероятно, является побочным эффектом «аварийного гемопоэза» на фоне течения инфекции. Гранулы представляют собой основу кислороднезависимой цитотоксич-

ности нейтрофилов, поэтому снижение гранулярности напрямую связано с потерей антимикробных свойств этих клеток.

Заключение

Поверхностное фенотипирование нейтрофилов позволяет судить об их степени зрелости и функциональной полноценности. Изменение соотношения популяций нейтрофилов с различной экспрессией CD16 и CD62L показано при воспалительных процессах, однако до сих пор не было данных о том, обладают ли эти показатели какой-либо прогностической ценностью или являются моментными индикаторами активации миелопоэза под воздействием провоспалительных сигналов. Мы обнаружили,

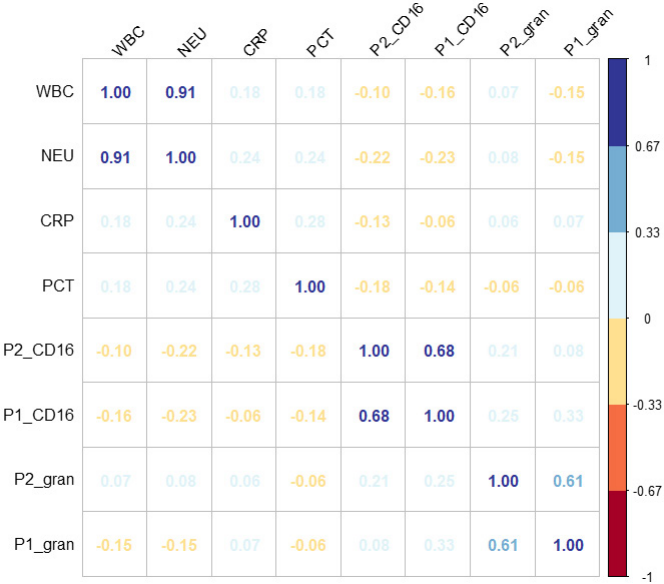


Рис. 3. Корреляционная матрица. Коэффициенты корреляции Спирмена.
WBC — лейкоциты, NEU — нейтрофилы, CRP — СРБ, PCT — ПКТ, P1_CD16 — Регион 1 (CD16), P2_CD16 — Регион 2 (CD16), P1_gran — Регион 1 (гранулярность), P2_gran — Регион 2 (гранулярность).
Fig. 3. Correlation matrix. Spearman correlation coefficients.
WBC — white blood cells, NEU — neutrophils, P1_CD16 — Region 1 (CD16), P2_CD16 — Region 2 (CD16), P1_gran — Region 1 (granularity), P2_gran — Region 2 (granularity).

Таблица 4. Средние и медианы длительности пребывания в стационаре и в отделении реанимации и интенсивной терапии
Table 4. Mean and median hospitalization and intensive care stays

Исход	Показатель	Группа	Среднее			Медиана			p
			оценка	95% ДИ		оценка	95% ДИ		
				нижняя граница	верхняя граница		нижняя граница	верхняя граница	
Общая длительность пребывания в стационаре	Снижение CD16 (регион 1)	Нет	22	17	27	14	12	16	0,028
		Да	30	21	40	22	17	27	
		Всего	24	20	29	16	13	19	
	Снижение CD16 (регион 2)	Нет	19	14	25	13	10	16	0,004
		Да	29	22	35	21	15	27	
		Всего	24	20	29	16	13	19	
	Снижение гранулярности (регион 1)	Нет	19	16	23	15	13	17	0,004
		Да	34	24	45	24	18	30	
		Всего	24	20	29	16	13	19	
	Снижение гранулярности (регион 2)	Нет	20	16	24	15	13	17	0,004
		Да	33	23	42	24	18	30	
		Всего	24	20	29	16	13	19	
Длительность пребывания в реанимации	Снижение CD16 (регион 1)	Нет	10	5	15	5	4	6	0,037
		Да	12	8	17	8	3	13	
		Всего	11	7	15	5	4	6	
	Снижение CD16 (регион 2)	Нет	9	3	15	4	3	5	0,019
		Да	11	8	14	7	5	9	
		Всего	11	7	15	5	4	6	
	Снижение гранулярности (регион 1)	Нет	8	5	10	5	4	6	0,011
		Да	16	8	24	8	6	10	
		Всего	11	7	15	5	4	6	
	Снижение гранулярности (регион 2)	Нет	6	4	8	4	3	5	0,001
		Да	18	9	26	8	7	9	
		Всего	11	7	15	5	4	6	

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

что для ранней диагностики воспалительных осложнений у новорожденных наибольший интерес представляют нормальные CD16⁺CD62L⁺ зрелые нейтрофилы и клетки с промежуточной экспрессией CD16 и CD62L. Прогностическим значением обладают

уровень экспрессии CD16 и гранулярность нейтрофилов; падение показателей ниже пороговых достоверно связано с более длительным пребыванием в стационаре из-за развития инфекционно-септических процессов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shane A.L., Sánchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390(10104): 1770–1780. DOI: 10.1016/S0140–6736(17)31002–4

2. Boscarino G., Migliorino R., Carbone G., Davino G., Dell’Orto V.G., Perrone S. et al. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics* (Basel) 2023; 12(8): 1233. DOI: 10.3390/antibiotics12081233

3. Pleskova S.N., Erofeev A.S., Vaneev A.N., Gorelkin P.V., Bobyk S.Z., Kolmogorov V.S. et al. ROS Production by a Single Neutrophil Cell and Neutrophil Population upon Bacterial Stimulation. *Biomedicines* 2023; 11(5): 136. DOI: 0.3390/biomedicines11051361

4. Ащина Л.А., Баранова Н.И., Болгова А.И. Показатели функциональной активности нейтрофилов как предикторы тяжести COVID-19. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2023; 2: 52–55. [Ashchina L.A., Baranova N.I., Bolgova A.I. Pokazateli funktsional’noj aktivnosti nejtrofilov kak prediktory tyazhesti COVID-19. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2023; 2: 52–55. (in Russ.)] DOI: 10.14427/jipai.2023.2.52

5. Пивоварова Л.П., Осипова И.В., Арискина О.Б., Орлова О.В. Нейтрофильные гранулоциты у пострадавших с ожоговой травмой. *Медицинская иммунология* 2023; 25(2): 403–408. [Pivovarova L.P., Osipova I.V., Ariskina O.B.,

- Orlova O.V. Neutrophil granulocytes in patients with burn injury. *Meditsinskaya immunologiya* 2023; 25(2): 403–408. (in Russ.) DOI: 10.15789/10.15789/1563–0625-NGI-2327
6. Shen X.F., Cao K., Jiang J.P., Guan W.X., Du J.F. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J Cell Mol Med* 2017; 21(9): 1687–1697. DOI: 10.1111/jcmm.13112
 7. Hanna M.O.F., Abdelhameed A.M., Abou-Elalla A.A., Hassan R.M., Kostandi I. Neutrophil and monocyte receptor expression in patients with sepsis: implications for diagnosis and prognosis of sepsis. *Pathog Dis* 2019; 77(6): ftz055. DOI: 10.1093/femspd/ftz055
 8. Bongers S.H., Chen N., van Grinsven E., van Staveren S., Hassani M., Spijkerman R. et al. Kinetics of Neutrophil Subsets in Acute, Subacute, and Chronic Inflammation. *Front Immunol* 2021; 12: 674079. DOI: 10.3389/fimmu.2021.674079
 9. Medara N., Lenzo J.C., Walsh K.A., Reynolds E.C., O'Brien-Simpson N.M., Darby I.B. Peripheral neutrophil phenotypes during management of periodontitis. *J Periodontal Res* 2021; 56(1): 58–68. DOI: 10.1111/jre.12793
 10. Fraser J.A., Kemp S., Young L., Ross M., Prach M., Hutchinson G.R., Malone E. Silver nanoparticles promote the emergence of heterogeneous human neutrophil sub-populations. *Sci Rep* 2018; 8(1): 7506. Published 2018 May 14. DOI: 10.1038/s41598-018-25854-2
 11. Pillay J., Kamp V.M., Van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lambers J.W. et al. A Subset of Neutrophils in Human Systemic Inflammation Inhibits T Cell Responses Through Mac-1. *J Clin Invest* 2012; 122(1): 327–336. DOI: 10.1172/JCI57990
 12. Hesselink L., Spijkerman R., de Fraiture E., Bongers S., Van Wessem K.J.P., Vrisekoop N. et al. New Automated Analysis to Monitor Neutrophil Function Point-of-Care in the Intensive Care Unit After Trauma. *Intensive Care Med Exp* 2020; 8: 12. DOI: 10.1186/s40635-020-0299-1
 13. Leliefeld P.H.C., Pillay J., Vrisekoop N., Heeres M., Tak T., Kox M. et al. Differential Antibacterial Control by Neutrophil Subsets. *Blood Adv* 2018; 2: 1344–1355. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015578
 14. Zhang J., Gao C., Zhu Z., Li D., Qu L., Xue Q. et al. New findings on CD16^{bright}CD62L^{dim} neutrophil subtypes in sepsis-associated ARDS: an observational clinical study. *Front Immunol* 2024; 15: 1331050. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1331050

Поступила: 09.09.24

Received on: 2024.09.09

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины, грантовое соглашение №1712–3/22 от 06 апреля 2022 года.

The work was supported by a grant from ANO «Moscow Center for Innovative Technologies in Health Care» for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine, grant agreement No. 1712–3/22 dated April 06, 2022.

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.

Профили TREC и KREC у пациентов с врожденными дефектами иммунитета

Л.Ю. Барычева, Л.И. Бачиева, Н.А. Козьмова, Л.С. Хачирова, В.В. Кузнецова

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

TREC and KREC profiles in patients with inborn errors of immunity

L.Yu. Barycheva, L.I. Bachieva, N.A. Kozmova, L.S. Khachirova, V.V. Kuznetsova

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Анализ TREC/KREC используется в неонатальном скрининге у новорожденных для верификации первичных иммунодефицитов с генетическими дефектами белков, ответственных за развитие Т- и В-лимфоцитов. Информативность метода для постнатальной диагностики распространенных вариантов первичных иммунодефицитов не определена. Определение TREC/KREC выполнено у 44 пациентов с подтвержденным диагнозом врожденных дефектов иммунитета методом полимеразной цепной реакции в реальном режиме времени. У 9 пациентов диагностирована комбинированная иммунная недостаточность, у 25 — комбинированный иммунодефицит с синдромальными признаками, у 5 — заболевания иммунной дисрегуляции, у 5 — дефекты антителообразования. Аномальные показатели TREC/KREC определены у 100% детей с классическими комбинированными иммунодефицитами, у 56% — с синдромальными иммунодефицитами и у 80% — с дефектами антителообразования. Уровни TREC/KREC ниже пороговых значений получены у 55,6% детей с синдромами Луи—Бар, у 40% — с синдромом ДиДжорджи, у обоих пациентов с синдромом Неймеген. Нормальные показатели TREC выявлены у 2 детей с болезнью Вискотта—Олдрича, при расстройствах иммунной регуляции, а также в единичных случаях синдромов Джоба и гипериммуноглобулинемии М. Самые низкие показатели TREC определены у пациентов с комбинированными иммунодефицитами. Полученные результаты подтверждают, что метод TREC/KREC может применяться для скрининговой постнатальной диагностики, в том числе у пациентов с поздним дебютом врожденных дефектов иммунитета.

Ключевые слова: дети, врожденные дефекты иммунитета, диагностика, TREC, KREC.

Для цитирования: Барычева Л.Ю., Бачиева Л.И., Козьмова Н.А., Хачирова Л.С., Кузнецова В.В. Профили TREC и KREC у пациентов с врожденными дефектами иммунитета. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 51–58. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–51–58

TREC/KREC analysis is utilized in neonatal screening for the detection of primary immunodeficiencies caused by genetic defects in proteins essential for T- and B-lymphocyte development. However, the diagnostic value of this method for the postnatal detection of various primary immunodeficiency forms has not yet been fully established. This study aimed to analyze the TREC/KREC profiles in patients with confirmed inborn errors of immunity. TREC/KREC levels were assessed in 44 patients using real-time PCR at the time of diagnosis. Nine patients were diagnosed with severe combined immunodeficiency (SCID), 25 with syndromic combined immunodeficiency, five with immune dysregulation disorders, and five with antibody production defects. Abnormal TREC/KREC values were observed in 100% of children with classical SCID, 56% with syndromic immunodeficiencies, and 80% with antibody production defects. Sub-threshold TREC/KREC levels were found in 55.6% of children with Louis-Bar syndrome, 40% with DiGeorge syndrome, and both patients with Nijmegen syndrome. Normal TREC levels were observed in two children with Wiskott-Aldrich syndrome, in cases of immune regulation disorders, and in isolated cases of Job syndrome and hyper-IgM syndrome. The lowest TREC values were identified in patients with combined immunodeficiency. These findings support the potential of the TREC/KREC assay as a tool for postnatal screening, including for patients with late-onset inborn errors of immunity.

Key words: children, inborn errors of immunity, diagnostics, TREC, KREC.

For citation: Barycheva L.Yu., Bachieva L.I., Kozmova N.A., Khachirova L.S., Kuznetsova V.V. Investigation of TREC and KREC profiles in patients with congenital immunological errors. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(6): 51–58 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–51–58

Врожденные дефекты иммунитета представляют собой фенотипически и генетически гетерогенные заболевания, обусловленные мутациями почти 500 генов, большая часть из которых сопровождается нарушениями Т- и В-клеточного иммунитета [1]. Клинические проявления врожденных дефектов

иммунитета варьируют от легких до фатальных инфекций, включают проявления иммунной дисрегуляции (аутоиммунные, воспалительные, аллергические), сопровождаются недостаточностью костного мозга, лимфопролиферативными расстройствами и/или злокачественными новообразованиями.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Барычева Людмила Юрьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4069–0566; e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Бачиева Лейла Ибрагимовна — соискатель кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0008–7785–4676
Козьмова Наталья Александровна — асс. кафедры иммунологии с курсом

дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0971–5347
Хачирова Людмила Сергеевна — доц. кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2581–6343
Кузнецова Вера Валентиновна — асс. кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0003–5246–0527
355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

ями [1]. Ранняя диагностика и терапия врожденных дефектов иммунитета в многопрофильном стационаре существенно снижают летальность и улучшают прогноз у таких детей.

Экспрессионные кольца генов реаранжировки Т-клеточных рецепторов (TREC) образуются в процессе рекомбинации генов Т-клеточного рецептора (TCR) на поздних этапах дифференцировки Т-лимфоцитов на территории тимуса, содержатся в 70% клетках перед их выходом в периферическое кровообращение и отражают сохранность Т-клеточного звена иммунитета [2]. Каппа-делеционные элементы В-клеточного рецептора (KREC) представляют собой кольцевые сегменты ДНК, образующиеся в В-лимфоцитах на ранних стадиях развития во время их созревания в костном мозге, и определяются в 50% функционально активных В-клеток, попавших на периферию [2].

Анализы, позволяющие оценить число копий TREC и KREC у новорожденных, считаются ценным инструментом неонатального скрининга на первичные иммунодефициты [2]. Кроме неонатального скрининга, анализ TREC/KREC при-

меняют для мониторинга Т-лимфоцитов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, на фоне иммуносупрессивной терапии, а также у пациентов с ВИЧ-инфекцией [3]. Вместе с тем профили TREC/KREC при различных формах врожденных дефектов иммунитета до сих пор не определены.

Цель исследования: изучить уровни TREC и KREC у детей с распространенными формами врожденных дефектов иммунитета и оценить потенциальную перспективность метода для постнатальной диагностики врожденных иммунодефицитов в многопрофильном стационаре.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено с участием 44 пациентов, отобранных из регистра первичных иммунодефицитов Ставропольского края на основании генетически подтвержденного диагноза в дизайне ретроспективного когортного обсервационного исследования (см. таблицу). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями ESID (Европейское общество иммунодефицитов) [4].

Таблица. Число копий TREC/KREC у пациентов с подтвержденным диагнозом врожденных дефектов иммунитета
Table. The number of copies of TREC/KREC in patients with a confirmed diagnosis of congenital errors of immunity

Пациент	Возраст, мес	Заболевание	Ответственный ген	TREC	KREC
Комбинированные иммунодефициты (ТКИН)					
П1	12	Аутосомно-рецессивная ТКИН	<i>JAK3</i>	1	1126
П2	2	Х-сцепленная ТКИН	<i>IL2RG</i>	0	2610
П3	4	Х-сцепленная ТКИН	<i>IL2RG</i>	0	1460
П4	1	Х-сцепленная ТКИН	<i>IL2RG</i>	0	7856
П5	36	Дефицит аденозиндезаминазы	<i>ADA</i>	64	32
П6	9	ТКИН Т-В-NK+	Не уточнен	2	12
П7	6	Синдром Artemis	<i>DCLRE1C</i>	1	6
П8	39	Дефект ДНК-лигазы 4	<i>LIG4</i>	9	28
П9	72	Дефицит метилентетрогидрофолат дегидрогеназы	<i>MTHFD1</i>	15	2
Комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками (синдромы)					
П10	39	ДиДжорджи	<i>del 22q11.2</i>	289	1607
П11	60	ДиДжорджи	<i>del 22q11</i>	118	456
П12	56	ДиДжорджи	<i>del 22q11</i>	48	510
П13	64	ДиДжорджи	<i>del 22q11</i>	51	315
П14	18	ДиДжорджи	<i>del 22q11</i>	312	980
П15	60	Якобсона	<i>del 11q24.2q25</i>	2	36
П16	14	Вискотта—Олдрича	<i>WASP</i>	380	360
П17	192	Вискотта—Олдрича	<i>WASP</i>	722	1082
П18	3	Неймеген	<i>NBN</i>	3	118
П19	60	Неймеген	<i>NBN</i>	602	0
П20	4	Джоба	<i>STAT3</i>	1220	1702
П21	132	Луи—Бар	<i>ATM</i>	220	86
П22	67	Луи—Бар	<i>ATM</i>	0	1200

Окончание таблицы

Пациент	Возраст, мес	Заболевание	Ответственный ген	TREC	KREC
П23	117	Луи—Бар	<i>ATM</i>	14	458
П24	87	Луи—Бар	<i>ATM</i>	78	458
П25	113	Луи—Бар	<i>ATM</i>	879	329
П26	118	Луи—Бар	<i>ATM</i>	36	0
П27	156	Луи—Бар	<i>ATM</i>	380	0
П28	5	Луи—Бар	<i>ATM</i>	56	257
П29	56	Луи—Бар	<i>ATM</i>	48	114
П30	75	Шимке	<i>SMARCA1</i>	96	210
П31	49	Шимке	<i>SMARCA1</i>	0	945
П32	15	Швахмана—Даймонда	<i>SBDS</i>	1043	364
П33	71	Швахмана—Даймонда	<i>SBDS</i>	1100	890
П34	1	Мак Кьюсик	<i>RMRP</i>	0	3039
Дефекты иммунной регуляции					
П35	19	Грисцелли	<i>RAB27A</i>	1100	3600
П36	37	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	Не уточнен	380	1400
П37	21	Германски—Пудлака	<i>HPS4</i>	320	7400
П38	2	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	<i>UNC13D</i>	1092	899
П39	53	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	<i>PRF1</i>	520	700
Нарушения антителиобразования					
П40	68	Болезнь Брутона	<i>BTK</i>	630	54
П41	168	Болезнь Брутона	<i>BTK</i>	1300	34
П42	51	Болезнь Брутона	<i>BTK</i>	1780	42
П43	2,5	Аутосомно-рецессивный дефект АТ	<i>IGLL1</i>	7856	0
П44	44	Гипериммуноглобулинемия М	<i>AICDA</i>	6827	1918

Молекулярно-генетические исследования выполнялись в ФГБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова или ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева методом секвенирования по Сенгеру, секвенирования «клинического» экзона NGS (иммунологическая панель) или полноэкзомного секвенирования ДНК (WES). Генетический диагноз удалось установить у 43 (97,7%) из 44 детей.

Осуществлен анализ четырех групп детей: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность/комбинированная иммунная недостаточность (I) — 9 (20,4%), комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками (II) — 25 (56,8%), заболевания иммунной дисрегуляции (III) — 5 (11,4%), нарушения продукции антител (IV) — 5 (11,4%). Медиана возраста детей составила 46,5 [10,5; 69,5] мес, гендерное соотношение (мальчики/девочки) — 28/16.

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Определение профиля TREC/KREC проводили во время установления диагноза и госпитализации пациентов в ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» (г. Ставрополь) или ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева (г. Москва) в период с 2017 по 2023 г.

Исследование TREC и KREC выполняли в лаборатории ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева (г. Москва), использовалась цельная кровь с ЭДТА по описанной ранее методике [5]. Экстракцию ДНК осуществляли с помощью набора РИБО-преп «Амплисенс», Россия. Для идентификации TREC/KREC применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (АБВ-test, Россия) на системе CFX 96 Real-Time PCR System («Bio Rad», США). Число копий TREC/KREC рассчитывали на 10^5 лейкоцитов. Для оценки аномальных TREC/KREC использовали референсные значения для диагностики первичных иммунодефицитов компании-производителя тест-систем с учетом возраста пациента. Осуществлен анализ профилей TREC/KREC в зависимости от групп и нозологических форм первичных иммунодефицитов.

Для статистической обработки полученных данных применяли программу Statistica 10. С учетом непараметрического распределения показатели представляли в виде медианы и интерквартильного размаха [IQR]. При оценке межгрупповых различий использовали тесты Крускала—Уоллиса, Данна.

Результаты

В группу I включены 9 детей (см. таблицу). У пациентов с фенотипом комбинированной иммунной недостаточности TB+ (мутации генов *IL2RG* и *JAC3*) TREC или не определялись (П2, П3, П4), или были близки к нулевым значениям (П1). У детей с фенотипом TB- (мутации генов *ADA*, *DCLREIC*, *MTHFD1*) оказались снижены как TREC, так и KREC. Близкие к неопределяемым уровни TREC отмечены при синдроме Artemis (П6) и неуточненной комбинированной иммунной недостаточности (П7), крайне низкое содержание KREC отмечено у ребенка с дефектом метаболизма фолатов (П9). Медиана показателей TREC в этой группе была минимальной — 1 [1,0; 9,0] копий на 10^5 L, однако статистически значимые различия определялись только по сравнению с дефектами антителообразования ($p=0,002$; рис. 1).

Группа комбинированных иммунодефицитных состояний с синдромальными признаками оказалась самой многочисленной, в нее вошли пациенты с делецией хромосомы 22 ($n=5$), синдромами Якобсона ($n=1$), Джоба ($n=1$), Вискотта—Олдрича ($n=2$), хондродисплазии с гипоплазией волос ($n=1$), Шимке ($n=2$), атаксии-телеангиэктазии ($n=9$), Неймеген ($n=2$), Швахмана—Даймонда ($n=2$). Показатели TREC ниже порогового уровня определялись у 9 (36%) пациентов, KREC — у 2 (8%), TREC и KREC одновременно — у 3 (12%), что позволяло верифицировать первичный иммунодефицит у 56% детей.

Медиана TREC при иммунодефицитных состояниях с синдромальными признаками была низкой и составила 96 [36; 380] копий на 10^5 L. При этом статистически значимые различия наблюдались только по сравнению с группой дефектов антителообразования ($p=0,001$; см. рис. 1).

Среди пациентов с синдромом ДиДжорджи показатели ниже пороговых значений выявлены у 2 из 5 детей (П12, П13). Крайне низкие показатели TREC и низкие KREC определялись у ребенка с микроделецией хромосомы 11 Якобсона (П15).

Аномальные TREC получены у 5 (55,6%) из 9 детей с атаксией-телеангиэктазией, в том числе показатели, равные нулю (П22). Нулевые KREC установлены у 2 пациентов с атаксией-телеангиэктазией из одной семьи (П26, П27), обладателей гомозиготной мутации в 50-м экзоне гена *ATM* с.7375C>T.

У одного из детей с синдромом Неймеген (П18) определялось крайне низкое число копий TREC, у другого (П19) — нулевые показатели KREC. Нормальное количество TREC и KREC отмечено у 2 пациентов с синдромом Вискотта—Олдрича (П16, П17) и единственной в нашем регистре пациентки с синдромом Джоба (П21) — обладательнице мутации в гене *STAT3*. Низкими были показатели TREC

у детей с синдромом Шимке (П30, П31), в том числе до неопределяемых значений.

Нулевые показатели TREC получены у пациента (П34) с синдромом Мак-Кьюсика (иммунодефицитное состояние с гипоплазией хрящей и волос). Нормальные уровни TREC/KREC определялись у 2 детей с синдромом Швахмана—Даймонда.

В группу болезней иммунной дисрегуляции включены 5 детей, в том числе 1 пациент с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, 2 — с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и 2 — с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и нарушениями пигментного обмена — синдромами Германски—Пудлака и Грисцелли (см. таблицу). У 3 из 5 пациентов определялось некоторое снижение TREC, у одного — снижение KREC по сравнению с возрастными значениями у здоровых детей, при этом все показатели превышали пороговый уровень для первичных иммунодефицитов.

Медиана показателей TREC у детей с дефектами иммунной регуляции была выше, чем у пациентов с комбинированной иммунной недостаточностью и синдромальными иммунодефицитными состояниями, однако статистически значимые различия регистрировались только по отношению к группе гуморальных иммунодефицитных состояний ($p=0,03$).

В группу дефектов антителообразования вошли 3 детей с болезнью Брутона и по одному ребенку с аутосомно-рецессивным дефектом антителообра-

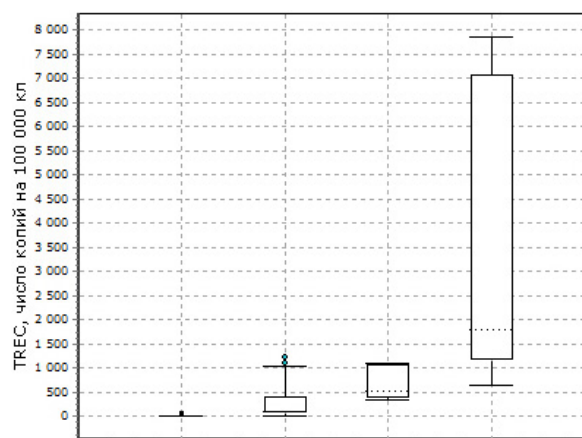


Рис. 1. Показатели TREC в зависимости от группы первичного иммунодефицита. Составлено авторами.

I — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность/комбинированная иммунная недостаточность; II — комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками; III — болезни иммунной дисрегуляции; IV — нарушения антителообразования. p — достоверность различий по сравнению с группой IV (критерий Крускала—Уоллиса, Дана).

Fig. 1. TREC indicators depending on the primary immunodeficiency group.

I — combined immunodeficiency; II — combined immunodeficiency with syndromic signs; III — diseases of immune dysregulation; IV — disorders of antibody formation. p — reliability of differences compared with group IV (Kruskal–Wallis criterion, Dana).

зования и гипер-IgM-синдромом. У 4 из 5 пациентов с нарушениями синтеза антител (П40, П41, П42, П43) отмечалось резкое снижение показателей KREC, в том числе до нуля (П43). У пациента с гипериммуноглобулинемией М (П44) определены высокие уровни как TREC, так и KREC, что соответствовало нормальным показателям Т- и В-лимфоцитов.

Самое низкое число KREC закономерно установлено у пациентов с комбинированной иммунной недостаточностью и нарушениями антителообразования, однако межгрупповые различия не были статистически значимыми (рис. 2).

Обсуждение

Аномальные уровни TREC/KREC обнаружены у 61,4% детей с врожденными дефектами иммунитета, в том числе у 100% пациентов в группе комбинированной иммунной недостаточности, у 56% — в группе комбинированных иммунодефицитных состояний с синдромальными признаками, у 4 из 5 детей с гуморальными иммунодефицитными состояниями. В структуре отдельных нозологических форм анализ TREC/KREC был результативным у 55,6% детей с атаксией-телеангиоэктазией, у 40% — с синдромом Диджорджи, у пациентов с синдромами Якобсона, Неймеген, Шимке, Х-сцепленной и аутосомно-рецессивной агаммаглобулинемиями. Нормальные показатели TREC/KREC получены у пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, а также в единичных в нашем регистре слу-

чаях болезней Вискотта–Олдрича, гипер-IgE (HIES) и гипер-IgM.

В целом определение TREC и KREC позволило диагностировать все случаи комбинированных иммунодефицитных состояний из нашего регистра, что закономерно при классических комбинированных иммунодефицитных состояниях [6–8].

По данным различных исследовательских центров количество диагностированных случаев делеции хромосомы 22 (del 22q11.2) методом TREC/KREC существенно варьируется из-за особенностей в методологии анализа TREC, пороговых значений и алгоритмов наблюдения [9]. Аномальные TREC имеются лишь у 14–19% детей с синдромом Диджорджи, что связано с иммунологической и клинической гетерогенностью, а также неполной пенетрантностью парциальной формы заболевания [9]. Однако именно эти пациенты демонстрируют долгосрочное ухудшение функции тимуса и подвержены тяжелым вирусным инфекциям в условиях глубокой Т-клеточной лимфопении, а при долгосрочном наблюдении у таких детей реализуются аллергические и аутоиммунные заболевания [9–11].

Близкие к неопределяемым показатели TREC и низкие KREC выявлены у ребенка с синдромом Якобсона. Механизм, посредством которого терминальная делеция хромосомы 11 способствует развитию иммунодефицита, до конца не изучен. Предполагается, что иммунная недостаточность возникает преимущественно из-за потери генов ETS (*ETSI*), который участвует в дифференцировке Т- и В-лимфоцитов [12].

В нескольких программах неонатального скрининга ранее было показано, что атаксия-телеангиэктазия может быть диагностирована методом анализа TREC/KREC [13]. Поскольку иммунодефицит имеется примерно у 60% пациентов с синдромом Луи–Бар, низкий уровень TREC в скрининге определяется не всегда. В исследовании J. Mallott и соавт. [14] установлено, что 7 (54%) из 13 новорожденных с синдромом Луи–Бар имели низкие показатели TREC и Т-клеточную лимфопению. При этом отсутствовали статистически значимые связи между числом копий TREC и фенотипическими особенностями у пациентов с атаксией-телеангиоэктазией, такими как возраст появления неврологических симптомов, количество CD3-клеток, сроки диагностической задержки [14]. В исследовании А.В. Mandola и соавт. [15], напротив, продемонстрирован высокий уровень выявления пациентов с ранним дебютом атаксии-телеангиоэктазии, имеющих глубокие иммунологические и неврологические нарушения. Низкие значения TREC и их корреляция с уровнем альфа-фетопротеина служили предикторами тяжелого течения.

В работе О. Boyarchuk и соавт. [16] у 84% пациентов с синдромом Луи–Бар в возрасте от 3 до 14 лет показатели TREC были значительно ниже,

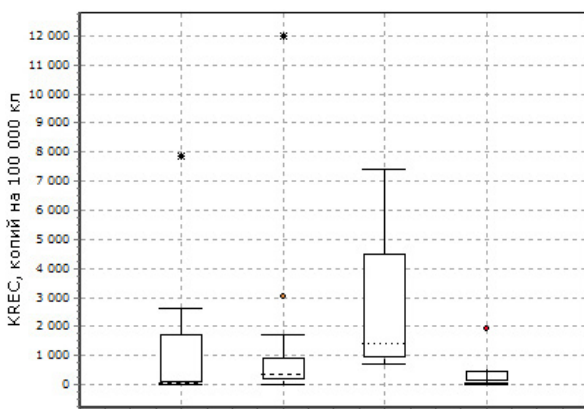


Рис. 2. Показатели KREC в зависимости от группы первичного иммунодефицита. Составлено авторами.

I — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность/комбинированная иммунная недостаточность; II — комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками; III — болезни иммунной дисрегуляции; IV — нарушения антителообразования. *p* — достоверность различий по сравнению с группой IV (критерий Крускала–Уоллиса, Дана).

Fig. 2. KREC indicators depending on the primary immunodeficiency group.

I — combined immunodeficiency; II — combined immunodeficiency with syndromic signs; III — diseases of immune dysregulation; IV — disorders of antibody formation. *p* — reliability of differences compared with group IV (Kruskal–Wallis criterion, Dana).

чем в контрольной группе, в то время как низкие KREC определялись у 48% пациентов. Установлена корреляция между показателями TREC и абсолютным содержанием CD4+ [16]. По данным L. Shakerian и соавт. [7], показатели TREC были снижены у 82,3% детей, KREC — у 63,2%.

Несмотря на то что в настоящее время не существует радикального лечения атаксии-телеангиоэктазии, ранняя диагностика заболевания позволяет избежать инфекционных осложнений, вовремя провести генетическое консультирование семьи, принять меры для профилактики онкологических заболеваний [17, 18]. Результативность анализа TREC/KREC у 2 наших больных с синдромом Неймеген совпала с представленными ранее данными [5, 19, 20]. В исследовании E. Degirara и соавт. [5] число копий TREC было низким у 75% пациентов с синдромом Неймеген, а уровень KREC — у 85%, что встречалось чаще, чем аберрантные показатели Т-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов. Аномальные уровни KREC коррелировали с аутоиммунными и онкологическими осложнениями [5].

У 2 пациентов нашего регистра с синдромом Вискотта—Олдрича показатели TREC и KREC были нормальными. Немногочисленные работы, посвященные анализу TREC/KREC при синдроме Вискотта—Олдрича, выполнены на ограниченных по объему выборках, что не позволяет сделать однозначные выводы. В исследовании O. Jilkina и соавт. показатели TREC у пациентов с синдромом Вискотта—Олдрича были нормальными, по данным S. Borte и соавт. и W. Li и соавт., — низкими, чему, вероятно, способствует снижение функции тимуса за счет дефектной регуляции субклеточного расположения F-актина в Т-лимфоцитах [20–22]. Вместе с тем число пациентов с низкими показателями TREC не превышало 40% [7].

Как и предполагалось, девочка с мутацией в гене *STAT3* имела нормальное количество копий обоих маркеров. В недавних исследованиях не обнаружено влияния дефектной экспрессии *STAT3* на дифференцировку Т-лимфоцитов, обладатели мутаций в гене *STAT3* имели высокие уровни обоих биомаркеров [7].

Низкие показатели TREC у 2 пациентов с синдромом Шимке сопровождалась глубокой Т-клеточной лимфопенией. По данным Российского национального регистра первичных иммунодефицитов все 19 детей с иммуно-костной дисплазией Шимке демонстрировали низкие показатели TREC и нормальные KREC, что коррелировало с дефицитом Т-лимфоцитов [23].

Показатели TREC и KREC у младенцев с синдромом Швахмана—Даймонда не отличались от нормальных, что закономерно, поскольку этот синдромальный иммунодефицит относится к рибосомопатиям

и реализуется тяжелой нейтропенией, а также аномальным хемотаксисом нейтрофилов при сохранных показателях Т- и В-лимфоцитов [24].

Нулевые показатели TREC получены у пациента (П34) с синдромом Мак-Кьюсика (иммунодефицитное состояние с гипоплазией хрящей и волос), что согласуется с данными, представленными ранее [21]. Нормальные значения TREC/KREC при семейных формах гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и синдроме Грисцелли показаны и в других исследованиях [8].

Несколько исследовательских центров в программах неонатального скрининга продемонстрировали высокую диагностическую значимость KREC для верификации болезни Брутона и других агаммаглобулинемий [6, 8, 13, 20]. Имеются данные об эффективности этого метода и при постнатальной диагностике дефектов анителообразования [6, 25]. У пациента с гипер-IgM отмечались высокие уровни как TREC, так и KREC, что соответствовало нормальным показателям Т- и В-лимфоцитов и подтверждалось результатами других исследований [6, 20].

Заключение

Количество копий TREC и KREC используют в качестве маркеров дифференцированных Т- и В-лимфоцитов, недавних эмигрантов из тимуса и красного костного мозга. Анализ TREC/KREC широко применяют в неонатальном скрининге на первичные иммунодефициты, но не всегда используют в повседневной клинической практике региональных стационаров у пациентов с настораживающими признаками первичных иммунодефицитов.

На когорте пациентов с первичными иммунодефицитами регистра Ставропольского края показано, что эффективность скринингового анализа TREC/KREC достигает 61,4%. Несмотря на ограничения анализа TREC/KREC при диагностике отдельных вариантов первичных иммунодефицитных состояний, таких как синдромы Вискотта—Олдрича, Джоба, гипер-IgM, указанный метод признан эффективным для выявления детей с тяжелыми врожденными дефектами иммунитета в постнатальном периоде и должен применяться в многопрофильном стационаре у пациентов с настораживающими признаками первичных иммунодефицитов.

Ограничения исследования. К основным ограничениям настоящего исследования относится небольшое число пациентов с распространенными нозологическими формами первичными иммунодефицитами (синдромы Вискотта—Олдрича, Неймеген, Джоба). Вместе с тем совпадение полученных нами данных с результатами более крупных когортных исследований свидетельствует об эффективности анализа TREC/KREC для скрининговой постнатальной диагностики первичных иммунодефицитов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S. M. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42(7): 1473–1507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev* 2019; 287(1): 241–252. DOI: 10.1111/IMR.12729.
3. Al Ghamdi A., Pachul J.W., Al Sharaq A., Fraser M., Watts-Dickens A., Yang N. et al. A Unique Comprehensive Model to Screen Newborns for Severe Combined Immunodeficiency-An Ontario Single-Centre Experience Spanning 2013–2023. *Genes* 2024; 15(7): 920. DOI: 10.3390/genes15070920
4. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I., Buckland M., van Montfrans J. et al. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(6): 1763–1770. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
5. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y., Laberko A., Myakova N., Davydova N.V. et al. Prospective Study of a Cohort of Russian Nijmegen Breakage Syndrome Patients Demonstrating Predictive Value of Low Kappa-Deleting Recombination Excision Circle (KREC) Numbers and Beneficial Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Front Immunol* 2017; 8: 807. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00807
6. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y., Tang I.W.H., Chu P.W.K., Leung E.Y.S. et al. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front Immunol* 2020; 11: 1411. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01411
7. Shakerian L., Nourizadeh M., Badalzadeh M., Fazlollahi M.R., Shokouhi Shoormasti R., Saghati S. et al. Investigating the Variation of TREC/KREC in Combined Immunodeficiencies. *Iranian J Allergy, Asthma, Immunol* 2021; 20(4): 402–412.
8. Dasouki M., Jabr A., Aldakheel G., Elbadaoui F., Alazami A.M., 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 Exper Immunol* 2020; 202(1): 60–71. DOI: 10.1111/cei.13484
9. Framme J.L., Lundqvist C., Lundell A.C., van Schouwenburg P.A., Lemarquis A.L. Long-Term Follow-Up of Newborns with 22q11 Deletion Syndrome and Low TRECs. *J Clin Immunol* 2022; 42(3): 618–633. DOI: 10.1007/s10875-021-01201-5
10. Biggs S.E., Gilchrist B., May K.R. Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic Features, Diagnosis, and Management. *Cur Allergy Asthma Reports* 2023; 23(4): 213–222. DOI: 10.1007/s11882-023-01071-4
11. Mustillo P.J., Sullivan K.E., Chinn I.K., Notarangelo L.D., Haddad E., Davies E.G. et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol* 2023; 43(2): 247–270. DOI: 10.1007/s10875-022-01418-y
12. Dalm V.A., Driessen G.J., Barendregt B.H., van Hagen P.M., van der Burg M. The 11q Terminal Deletion Disorder Jacobsen Syndrome is a Syndromic Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2015; 35(8): 761–768. DOI: 10.1007/s10875-015-0211-z
13. Barbaro M., Ohlsson A., Borte S., Jonsson S., Zetterström R.H., King J. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol* 2017; 37(1): 51–60. DOI: 10.1007/s10875-016-0347-5
14. Mallott J., Kwan A., Church J., Gonzalez-Espinosa D., Lorey F., Tang L.F. et al. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol* 2013; 33(3): 540–549. DOI: 10.1007/s10875-012-9846-1
15. Mandola A.B., Reid B., Sirr R., Brager R., Dent P., Chakroborty P. et al. Ataxia Telangiectasia Diagnosed on Newborn Screening-Case Cohort of 5 Years' Experience. *Front Immunol* 2019; 10: 2940. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02940
16. Boyarchuk O., Makukh H., Kostyuchenko L., Yarema N., Haidoniuk I., Kravets V. TREC/KREC levels in children with ataxia-telangiectasia. *Immunol Res* 2021; 69(5): 436–444. DOI: 10.1007/s12026-021-09216-1
17. Barmettler S., Coffey K., Smith M.J., Chong H.J., Pozos T.C., Seroogy C.M. et al. Functional Confirmation of DNA Repair Defect in Ataxia Telangiectasia (AT) Infants Identified by Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (NBS SCID). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(2): 723–732.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.08.008
18. Lee A.S.E., Abraham R.S., Basu A., Lederman H., Cunningham-Rundles C. ATAXIA-telangiectasia with compound heterozygous ATM mutations discovered on abnormal newborn screen. *Clin Immunol* 2024; 265: 110294. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110294
19. Хачирова Л.С., Барычева Л.Ю., Кубанова Л.Т., Гордукова М.А., Голубева М.В., Караулов А.В. Диагностическая значимость эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для диагностики иммунных нарушений у новорожденных. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2019; 14(4): 631–635. [Khachirova L.S., Barycheva L.Yu., Kubanova L.T., Gordukova M.A., Golubeva M.V., Karaulov A.V. Diagnostic Significance Of Excision Rings Of T- And B-Cell Receptor Gene Rearrangement For The Diagnosis Of Immune Disorders In Newborns. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* 2019; 14(4): 631–635. (in Russ.)] DOI: 10.14300/MNNC.2019.14157
20. Borte S., von Döbeln U., Fasth A., Wang N., Janzi M., Winiarski J. et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 2012; 119(11): 2552–2555. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371021
21. Jilkina O., Thompson J.R., Kwan L., Van Caesele P., Rockman-Greenberg C., Schroeder M.L. Retrospective TREC testing of newborns with Severe Combined Immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases. *Mol Genet Metab Reports* 2014; 1: 324–333. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2014.07.003.
22. Li W., Sun X., Wang J., Zhao Q., Dai R., Wang Y. et al. Defective thymic output in WAS patients is associated with abnormal actin organization. *Scie Reports* 2017; 7(1): 11978. DOI: 10.1038/s41598-017-12345-z
23. Mukhina A., Rodina Yu., Aksanova M., Khalikova D., Rummyantsev A., Machneva E. et al. Schimke Immuno-Osseous Dysplasia In Russia. 20 The Biennial Meeting Of The European Society For Immunodeficiencies. (PDF) SCHIMKE IMMUNO-OSSEOUS DYSPLASIA IN RUSSIA (researchgate.net) / Ссылка активна на 13.10.2024.
24. Kawashima N., Oyarbide U., Cipolli M., Bezzerri V., Corey S.J. Shwachman-Diamond syndromes: clinical, genetic, and biochemical insights from the rare variants. *Haematologica* 2023; 108(10): 2594–2605. DOI: 10.3324/haematol.2023.282949.
25. Барычева Л.Ю., Хачирова Л.С., Кубанова Л.Т., Калужин О.В., Голубева М.В. Определение эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для диагностики первичных иммунодефицитов: ретроспективный обзор клинических случаев. *Вопросы*

практической педиатрии 2019; 14(6): 98–103. [Barycheva L.Yu., Khachirova L.S., Kubanova L.T., Kalyuzhin O.V., Golubeva M.V. Detection of T-cell receptor excision circles and κ -deleting recombination excision circles in the diag-

nosis of primary immunodeficiency: retrospective analysis of clinical cases. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2019; 14(6): 98–103. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2019–6–98–103

Поступила: 26.08.24

Received on: 2024.08.26

Благодарности: Авторы выражают благодарность заместителю директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессору, д.м.н. А.Ю. Щербине, зав. отделением клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Ю.А. Родиной за помощь в верификации диагноза и обследовании больных.

Acknowledgments: The authors express their gratitude to the Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology, and Cell Technologies of the Federal State Budgetary Institution “NMIC DGOI named after Dmitry Rogachev” of the Ministry of Health of Russia, Professor, Doctor of Medical Sciences A.Yu. Shcherbina, and Head of the Clinical Immunology Department, Yu.A. Rodina, for their assistance in verifying the diagnosis and examining patients.

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 уровня белка плотных контактов энтероцитов Claudin-2 у детей первых месяцев жизни

И.А. Бавыкина¹, А.А. Бердников², А.А. Звягин¹, А.В. Кубышкина^{1, 2}, Л.Н. Антакова¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

²БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж, Россия

Dynamics of Claudin-2 tight junction protein levels in enterocytes of infants during the first months of life

I.A. Bavykina¹, A.A. Berdnikov², A.A. Zvyagin¹, A.V. Kubyshkina^{1, 2}, L.N. Antakova¹

¹Voronezh Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia;

²Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

Неспецифичность симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке, отсутствие лабораторных и инструментальных методик, позволяющих определить ранние изменения проницаемости кишечной стенки, делают своевременную оценку состояния кишечного барьера у новорожденных сложной клинической задачей. Надежные и специфичные маркеры, позволяющие дифференцировать функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта с начальными стадиями хирургической патологии у новорожденных — область, представляющая большой интерес для широкого круга специалистов.

Цель исследования. Оценка влияния гестационного возраста на уровень белка плотных контактов (Claudin-2) в сыворотке крови у детей в первые месяцы жизни.

Материалы и методы. В исследование включены 115 новорожденных с гестационным возрастом 33–41 нед (*Me* 38,0 [36,0; 39,0] нед). Дети разделены на группы в соответствии с гестационным возрастом: 1-я группа — доношенные, *Me* гестационного возраста 39,0 [38,0; 40,0] нед, *n*=80; 2-я группа — недоношенные, *Me* гестационного возраста 35,0 [34,5; 36,0] нед, *n*=35. Определяли уровень Claudin-2 в сыворотке крови в первые месяцы жизни.

Результаты. Установлено увеличение концентрации сывороточного Claudin-2 с 3,434 [1,198; 7,866] нг/мл в первые 10 сут жизни до 5,147 [3,529; 8,211] нг/мл (*p*=0,02) к 1–1,5 мес, наиболее выраженное у доношенных (с 1,508 [1,004; 4,33] нг/мл до 4,302 [3,188; 5,776] нг/мл; *p*<0,001). Отмечена обратная связь гестационного возраста и концентрации Claudin-2 в первые дни жизни (–0,507; *p*<0,001), ослабевающая к 1–1,5 месяцам (–0,342; *p*<0,001). Выявили более высокие концентрации Claudin-2 у недоношенных в постменструальном возрасте 40–41 нед по сравнению с таковой у доношенных при рождении (*p*<0,001).

Заключение. Результаты демонстрируют влияние гестационного возраста на уровень Claudin-2 в первые месяцы жизни, что позволяет выдвинуть предположение об усиленной кишечной проницаемости у менее зрелых в гестационном отношении детей, опосредованной вариабельностью экспрессии Claudin-2.

Ключевые слова: недоношенные, кишечная проницаемость, Claudin-2, белки плотных контактов, гестационный возраст.

Для цитирования: Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Антакова Л.Н. Динамика уровня белка плотных контактов энтероцитов Claudin-2 у детей первых месяцев жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(6): 59–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-59-65

The non-specific symptoms of impaired tolerance to enteral feeding and the lack of laboratory and instrumental methods for early detection of changes in intestinal permeability make timely assessment of the intestinal barrier in newborns a complex clinical challenge. Identifying reliable and specific markers that differentiate between functional gastrointestinal disorders and early stages of surgical pathology in newborns is an area of significant interest for a wide range of specialists.

Purpose. The study aimed to evaluate the impact of gestational age on the serum levels of Claudin-2, a tight junction protein in enterocytes, in infants during the first months of life.

Material and methods. The study included 115 newborns with gestational ages (GA) ranging from 33 to 41 weeks (median GA 38.0 [36.0–39.0] weeks). The infants were divided into two groups based on GA: Group 1 (term infants, median GA 39.0 [38.0–40.0] weeks, *n*=80) and Group 2 (preterm infants, median GA 35.0 [34.5–36.0] weeks, *n*=35). Serum Claudin-2 levels were measured during the first months of life using a Human CLDN2 enzyme immunoassay kit.

Results. Serum Claudin-2 concentrations increased from 3.434 [1.198; 7.866] ng/ml in the first 10 days of life to 5.147 [3.529; 8.211] ng/ml (*p*=0.02) by 1–1.5 months, with the most pronounced increase observed in term infants (from 1.508 [1.004; 4.33] ng/ml to 4.302 [3.188; 5.776] ng/ml, *p*<0.001). An inverse correlation was noted between GA and Claudin-2 concentration in the first days of life (–0.507, *p*<0.001), which weakened by 1–1.5 months (–0.342, *p*<0.001). Additionally, higher Claudin-2 concentrations were observed in preterm infants at a postmenstrual age of 40–41 weeks compared to full-term infants at birth (*p*<0.001).

Conclusion. The findings demonstrate the influence of GA on Claudin-2 levels in the first months of life, suggesting increased intestinal permeability in infants with lower gestational maturity, mediated by variable Claudin-2 expression.

Key words: premature, intestinal permeability, Claudin-2, tight junction proteins, gestational age.

For citation: Bavykina I.A., Berdnikov A.A., Zvyagin A.A., Kubyshkina A.V., Antakova L.N. Dynamics of the level of the protein of tight junction of enterocytes Claudin-2 in children of the first months of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(6): 59–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-59-65

Нарушение проницаемости кишечной стенки лежит в основе патогенеза многих заболеваний, развивающихся в неонатальном периоде. Наиболее грозное и сложное среди них как в диагностическом, так и терапевтическом аспектах некротизирующий энтероколит [1–3]. Известно, что по мере снижения гестационного возраста увеличивается частота развития некротизирующего энтероколита, что связано с наличием у недоношенных детей специфических факторов риска. К ним относятся потребность в переводе после рождения в отделения интенсивной терапии и, как следствие, повышенный риск контаминации больничной флорой, гипоксия и асфиксия при рождении, повышенная проницаемость незрелой кишечной стенки, которая служит прямым патогенетическим субстратом для развития некротизирующего энтероколита [2, 4].

Установлено, что у плодов с меньшим сроком гестации во всех отделах кишечника выше содержание кишечных стволовых клеток, обеспечивающих быстрый рост и развитие интестинального тракта [5, 6]. Предшественники клеток кишечного эпителия — кишечные стволовые клетки — расположены у основания кишечных крипт и мигрируют после дифференцировки вверх к кишечным ворсинкам за исключением клеток Панета, перемещающихся в противоположном направлении [5]. Недоношенные дети рождаются на стадии развития кишечной стенки, характеризующейся высоким содержанием кишечных стволовых клеток и сниженным количеством зрелых дифференцированных клеток, что служит одной из причин повышенной проницаемости кишечной стенки у детей этой группы [6]. Экспериментальные исследования на лабораторных животных продемонстрировали усиление апоптоза зрелых клеток кишечного эпителия и снижение про-

лиферации кишечных стволовых клеток при развитии некротизирующего энтероколита [7].

Неспецифичность симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке, отсутствие лабораторных и инструментальных методик, позволяющих определить ранние изменения проницаемости кишечной стенки до появления больших клинических признаков, характерных для далеко зашедшего патологического процесса, делают своевременную оценку состояния кишечного барьера у новорожденных сложной клинической задачей [1, 8]. В связи с этим актуальными становятся исследования по изучению биомолекул, характеризующих проницаемость кишечника у новорожденных, их зависимость от гестационного срока и диагностические возможности при различных нозологиях. Надежные и специфичные маркеры, позволяющие дифференцировать функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта с начальными стадиями хирургической патологии у новорожденных — область, представляющая большой интерес для широкого круга специалистов.

В качестве перспективного биомаркера проницаемости кишечной стенки у младенцев может рассматриваться клаудин-2 (Claudin-2). Клаудины — семейство трансмембранных белков, определяющих прочность механического каркаса и проницаемость кишечной стенки [9, 10]. Сведения о содержании клаудинов в норме и при патологии у новорожденных и детей грудного возраста крайне ограничены. Имеются единичные публикации, в которых обсуждается роль данного белка при патологии в этом возрасте. В частности, морфологическое исследование биоптатов, полученных в результате хирургического вмешательства при лечении некротизирующего энтероколита у новорожденных, установило, что экспрессия Claudin-2 в криптах эпителия толстой и тонкой кишки увеличена; имеются также данные об увеличении концентрации показателя в моче у пациентов с некротизирующим энтероколитом [11, 12]. В экспериментальном исследовании, проведенном S.K. Roy и соавт. [13], показана связь экспрессии Claudin-2 с активностью воспаления в кишечной стенке при моделировании некротизирующего энтероколита у лабораторных животных [13]. Изменение содержания Claudin-2 как показателя проницаемости стенки тонкой кишки изучается и в более старшем возрасте при гастроэнтерологической патологии [14, 15]. M.L.D.M. Ong и соавт. [16] установили, что экспрессия Claudin-2 была значительно выше у здоровых детей и детей с воспалительными заболеваниями кишечника при сравнении с аналогичными группами взрослых. Знание о физиологической роли Claudin-2 в поддержании гомеостаза кишечного барьера, а также о значении дисфункции плотных контактов при развитии синдрома раздраженного

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Бавыкина Ирина Анатольевна — д.м.н., доц. кафедры факультетской и паллиативной педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000–0003–1062–7280

Звягин Александр Алексеевич — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000–0002–3896–3297

Кубышкина Анастасия Васильевна — к.м.н., врач–анестезиолог–реаниматолог Воронежской областной клинической больницы №1; зам. начальника центра подготовки научных и научно-педагогических кадров Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000–0001–6251–2579

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

Антакова Любовь Николаевна — к.б.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000–0001–5212–1005

394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Бердников Андрей Анатольевич — зам. гл. врача по клинико-экспертной работе. Воронежская областная детская клиническая больница №1. 394024 Воронеж, ул. Бурденко, д. 1

кишечника, позволяет рассматривать изучаемый белок не только как маркер повреждения кишечника, но и как индикатор более тонких изменений — проницаемости кишечной стенки, например, при переходных состояниях у новорожденных [17].

Результаты приведенных исследований позволяют выдвинуть гипотезу о постнатальном изменении уровня экспрессии Claudin-2 и рассматривать этот белок как маркер зрелости кишечного барьера. Можно предположить, что по мере увеличения гестационной зрелости и постнатального роста уровень Claudin-2 снижается. Таким образом, Claudin-2 может рассматриваться как потенциальный маркер зрелости кишечного барьера у новорожденных. Проверка данной гипотезы и послужила обоснованием проведенного исследования.

Цель исследования: оценка влияния гестационного возраста на уровень белка плотных контактов Claudin-2 в сыворотке крови у детей в первые месяцы жизни.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 115 новорожденных детей: 72 (62,6%) мальчика и 43 (37,4%) девочки с гестационным возрастом 33–41 нед (*Me* 38,0 [36,0; 39,0] нед). Для формирования групп исследования дети разделены по признаку гестационного возраста: 1-я группа — доношенные дети (*Me* 39,0 [38,0; 40,0] нед, $n=80$); 2-я группа — недоношенные дети (*Me* 35,0 [34,5; 36,0] нед, $n=35$). В связи с осложненным течением неонатального периода дети переведены из родовспомогательных учреждений в отделения второго этапа выхаживания БУЗ ВО ВОДКБ№1. Медиана возраста на момент поступления в стационар и первого взятия образцов крови для исследования в группе доношенных составила 5,0 [4,0; 7,0] сут, недоношенных — 7,0 [4,0; 8,0] сут. Второе исследование у недоношенных детей проводили по достижении постменструального возраста доношенной беременности (40–41 нед), у доношенных — через 1 мес от первого исследования.

Антропометрические показатели детей при рождении и оценка по шкале Апгар представлены в табл. 1. Средние величины антропометрических

показателей в исследуемой выборке соответствуют сроку, на котором произошло родоразрешение, число детей с несоответствием физического развития гестационному возрасту в группах не было статистически значимыми ($p=0,585$). Группы сопоставимы по полу, характеру родоразрешения, перинатальным факторам риска ($p>0,05$).

Все вошедшие в исследование дети имели удовлетворительную переносимость энтеральной нагрузки, на момент проведения исследования никто из младенцев не находился на полном парентеральном питании. Новорожденные не имели установленного диагноза дисахаридазная недостаточность или других форм энтеропатий. У всех детей был стул со следующими характеристиками по шкале Беккали: количество 2–3, консистенция 2–3, цвет 2–5. При первом исследовании Claudin-2 доля детей, находящихся на искусственном вскармливании, в 1-й группе составила 6,2% против 34,3% во 2-й группе ($p<0,001$), при втором исследовании — 28,7 и 37,1% соответственно ($p<0,024$). Дети, находящиеся на разных типах вскармливания, не имели статистически значимых различий по уровню Claudin-2 в первые месяцы жизни.

Критерии соответствия для включения в исследование: возраст на момент первого забора крови до 10 сут; возраст при втором исследовании: для пациентов 1-й группы — постнатальный возраст 1–1,5 мес; для пациентов 2-й группы — постменструальный возраст 40–41 нед; отсутствие хирургической патологии и врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта, сопутствующих генетических синдромов; информированное согласие законного представителя на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: возраст на момент первого забора крови более 10 сут; наличие хирургической патологии и врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта, сопутствующих генетических синдромов; отказ законного представителя от участия в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко протокол №4 от 21.09.2020 г.

Образцы крови на исследование брали на базе БУЗ ВО ВОДКБ№1 из периферических вен утром нато-

Таблица 1. Антропометрические показатели при рождении и оценка по шкале Апгар обследованных детей

Table 1. Birth anthropometrics and Apgar score

Показатель	1-я группа 37–41-я неделя	2-я группа 33–36-я неделя
Оценка по шкале Апгар, баллы (<i>Me</i> [IQR])		
1-я минута	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [6,0; 7,0]
5-я минута	9,0 [8,0; 9,0]	8,0 [8,0; 8,0]
Масса при рождении, г (<i>Me</i> [IQR])	3450,0 [3075,0; 3705,0]	2600,0 [2195,0; 2855,0]
Рост при рождении, см (<i>Me</i> [IQR])	53,0 [52,0; 55,0]	49,0 [47,0; 51,0]
Окружность головы при рождении, см (<i>Me</i> [IQR])	35,0 [34,0; 35,5]	33,0 [31,0; 33,0]

шак в пробирки Vacuette с красной крышкой (Greiner bio-one, Австрия). Пробы замораживали и хранили при температуре -40°C , срок хранения проб составил менее 4 мес. Лабораторные исследования выполнены на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Исследование уровня Claudin-2 осуществляли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа Human CLDN2 (Claudin-2) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (Fine Test), Китай) на анализаторе Multiskan Go (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) и термошейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Сыворотку крови получали стандартным методом (центрифугирование при 3000 об/мин в течение 10 мин на центрифуге LMC-3000 (Biosan, Латвия). Работа велась с помощью механических дозаторов Prolain Plus переменного объема 1-канальный 2–20 мкл, 20–200 мкл, 100–1000 мкл, 8-канальный 30–300 мкл («Sartorius (Biohit)», Финляндия). Исследование проводилось строго по инструкции, приложенной к набору реагентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 4.3.2 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Установлено отсутствие нормального распределения. Количественные данные описаны с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей, сравнение двух независимых групп по количественному показателю выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни, зависимых — критерия Вилкоксона, направление и теснота корреляции между двумя количественными показателями оценена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты, полученные в исследовании, демонстрируют повышение содержания Claudin-2 в сыворотке крови по мере постнатального роста ребенка: концентрация Claudin-2 в неонатальном периоде (первое исследование) составила 3,434 [1,198;

7,866] нг/мл, при втором исследовании — 5,147 [3,529; 8,211] нг/мл. Выявленные различия содержания Claudin-2 статистически значимы ($p = 0,02$).

Более точные данные в зависимости от гестационного возраста приведены в табл. 2, из которой видны различные тенденции динамики содержания Claudin-2 в выделенных группах: у доношенных новорожденных (1-я группа) отмечается увеличение концентрации в 2,9 раза ($p < 0,001$), а у недоношенных она практически не изменяется ($p > 0,05$). Анализ в группах показал, что дети, рожденные преждевременно, по сравнению с детьми, рожденными в срок, имели более высокий уровень сывороточного Claudin-2 в первом и втором исследовании.

Зависимость уровня Claudin-2 от гестационного возраста в первые дни после рождения (рис. 1) описывается коэффициентом ранговой корреляции Спирмена $\rho = -0,507$ ($p < 0,001$), что указывает на наличие отрицательной связи умеренной силы между показателями. По мере роста детей степень связи уменьшается, о чем свидетельствует снижение коэффициента Спирмена при повторном обследовании до $\rho = -0,342$ ($p < 0,001$), что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока (рис. 2). Таким образом, влияние гестационного возраста на уровень Claudin-2 менее выражено через 1–1,5 мес жизни детей (см. рис. 2).

Включенные в исследование недоношенные дети в процессе жизни при достижении постменструального возраста 40–41 нед становятся сопоставимыми по антропометрическим данным с доношенными в первые дни после рождения. Именно в это время у них повторно брали образцы крови и поэтому особый интерес представляло такое сравнение между группами. Сопоставление уровня Claudin-2 при первом исследовании у доношенных с уровнем Claudin-2 у рожденных преждевременно по достижении постменструального возраста 40–41 нед (второе исследование) установило статистически значимо более высокие концентрации у детей 2 группы ($p < 0,01$) (рис. 3).

Обсуждение

Поиск новых маркеров проницаемости кишечной стенки составляет актуальную клинко-диагностическую задачу современности [18, 19]. Claudin-2 относится к порообразующим клаудинам, ответственным

Таблица 2. Уровень Claudin-2 в сыворотке крови у обследованных детей в зависимости от гестационного срока
Table 2. Serum levels of Claudin-2 in relation to gestational age in children under investigation

Срок диагностики	Группа/Гестационный срок, нед	n	Claudin-2, нг/мл		p
			Me	$Q_1; Q_3$	
Первое исследование	1-я / 37–41	80	1,508	1,004; 4,33	<0,001
	2-я / 33–36	35	8,124	6,448; 13,676	
Второе исследование	1-я / 37–41	80	4,302	3,188; 5,776	<0,001
	2-я / 33–36	35	7,991	6,055; 12,36	

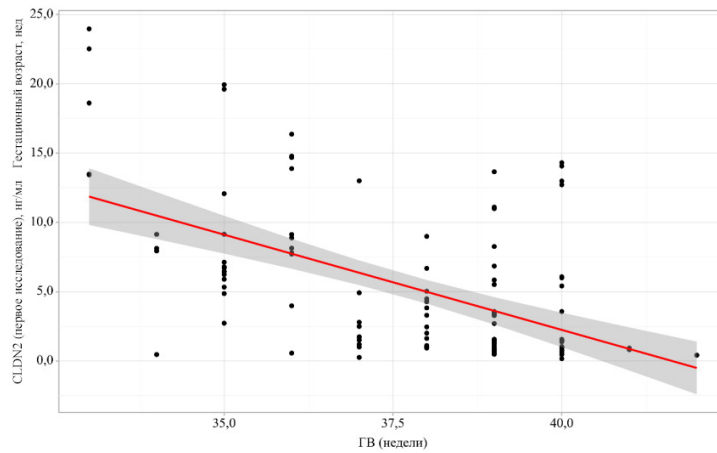


Рис. 1. Регрессионная функция, характеризующая взаимосвязь уровня Claudin-2 и гестационного возраста у пациентов в возрасте до 10 дней.

Fig. 1. Regression function graph showing the relationship between claudin-2 levels and gestational age in patients under 10 days).

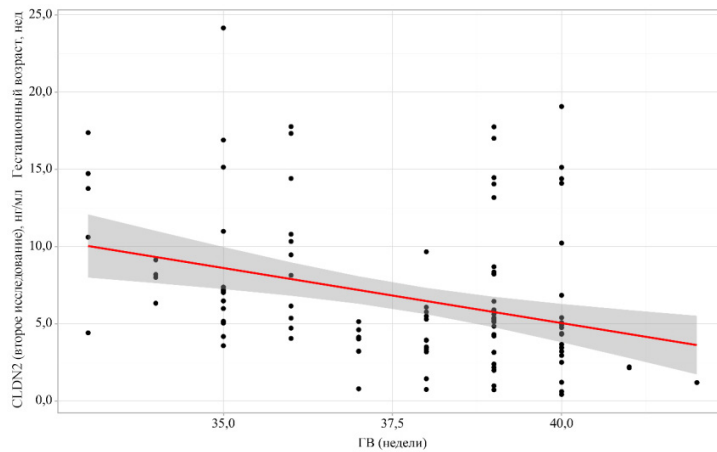


Рис. 2. Регрессионная функция, характеризующая взаимосвязь уровня Claudin-2 и гестационного возраста, у пациентов в возрасте 1–1,5 мес.

Fig. 2. Regression function graph showing the relationship between claudin-2 levels and gestational age in patients aged 1–1.5 months).

за формирование межклеточных каналов для воды и легких катионов [20]. Усиление экспрессии Claudin-2 приводит к повышению проницаемости кишечного барьера, что может отмечаться как в норме, так при развитии патологии [1, 16, 20]. Увеличение интестинальной проницаемости при развитии воспалительных заболеваний кишечника поддерживает течение синдрома мальабсорбции вследствие увеличения парацеллюлярной проницаемости для воды и натрия [16]. В норме высокая проницаемость кишечной стенки на ранних этапах постнатального развития может иметь положительное влияние, выражающееся в облегченном транспорте нутриентов или играть роль в развитии иммунологической толерантности [20]. Постнатальные изменения экспрессии Claudin-2 продемонстрированы в экспериментах на животных: экспрессия Claudin-2 максимальна после рождения, далее снижается и подвержена наиболее сильным изменениям в период отлучения животных от молочного вскармливания [21].

Результаты собственных наблюдений демонстрируют статистически значимое увеличение концентрации сывороточного Claudin-2 в первые месяцы жизни ($p=0,02$) в исследуемой выборке, что не согласуется с данными литературы, приведенными ранее [16, 21]. Оценка динамики уровня сывороточного Claudin-2 в группах показала, что у детей, рожденных недоношенными, содержание Claudin-2 практически не менялось за период 1–1,5 мес жизни, в отличие от уровня Claudin-2 у доношенных, который статистически значимо увеличился за аналогичный период жизни. Объяснение выявленной динамики у детей затруднительно в связи с малым числом исследований, посвященных Claudin-2 в различные возрастные периоды, и, как следствие, отсутствием референсных значений. Представляется важным отметить кардинальные преобразования в типе питания после рождения: гематотрофный тип у плода, меняется на лактотрофный у новорожденного. Вероятно, эта трансформация находит отражение в изме-

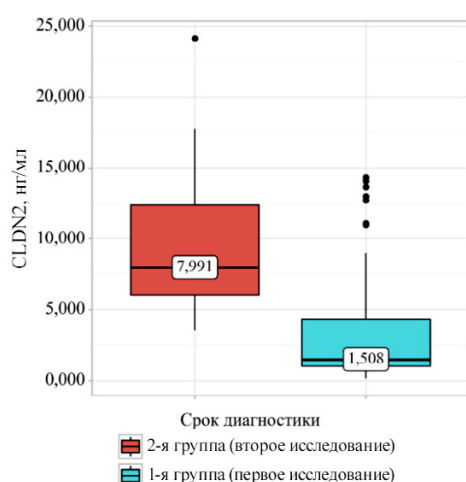


Рис. 3. Уровень Claudin-2 у доношенных новорожденных в возрасте до 10 дней и недоношенных в постменструальном возрасте 40–41 нед.

Fig. 3. The level of Claudin-2 in term newborns under the age of 10 days and premature infants postmenstrual aged 40–41 weeks).

нении проницаемости кишечной стенки и динамике экспрессии белков плотных контактов. Для плода, получающего основной набор нутриентов непосредственно в кровоток, высокая проницаемость кишечной стенки не имеет критического значения, в отличие от новорожденного и грудного ребенка на энтеральном типе питания, которые имеют повышенные потребности в микро- и макронутриентах, что может частично удовлетворяться через изменение проницаемости кишечного барьера. Зная о сложных изменениях в составе женского молока в процессе лактогенеза для обеспечения оптимального содержания нутриентов, необходимых для ребенка на каждом этапе постнатального роста, считаем возможным существование подобных адаптационных механизмов у младенцев, связанных с проницаемостью кишечной стенки. Продолжая анализ выявленных противоречий с данными литературы, можно предположить наличие дополнительных факторов, влияющих на уровень изучаемого белка, например характер вскармливания, прием антибактериальных препаратов и др., а также различиями в скорости постнатального созревания кишечного барьера у животных и человека.

В ходе исследования отмечены высокие уровни сывороточного Claudin-2 у недоношенных детей в первые месяцы жизни, установлена обратная корреляция содержания Claudin-2 с гестационным возрастом. Это позволяет сделать вывод об усиленной проницаемости кишечной стенки у менее зрелых в гестационном отношении детей, опосредованной вариативностью экспрессии Claudin-2. Высокий уровень сывороточного Claudin-2 у недоношенных в постменструальном возрасте доношенной беременности, по сравнению со значениями Claudin-2 у детей, рожденных в срок, дает основания полагать,

что показатели проницаемости кишечной стенки у недоношенных детей не достигают к постменструальному возрасту доношенной беременности значений, характерных для детей, рожденных в срок. Мы склонны считать, что установленные нами связи уровня Claudin-2 с гестационным и постнатальным возрастом служат отражением процесса, направленного на обеспечение быстрого роста, формирования иммунологической толерантности у ребенка. В то же время повышенная проницаемость кишечной стенки может стать патофизиологической основой для развития заболеваний, связанных с транслокацией кишечного микробиома. В связи с этим перспективными могут быть исследования по изучению уровня сывороточного Claudin-2 у новорожденных с патологией, характеризующейся повышенной проницаемостью кишечника.

Ограничения исследования связаны с небольшим размером выборки, отсутствием в исследовании детей со сроком гестации менее 33 нед, малым сроком наблюдения за детьми. Кроме того, ограничением служит применение наборов реагентов, используемых только в научных целях, для определения уровня Claudin-2 и отсутствие в связи с этим референсных значений при интерпретации результатов исследования.

Заключение

Состояние кишечного барьера подвержено изменениям в течение жизни и зависит от многих факторов, один из важных — экспрессия белков плотных контактов. В работе показано увеличение уровня белка плотных контактов Claudin-2 в первые 1–1,5 мес жизни, наиболее выраженное у доношенных детей. Установлена обратная связь умеренной силы между гестационным возрастом и уровнем Claudin-2 после рождения, которая ослабевает в последующем. Это позволяет выдвинуть предположение об усиленной проницаемости кишечника у менее зрелых в гестационном отношении детей, опосредованной вариативностью экспрессии Claudin-2. Сформулированные в ходе исследования выводы в настоящее время являются лишь авторской гипотезой, требующей подтверждения в экспериментах на животных моделях, а также в ходе более крупных клинических исследований, включающих детей с меньшим гестационным возрастом. Перспективными считаем исследования по изучению онтогенетической изменчивости белков плотных контактов, их роли в постнатальном росте ребенка, формировании системной иммунологической толерантности и возможном участии в эпигенетическом программировании неинфекционных заболеваний. Дальнейшее изучение маркеров повышенной проницаемости тонкой кишки, в частности Claudin-2, требует определения референсных значений и будет способствовать их внедрению в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Roberts A.G., Younge N., Greenberg R.G. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: An Update on Pathophysiology, Treatment, and Prevention. *Paediatr Drugs* 2024; 26(3): 259–275. DOI: 10.1007/s40272–024–00626-w
2. Duess J.W., Sampah M.E., Lopez C.M., Tsuboi K., Scheese D.J., Sodhi C.P. et al. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis. *Gut Microbes* 2023; 15(1): 2221470. DOI: 10.1080/19490976.2023.2221470
3. Бердников А.А., Бавыкина И.А. Значение клаудина-2 в диагностике некротизирующего энтероколита у детей (краткий обзор). *Вестник новых медицинских технологий* 2022; 29(4): 65–68. [Berdnikov A.A., Bavykina I.A. The importance of claudin-2 in the diagnosis of necrotizing enterocolitis in children (short review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* 2022; 29(4): 65–68. (in Russ.)] DOI: 10.24412/1609–2163–2022–4–65–68
4. Cuna A., Morowitz M.J., Ahmed I., Umar S., Sampath V. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021; 320(4): G411–G419. DOI: 10.1152/ajpgi.00399.2020
5. Lueschow S.R., McElroy S.J. The Paneth Cell: The Curator and Defender of the Immature Small Intestine. *Front Immunol* 2020; 11: 587. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00587
6. Frazer L.C., Good M. Intestinal epithelium in early life. *Mucosal Immunol* 2022; 15(6): 1181–1187. DOI: 10.1038/s41385–022–00579–8
7. Hosfield B.D., Shelley W.C., Mesfin F.M., Brokaw J.P., Manohar K., Liu J. et al. Age disparities in intestinal stem cell quantities: a possible explanation for preterm infant susceptibility to necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2022; 38(12): 1971–1979. DOI: 10.1007/s00383–022–05257–1
8. Martin C.A., Markel T.A. Preface: Necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2023; 32(3): 151303. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2023.151303
9. Лошкова Е.В., Прудникова В.К., Рафикова Ю.С., Ким Л.В., Люлька Т.С., Желев В.А. и др. Некротизирующий энтероколит у недоношенных детей: состояние кишечного барьера, особенности метаболизма витамина D и их генетическая регуляция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2022; 6: 61–75. [Loshkova E.V., Prudnikova V.K., Rafikova Yu.S., Kim L.V., Lyulka T.S., Zhelev V.A. et al. Necrotizing enterocolitis in preterm infants: state of the intestinal barrier, features of vitamin D metabolism and their regulation. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2022; 6: 61–75. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-202–6–61–75
10. Liu X.C., Li L.Q., Ling K.R., Guo L., Hu X.Y., Li C. Fecal HBD-2 and Claudin-3 may be potential biomarkers to predict the deterioration of necrotizing enterocolitis: A prospective study. *Front Pediatr* 2022; 10: 1062798. DOI: 10.3389/fped.2022.1062798
11. Bergmann K.R., Liu S.X., Tian R., Kushnir A., Turner J.R., Li H.L. et al. Bifidobacteria Stabilize Claudins at Tight Junctions and Prevent Intestinal Barrier Dysfunction in Mouse Necrotizing Enterocolitis. *Am J Pathol* 2013; 182(5): 1595–1606. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.013
12. Blackwood M.D.B., R. Wood B.S.D., Y. Yuan B.S.C., D. Nicolas J., Griffiths M.D.A., Mestan M.D.K. et al. Urinary Claudin-2 Measurements as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study. *J Neonatal Surg* 2015; 4(4): 43.
13. Roy S.K., Meng Q., Sadowitz B.D., Kollisch-Singule M., Yepuri N., Satalin J. et al. Enteral administration of bacteria fermented formula in newborn piglets: A high fidelity model for necrotizing enterocolitis (NEC). *PLoS One* 2018; 13(7): e0201172. DOI: 10.1371/journal.pone.0201172
14. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D., Richter J., Mankertz J., Wahnschaffe U. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007; 56(1): 61–72. DOI: 10.1136/gut.2006.094375
15. Szakál D.N., Györfy H., Arató A., Cseh A., Molnár K., Papp M. et al. Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. *Virchows Arch* 2010; 456(3): 245–50. DOI: 10.1007/s00428–009–0879–7
16. Ong M.L.D.M., Yervu S., Sailer A., Nilsen S.P., Turner J.R. Differential regulation of claudin-2 and claudin-15 expression in children and adults with malabsorptive disease. *Lab Invest* 2020; 100(3): 483–490. DOI: 10.1038/s41374–019–0324–8
17. Ishimoto H., Oshima T., Sei H., Yamasaki T., Kondo T., Tozawa K. et al. Claudin-2 expression is upregulated in the ileum of diarrhea predominant irritable bowel syndrome patients. *J Clin Biochem Nutrition* 2017; 60(2): 146–150. DOI: 10.3164/JCBN.16–92
18. Beggs M.R., Young K., Pan W., O'Neill D.D., Saurette M., Plain A. et al. Growth Factor Promotes Neonatal Claudin-2 Dependent Increases in Small Intestinal Calcium Permeability. *Function (Oxf)* 2023; 4(5): zqad033. DOI: 10.1093/function/zqad033
19. Holmes J.L., Van Itallie C.M., Rasmussen J.E., Anderson J.M. Claudin profiling in the mouse during postnatal intestinal development and along the gastrointestinal tract reveals complex expression patterns. *Gene Expr Patterns* 2006; 6(6): 581–588. DOI: 10.1016/j.modgen.2005.12.001
20. Хавкин А.И., Новикова В.П., Шаповалова Н.С. Перспективные неинвазивные биомаркеры: интестинальные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2021; 4: 155–160. [Khavkin A.I., Novikova V.P., Shapovalova N.S. Perspective non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis for diagnosis and control of intestinal mucosal damage. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2021; 4: 155–160. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–155–160
21. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(1): 31–38 [Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2021; 66(1): 31–38. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–31–38

Поступила: 07.08.24

Received on: 2024.08.07

Выражение признательности.

Коллективу БУЗ ВО ВОДБКБ№1 в лице Жидкова М.Л. и коллективу НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ России.

Конфликт интересов:

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

Acknowledgement:

To the staff of the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, represented by M.L. Zhidkov, and the staff of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh Burdenko State Medical University.

Conflict of interest:

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

Влияние пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту и тяжесть течения острых респираторных заболеваний и уровень протеолитических ферментов у детей 1–3 лет

Ю.Н. Ибрагимова^{1,2}, И.В. Вахлова¹, И.М. Криволапова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

The impact of passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infection on the frequency and severity of acute respiratory diseases and proteolytic enzyme levels in children aged 1–3 years

Yu.N. Ibragimova^{1,2}, I.V. Vakhlova¹, I.M. Krivolapova^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

Вопросы профилактики заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста постоянно находятся в фокусе внимания педиатра.

Цель исследования. Оценка влияния пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной инфекции на частоту респираторных заболеваний и уровень биомаркеров протеолитических ферментов у детей в периоде 1–3 лет.

Материалы и методы. В исследование включены 216 детей в возрасте от 0–3 лет. Выделены 3 группы пациентов: основная 1 — дети, получившие курсы иммунизации против респираторно-синцитиального вируса, основная 2 — дети без иммунизации, контрольная (I, II группы здоровья). Проводилась оценка состояния здоровья детей в периоде новорожденности и в возрасте 1–3 лет. Определялись биомаркеры протеолитических ферментов легочной ткани: матриксные металлопротеиназы 2-го (MMP-2) и 9-го (MMP-9) типов, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-2 (TIMMP-2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-D).

Результаты. Отсутствие иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на первом году жизни вносит значительный вклад в развитие рецидивирующих бронхитов с обструкцией (АП=46%) и пневмоний (АП=49,7%) в периоде раннего возраста. Выявлена связь между уровнями MMP-9, TIMMP-2 в сыворотке крови и частотой рецидивирующих бронхитов с обструкцией в возрасте 1–3 лет. Отсутствие пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса на первом году жизни увеличивало вероятность повышения уровня VEGF-D до очень высоких значений ($\geq 97\%$) в 10 раз. Установлено повышение риска развития рецидивирующих бронхитов с обструкцией при высоких значениях ($\geq 90\%$) VEGF-D. Продemonстрировано значительное уменьшение числа случаев острых респираторных заболеваний и снижение VEGF-D с завершенностью цикла иммунизации.

Заключение. Пассивная иммунизация против респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной инфекции ассоциируется со снижением частоты респираторных заболеваний, рецидивирующих бронхитов с обструкцией и пневмоний, влиянием на уровень маркеров фиброзирования у детей 1–3 лет.

Ключевые слова: дети, РСВ-инфекция, иммунизация, заболеваемость, биомаркеры.

Для цитирования: Ибрагимова Ю.Н., Вахлова И.В., Криволапова И.М. Влияние пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту и тяжесть течения острых респираторных заболеваний и уровень протеолитических ферментов у детей 1–3 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(6): 66–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-66-72

Preventing respiratory diseases in young children remains a primary focus in pediatric healthcare.

Purpose. To evaluate the impact of passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in children at high risk of severe RSV infection on the incidence of respiratory illnesses and the levels of proteolytic enzyme biomarkers in children aged 1–3 years.

Material and methods. The study included 216 children aged 0–3 years, divided into three groups: Main Group 1 (children who received RSV immunization), Main Group 2 (children without immunization), and a control group (health groups I and II). Health assessments were conducted during the newborn period and at ages 1–3 years. Biomarkers of pulmonary proteolytic enzymes were measured, including matrix metalloproteinases 2 (MMP-2) and 9 (MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMMP-2), and vascular endothelial growth factor (VEGF-D).

Results. The absence of RSV immunoprophylaxis in the first year of life significantly contributed to the development of recurrent obstructive bronchitis (AP = 46%) and pneumonia (AP = 49.7%) in early childhood. An association was identified between MMP-9 and TIMMP-2 levels in serum and the frequency of recurrent obstructive bronchitis at ages 1–3 years. The lack of passive RSV immunization during the first year of life increased the likelihood of VEGF-D levels reaching very high values ($\geq 97\%$) by a factor of 10. An increased risk of recurrent obstructive bronchitis was also observed at elevated VEGF-D levels ($\geq 90\%$). Completing the RSV immunization cycle was associated with a significant reduction in respiratory disease cases and decreased VEGF-D levels.

Conclusion. Passive immunization against RSV in children at risk for severe RSV infection is associated with a reduction in respiratory disease incidence, recurrent obstructive bronchitis, and pneumonia, as well as an impact on fibrosis markers in children aged 1–3 years.

Key words: children, RSV infection, immunization, morbidity, biomarkers.

For citation: Ibragimova Yu.N., Vakhlova I.V., Krivolapova I.M. The effect of passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection on the frequency and severity of acute respiratory diseases and the level of proteolytic enzymes in children 1–3 years. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(6): 66–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-66-72

В фокусе пристального внимания педиатров и иммунологов много лет остается респираторно-синцитиальная вирусная инфекция [1–3]. Частота развития тяжелых бронхолитов, обусловленных респираторно-синцитиальным вирусом (PCV) и связанных с недоношенностью, в частности бронхолегочной дисплазией, продолжает расти отчасти из-за увеличения выживаемости младенцев с экстремальной и очень низкой массой тела при рождении [4, 5]. Дисбаланс иммунного противовирусного ответа может служить одной из причин того, что дети первых месяцев жизни представляют собой группу повышенного риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и ее отдаленных последствий; из-за незрелости и/или патологии кардиореспираторной системы бронхиты, бронхолиты и пневмонии, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, могут приобретать жизнеугрожающее течение [1, 2, 6–9]. Приблизительно у 50–70% детей группы риска заражение PCV происходит в первый год жизни [3, 7, 10]. Заболеваемость PCV-бронхолитом имеет сезонный характер (осенне-весенний период) [7, 9, 11]. Интенсивные реанимационные мероприятия, сохраняя жизнь недоношенному ребенку, порождают тяжелые осложнения, усугубляя гипоксическое поражение ЦНС с тяжелым поражением респираторной системы [2, 9, 12]. Гипоксия новорожденных является ведущим фактором нарушения системы клеточного и тканевого гомеостаза на уровне межклеточного воздействия [10, 13]. Среди нерешенных вопросов развития бронхолегочной дисплазии у детей особое внимание уделяется состоянию внеклеточного матрикса, деградация которого осуществляется ферментами, обладающими протеолитической активностью, — матриксными металлопротеиназами 2-го (MMP-2) и 9-го (MMP-9) типов, тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы-2 (TIMMP-2) и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF-D), которые служат маркерами фиброзирования легочной ткани и сосудов [14, 15]. Описан положительный эффект пассивной иммунизации при помощи введения готовых антител против PCV [1, 5, 8, 11]. Однако в настоящее время недостаточно изучены вопросы

влияния пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на бронхолегочную заболеваемость и характер изменений маркеров фиброзирования (MMP-2, MMP-9, TIMMP-2, VEGF-D) в отдаленном периоде у детей раннего возраста.

Цель исследования: оценка влияния пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту развития респираторных заболеваний и уровень биомаркеров протеолитических ферментов у детей в периоде 1–3 лет.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в Областной детской клинической больнице г. Екатеринбурга с 2019 по 2023 г. Всего обследованы 216 пациентов, из них 201 ребенок составил основную группу и 15 детей — контрольную. Критериями включения в основную группу были: 1) дети, рожденные в сроке гестации менее 35 нед, выписанные из отделений патологии новорожденных в эпидемический сезон; дети в возрасте до 1 года, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес перед началом эпидемического периода; дети в возрасте до 1 года до оперативного вмешательства по поводу гемодинамически значимых пороков сердца и сосудов в эпидемический период, согласно государственной программе Свердловской области («Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 г.»); 2) получение добровольного информированного согласия законных представителей (родителей).

Мальчиков было 52,7% (114/216), девочек — 47,3% (102/216). Основная группа была разделена на 2 подгруппы. В основную подгруппу 1 (иммунизация «+») включены 104 ребенка, получившие курсы пассивной иммунизации моноклональными антителами в эпидемические периоды респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в соответствии с критериями отбора детей для проведения иммунизации, согласно приказу №2277 от 09.12.2020 г. «О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области», — недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией, дети с врожденными пороками сердца. Основную подгруппу 2 (иммунизация «—») составили 97 детей, не получивших курсы пассивной иммунизации в связи с внесением изменений в приказы по критериям отбора и письменным отказом родителей. Контрольную группу составили 15 доношенных детей с I и II группой здоровья.

В ходе исследования проводился анализ здоровья детей в периоде новорожденности и в возрасте от 1 до 3 лет в зависимости от иммунизации. Исследование выполнено с учетом требований

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Ибрагимова Юлия Николаевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, врач-педиатр Областной детской клинической больницы, ORCID: 0000—0003—4053—4405

Вахлова Ирина Вениаминовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000—0002—5274—4699

Криволапова Ирина Михайловна — к.б.н., биолог иммунологического отдела Областной детской клинической больницы; старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000—0003—2817—1963

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Хельсинкской декларации (2013) и одобрено локальным этическим комитетом при ГАУЗ СО «ОДКБ» № 72 от 18.02.2022. Информированное согласие было получено от законных представителей (родителей) пациентов в возрасте 1–3 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан».

У пациентов основной группы ($n=201$) проводилась оценка здоровья в период новорожденности: анализировали антропометрические показатели, оценку по шкале Апгар при рождении. Затем в возрасте с 1 до 3 лет оценивали физическое развитие (рост, масса тела в соответствии с Методическими рекомендациями НИИЦ эндокринологии, Москва, 2017 г.), а также проводили оценку частоты и структуры перенесенных острых респираторных заболеваний.

В возрасте 1–3 лет определяли уровни ММР-2, ММР-9, TIMMP-2 у 77 детей основной группы (44 из них входили в подгруппу 1 и 33 — в подгруппу 2). Определение VEGF-D осуществляли у 77 детей раннего возраста основной группы (44 из подгруппы 1 и 33 из подгруппы 2) и у 15 детей контрольной группы. Лабораторные исследования проводили с использованием диагностических наборов фирмы Cloud-Clone Corp. методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин и разливали на аликвоты. Считывание оптической плотности проводилось на планшетном фотометре Multiskan (Labsystems, Финляндия).

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения Statistica Professional 10. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для данных с нормальным распределением рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение — $M \pm SD$; в целях сравнения двух независимых выборок использовали парный t -критерий Стьюдента. Для данных, отличных от нормального распределения, рассчитывали медиану и интерквартильный размах — $Me [Q1; Q3]$. В целях их сравнения в двух независимых группах использовали критерий Манна–Уитни. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, их сравнение проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ осуществляли с использованием критериев Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Рассчитывали показатели атрибутивного риска (АР, %), отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), атрибутивной пропорции (АП%) по формуле $АП = (ОШ - 1) / ОШ \times 100\%$, применимой для исследований случай–контроль [16].

Результаты и обсуждение

Средний гестационный возраст детей основной группы составил $27,91 \pm 2,40$ нед. В подгруппе 1 этот показатель был статистически значимо меньше, чем в подгруппе 2: 26,0 [24,0; 30,0] и 28,0 [24,0; 33,0] нед соответственно ($p < 0,001$).

У детей основной группы медиана массы при рождении составляла 915 [490; 1190] г, длины — 34,0 [23,0; 40,0] см. Экстремально низкую массу тела имели 82% ($n=165$) детей, 18% ($n=36$) — очень низкую массу тела. По шкале Апгар средняя оценка на 1-й минуте составила $4,0 \pm 1,37$ балла, на 5-й минуте — $6,0 \pm 0,88$ балла. Перевод на искусственную вентиляцию легких потребовался 75% ($n=150$) детей, 68% ($n=137$) — перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием синдрома дыхательных расстройств. Дети подгруппы 1 (84%, $n=87$) переводились на искусственную вентиляцию легких статистически значимо чаще, чем дети подгруппы 2 (65%, $n=63$), $p(\chi^2)=0,003$.

В раннем и позднем неонатальном периодах среди детей основной группы преобладали синдром дыхательных расстройств у 97% ($n=195$), бронхолегочная дисплазия — у 67,2% ($n=135$). После 28-го дня жизни был выставлен диагноз бронхолегочной дисплазии у 67,2% ($n=135$) детей: в подгруппе 1 — у 66,3% ($n=69$), в подгруппе 2 — у 68% ($n=66$), $p(\chi^2)=0,799$.

Таким образом, дети основной группы статистически значимо чаще имели низкий гестационный возраст при рождении ($p < 0,001$), более высокую частоту экстремально низкой массы тела ($p=0,013$), им статистически значимо чаще оказывалась интенсивная респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких; $p=0,003$) и проводилась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии/отделение патологии новорожденных ($p < 0,001$).

В возрасте 1–3 лет физическое развитие детей основной группы, независимо от проведения иммунизации, характеризовалось высокой частотой сниженных показателей роста (51,3%; $n=103$) и недостаточностью питания (58,7%; $n=118$). Была выявлена тенденция к преобладанию детей со средними показателями роста в подгруппе 1 при сравнении с детьми подгруппы 2 (55 и 42,3% соответственно; $p=0,076$). Показателей по росту выше среднего и повышенного питания ни в одном случае не зафиксировано.

Анализ структуры заболеваний в раннем возрасте выявил высокую частоту диагнозов: интерстициальные заболевания легких как исход бронхолегочной дисплазии (80,6%), рецидивирующие бронхиты с синдромом бронхиальной обструкции (57,2%). У детей в подгруппе 1 среднее число случаев в год острых респираторных заболеваний составило $1,4 \pm 0,4$, что значительно меньше, чем в подгруппе 2 — $2,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Показано, что острые респираторные заболевания в подгруппе 1 встречаются реже, чем в подгруппе 2.

раторные заболевания и рецидивирующие бронхиты с синдромом бронхиальной обструкции на 1–3-м году жизни у детей подгруппы 2 встречались достоверно чаще, чем у детей подгруппы 1: для острых респираторных заболеваний 90 и 78% соответственно ($p=0,024$), для рецидивирующих бронхитов — 65 и 50% соответственно ($p=0,033$). Отмечена тенденция к более частому развитию пневмоний (21%) у детей подгруппы 2, чем в подгруппе 1 (11,5%; $p=0,079$). Анализ установил, что отсутствие пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса на первом году жизни увеличивала риск развития рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции в 1–3 года в 1,85 раза (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,05–3,26; АП 46%). Выявлена также тенденция к увеличению риска развития пневмонии в раннем возрасте почти в 2 раза (ОШ 1,99; 95% ДИ 90,91–4,30; АП 49,7%) у подгруппы детей 2.

У детей подгруппы 1 анализ частоты развития острых респираторных заболеваний в зависимости от количества полученных иммунодозов моноклональных антител к РСВ на первом году жизни продемонстрировал статистически значимое сокращение числа случаев острых респираторных заболеваний с увеличением количества полученных иммунодозов (табл. 1).

При корреляционном анализе подтверждена положительная связь между средним числом случаев острых респираторных заболеваний за год в периоде раннего возраста и количеством полученных

инъекций моноклональных антител против респираторно-синцитиального вируса на первом году жизни ($r=0,333$; $p=0,04$).

Средние уровни MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2 у детей раннего возраста не различались в подгруппах 1 и 2 (табл. 2).

Сравнительный анализ содержания матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у детей с рецидивирующими бронхитами с синдромом бронхиальной обструкции продемонстрировал статистически значимое увеличение содержания MMP-9 и снижение TIMMP-2 у детей, не получивших пассивную иммунизацию против РСВ на первом году жизни (табл. 3). Корреляционный анализ между частотой рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции и уровнями MMP-9, TIMMP-2 в сыворотке крови в периоде раннего возраста позволил выявить прямую статистически значимую связь (соответственно $r=0,283$; $p=0,000$ и $r=0,172$; $p=0,000$).

В связи с отсутствием в доступной литературе данных о референсных значениях уровня VEGF-D у детей возрастной группы 1–3 года нами была предпринята попытка установления референсных значений у детей контрольной группы. Средний уровень VEGF-D у здоровых детей составил $50,2 \pm 25,8$ пг/мл, min–max — от 20,0 до 110,0 пг/мл.

С использованием перцентильного метода были определены интервалы уровней VEGF-D для здоровых детей в раннем возрасте: средние (25–75%),

Таблица 1. Средняя частота случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) за год в зависимости от количества иммунодозов при пассивной иммунизации, $n=44$

Table 1. Average incidence of acute respiratory diseases per year depending on the number of injections in passive immunization, $n=44$

Показатель	Число иммунодозов (ИД)					p
	1 ИД, ($n=44$)	2 ИД, ($n=29$)	3 ИД, ($n=17$)	4 ИД, ($n=8$)	5 ИД, ($n=3$)	
Среднее число случаев ОРЗ за год, $M \pm SD$	$1,7 \pm 0,5$	$1,64 \pm 0,4$	$1,25 \pm 0,5$	$1,11 \pm 0,3$	0	1–2: 0,032; 1–3: <0,001; 1–4: 0,000; 1–5: 0,000

Таблица 2. Содержание матриксных металлопротеиназ и их ингибитора в сыворотке крови у детей групп сравнения

Table 2. Content of matrix metalloproteinases and their inhibitor in serum in children of comparison groups

Показатель, нг/мл ($M \pm SD$)	Всего ($n=77$)	Подгруппа 1 ($n=44$)	Подгруппа 2 ($n=33$)	p
MMP-2	$267,3 \pm 66,8$	$276,0 \pm 68,7$	$256,0 \pm 63,5$	0,198
MMP-9	$1030,7 \pm 690,1$	$1090,2 \pm 682,5$	$970,3 \pm 550,2$	0,421
TIMMP-2	$452,1 \pm 60,3$	$450,2 \pm 57,3$	$428,5 \pm 50,7$	0,207

Таблица 3. Содержание матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови у детей с рецидивирующими бронхитами с синдромом бронхиальной обструкции (J40)

Table 3. Serum matrix metalloproteinases content in children with recurrent bronchitis with bronchial obstruction syndrome (J40)

Показатель, нг/мл ($M \pm SD$)	Всего ($n=35$)	I группа ($n=17$)	II группа ($n=18$)	p
MMP-2	$261,1 \pm 55,9$	$275,2 \pm 56,7$	$247,1 \pm 53,3$	0,151
MMP-9	$652,1 \pm 461,5$	$341,4 \pm 204,0$	$945,3 \pm 421,5$	0,000
TIMMP-2	$455,2 \pm 52,8$	$483,9 \pm 49,5$	$428,0 \pm 40,8$	0,000

ниже среднего ($\geq 10-25\%$), выше среднего ($\geq 75-90\%$), низкие ($\geq 3-10\%$), высокие ($\geq 90-97\%$), очень низкие ($\leq 3\%$) и очень высокие ($\geq 97\%$). Значения в интервалах $10-90\%$ условно относятся к норме и составляет от 25,0 до 80,0 пг/мл. Таким образом, условно нормативные значения имели 73,3% детей I и II групп здоровья (см. рисунок).

В основной группе в возрасте 1–3 лет средний уровень VEGF-D составил $342,11 \pm 127,4$ пг/мл (min–max от 70,0 до 1400,0 пг/мл). Было установлено значительно более высокое содержание VEGF-D в подгруппах 1 и 2 основной группы в сравнении с детьми контрольной группы: соответственно в подгруппе 1 — $223,25 \pm 107,3$ пг/мл и в контрольной группе — $50,2 \pm 25,8$ пг/мл ($p=0,000$); в подгруппе 2 — $495,94 \pm 209,1$ пг/мл и в контрольной группе — $50,2 \pm 25,8$ пг/мл ($p=0,000$). При этом средние уровни VEGF-D у детей без курса пассивной иммунизации были статистически значимо выше, чем в подгруппе 1: $495,94 \pm 209,1$ и $223,25 \pm 107,3$ пг/мл соответственно ($p=0,000$).

Сопоставление уровней VEGF-D у детей основной группы и здоровых детей выявило статистически

значимое преобладание уровня фактора ангиогенеза в интервалах высоких — $\geq 90-97\%$ и очень высоких $\geq 97\%$ значений. Уровни VEGF-D ниже 25% у детей основной группы не встречались.

Таким образом, установлено, что отсутствие пассивной иммунизации против РСВ на первом году жизни увеличивало вероятность повышения уровня VEGF-D до очень высоких значений ($\geq 97\%$) в 10,66 раза (ОШ 10,66; 95% ДИ 1,30–87,46). Значение атрибутивной пропорции (АП 90,6%) означает, что приблизительно у 90,6% детей раннего возраста, имевших очень высокие уровни VEGF-D и не получивших пассивную иммунизацию против РСВ, эти показатели были бы более низкими, если бы дети получили иммунопрофилактику против РСВ в первый год жизни (табл. 4).

Анализ взаимосвязей высокого уровня VEGF-D ($\geq 90\%$) и факта наличия иммунизации против РСВ у детей раннего возраста имел статистически значимо отрицательный характер ($r^s=-0,406$; $p=0,000$). Взаимосвязь уровня VEGF-D и MMP-9 у детей основной группы имела положительный статистически значимый характер ($r^s=0,273$; $p=0,000$).

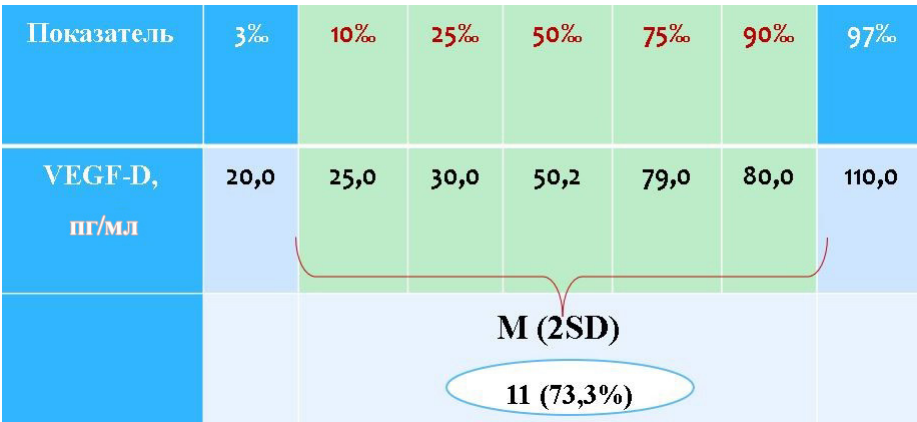


Рисунок. Оценочная таблица VEGF-D в сыворотке крови у здоровых детей раннего возраста (1–3 года, $n=15$). Составлено авторами.
Figure. VEGF-D Serum Score Table in Healthy Young Children (1–3 Years, $n=15$)

Таблица 4. Связь между пассивной иммунизацией и очень высокими уровнями VEGF-D
Table 4. Association between passive immunization and very high VEGF-D values

Показатель	Признак/Всего (%), $n=77$		$p(\chi^2)$	АП, % (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	АП, %
	иммунизация «+» ($n=44$)	Иммунизация «-» ($n=33$)				
VEGF-D $\geq 97\%$ (очень высокий), $n=65$	33/44 (75%)	32/33 (97%)	0,033	22 (5,69–43,71)	10,66 (1,30–87,46)	90,6

Таблица 5. Сравнительный анализ уровня VEGF-D у детей основной группы ($n=44$) в зависимости от количества инъекций (И)
Table 5. Comparative analysis of VEGF-D levels in children of the main group ($n=44$) depending on the number of injections

Показатель, пг/мл (M $\pm$ SD)	1 И ($n=44$)	2 И ($n=29$)	3 И ($n=17$)	4 И ($n=8$)	5 И ($n=3$)	p
VEGF-D	$418,3 \pm 214,7$	$257,5 \pm 103,1$	$242,3 \pm 57,1$	$152,8 \pm 48,5$	$113,3 \pm 37,1$	1–2: 0,018; 1–3: 0,001; 1–4: 0,001; 1–5: 0,021

Таблица 6. Связь между высокими значениями VEGF-D ($\geq 90\%$) и частотой развития рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции (БОС)Table 6. Association between high VEGF-D values ($\geq 90\%$) and incidence of recurrent bronchitis with bronchial obstruction syndrome

Признак	Признак/Всего (%), n=92		p(χ²)	AP, % (95% ДИ)
	VEGF-D, пг/мл			
	≥90сс, n=78	<90сс, n=14		
Рецидивирующий бронхит с БОС, n=35	35/78/ (44,87%)	0	0,002	44,8 (33,59—56,56)

Анализ уровня VEGF-D, в зависимости от числа полученных иммунодоз моноклональных антител против РСВ в эпидемические сезоны, продемонстрировал статистически значимое снижение уровня VEGF-D с увеличением числа иммунодоз. Показано, что только после получения полного курса (5 иммунодоз) уровень VEGF-D приближался к таковому у здоровых детей (табл. 5).

Содержание VEGF-D у детей с рецидивирующими бронхитами с синдромом бронхиальной обструкции составило $415,2 \pm 327,8$ пг/мл. При этом в подгруппе 2 продемонстрирован статистически значимо более высокий уровень VEGF-D по сравнению с таковым в подгруппе 1: $687,1 \pm 425,3$ и $158,5 \pm 71,1$ пг/мл соответственно ($p=0,000$). Показано, что дети с рецидивирующими бронхитами с синдромом бронхиальной обструкции имели высокий ($\geq 90\%$) уровень VEGF-D существенно чаще, чем дети без острых бронхолегочных заболеваний. Установлено, что атрибутивный риск развития рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции увеличился на 44,8% (95% ДИ 33,59–56,56), если уровень VEGF-D находился в интервале высоких значений ($\geq 90\%$) (табл. 6). При корреляционном анализе выявлена прямая статистически значимая связь между высоким уровнем VEGF-D ($\geq 90\%$) и частотой рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции у детей раннего возраста ($r=0,358$; $p=0,000$).

Выводы

1. В группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей в раннем возрасте отмечена высокая частота интерстициальных заболеваний легких как исхода бронхолегочной дисплазии (80,6%).

2. Пассивная иммунизация против респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяже-

лого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции ассоциируется со снижением частоты респираторных заболеваний, рецидивирующих бронхитов с обструкцией (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,05–3,26) и пневмоний у детей 1–3 лет (ОШ 1,99; 95% ДИ 0,91–4,30).

3. Не установлено различий уровней MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2 в зависимости от иммунизации у детей раннего возраста. В то же время выявлена прямая связь между частотой развития рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции и уровнями MMP-9, TIMMP-2 в сыворотке крови в возрасте 1–3 лет.

4. Перцентильное распределение уровней фактора VEGF-D у здоровых детей позволило оценить уровни данного фактора у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в раннем возрасте, которое характеризовалось значительно более высоким средним уровнем VEGF-D и большей частотой высоких ($\geq 90\%$) и очень высоких ($\geq 97\%$) значений по сравнению с таковыми у здоровых детей; при этом уровень данного фактора у неиммунизированных значительно превышал таковой у детей с иммунизацией.

5. Установлено, высокий уровень VEGF-D ассоциировался с отсутствием пассивной иммунопрофилактики (ОШ 10,66; 95% ДИ 1,30–87,46) и развитием рецидивирующих бронхитов с синдромом бронхиальной обструкции (AP 44,8%; 33,59–56,56) у детей раннего возраста.

6. Полученные данные свидетельствуют о необходимости обязательной иммунизации у детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и позволяют рекомендовать осуществление круглогодичного режима пассивной иммунопрофилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Бокерия Е.Л., Вишнёва Е.А., Федосеев М.В., Селимзянова Л.Р. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. Педиатрическая фармакология 2015; 12(5): 543–549. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V., Bokeriya E.L., Vishnyova E.A., Fedoseyenko M.V., Selimzyanova L.R. Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(5): 543–549. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v12i5.1456
- Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Кеишиян Е.С., Давыдова И.В., Галустян А.В., Harris B. и др. Безопасность

- и эффективность применения паливизумаба у детей с высоким риском тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в Российской Федерации. Фарматека 2016; 1: 43–50. [Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Keshishyan E.S., Davydova I.V., Galustyan A.V., Harris B. et al. Safety and Efficacy of Palivizumab in Children at High Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in the Russian Federation. Farmateka 2016; 1: 43–50. (in Russ.)]
3. Karampatsas K., Kong J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. Br J Hospital Med 2019; 80(5): 278–284. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.5.278
 4. Tavares V.B., E Souza J.S., Affonso M.V.G. Factors associated with 5-min APGAR score, death and survival in neonatal intensive care: a case-control study. BMC Pediatr 2022; 22(1): 560. DOI: 10.1186/s12887-022-03592-9
 5. Wang X.-Y., Wang B., Wen Y.-M. From therapeutic antibodies to immune complex vaccines. npj Vaccines 2019; 4: 2. DOI: 10.1038/s41541-018-0095-z
 6. Soto J.A., Gálvez N.M.S., Pacheco G.A., Bueno S.M., Kalerigis A.M. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. Molr Med 2020; 26(1): 35. DOI:10.1186/s10020-020-00162-6
 7. Кришминская И. В., Овсянников Д. Ю., Дегтярев Д. Н., Дегтярева Е. А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 2(12): 67–80. [Krsheminskaya I.V., Ovsyanikov D.Yu., Degtyarev D.N., Degtyareva E.A. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in nedonoshennykh children and predictors of its severe course. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2016; 2(12): 67–80. (in Russ.)]
 8. Simões M.C.R.D.S., Inoue Y., Matsunaga N.Y., Carvalho M.R.V., Ribeiro G.L.T., Morais E.O. et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. J Pediatr (RioJ) 2019; 95(6): 720–727. DOI: 10.1016/j.jped.2018.06.007
 9. Kuryanova Sh.M., Khudainazarova S.R., Ilkhomova Kh.A. Features of the spread of respiratory diseases in children and some immunological indicators. V International Scientific Conference «Medicine and Health Care» 2020; 45–47. DOI:10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-4-45-51
 10. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. Progress Mol Biol Translat Scie 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
 11. Bronchopulmonary dysplasia. In: Avery's Neonatology. 6th. Ed. Editors M.G. MacDonald, M.M. Seshia, M.D. N.-Y. Mullert: Lippincott Williams & Wilkins, 2015; 578–599.
 12. Yeoh D.K., Foley D.A., Minney-Smith C.A., Martin A.C., Mace A.O., Sikazwe C.T. et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. Clin Infect Dis 2021; 72(12): 2199–2202. DOI: 10.1093/cid/ciaa1475
 13. Zhang S., Akmar L.Z., Bailey F., Rath B.A., Alchikh M., Schweiger B. et al. Cost of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection management in young children at the regional and global level: a systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 2020; 222: 680–687. DOI: 10.1093/infdis/jiz683
 14. Hirono J., Sanaki H. Excretion of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice. NeuroReport 2018; 29: 174–180. DOI: 10.1097/wnr.0000000000000946
 15. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. Progress Mol Biol Translat Scie 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
 16. Кельмансон И. А. Принципы доказательной педиатрии. Санкт-Петербург: Фолиант, 2004; 240. [Kelmanson I.A. Principles of evidence-based pediatrics. St. Petersburg: Foliant, 2004; 240. (in Russ.)]

Поступила: 05.09.24

Received on: 2024.09.05

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.

Дифференцированный подход к назначению противорецидивной терапии на основании оценки уровня липокалина-2

А.В. Еремеева¹, В.В. Длин²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

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

A differentiated approach to prescribing anti-relapse therapy based on assessment of lipocalin-2 levels

A.V. Eremeeva¹, V.V. Dlin²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

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

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по необходимости применения и подбора индивидуальной частоты противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

Цель исследования. Оценка диагностической значимости мочевого уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиной NGAL с пересчетом на уровень креатинина мочи (NGAL/Cr), для прогнозирования частоты рецидивов хронического вторичного пиелонефрита у детей.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 158 детей с хроническим вторичным пиелонефритом в возрасте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 (17,7%) мальчиков. Дети были распределены по группам в зависимости от наличия и схемы противорецидивной терапии (фуразидин и/или фитопрепарат BNO 1045). Данная статья является продолжением работы, представленной авторами в предыдущих публикациях от 2019, 2020 и 2023 гг.

Результаты. Мочевой уровень NGAL/Cr более 12 нг/мг до начала антибактериальной терапии у пациентов с рецидивом хронического пиелонефрита позволяет прогнозировать развитие рецидива заболевания и обосновывает назначение противорецидивной терапии. Включение в противорецидивную терапию фитопрепарата BNO 1045 в течение 1 мес после двухнедельного курса фуразидина позволяет увеличить длительность безрецидивного периода (с 13 до 16 мес) и снизить риск в 1,9 раза рецидива хронического пиелонефрита при частоте курсов противорецидивной терапии 1 раз в 12 мес. Применение данной схемы противорецидивной терапии каждые 6 мес позволяет увеличить медиану длительности безрецидивного периода до 22 мес и более чем в 4 раза снизить риск развития рецидива.

Заключение. Выявлена прогностическая ценность исследования мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии, что позволяет прогнозировать риск рецидива хронического пиелонефрита. Полученные результаты указывают на необходимость проведения противорецидивной терапии пациентам с хроническим вторичным пиелонефритом. Оптимальные результаты по увеличению периода ремиссии получены при проведении комбинированной терапии фуразидин + фитопрепарат BNO 1045.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, противорецидивная терапия, NGAL, фитопрепарат BNO 1045, фуразидин.

Для цитирования: Еремеева А.В., Длин В.В. Дифференцированный подход к назначению противорецидивной терапии на основании оценки уровня липокалина-2. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 73–78. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–73–78

Currently, there are no standardized guidelines on the need for and frequency of anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis.

Purpose. To assess the diagnostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) measured as a ratio to urinary creatinine (NGAL/Cr), in predicting recurrence rates of chronic secondary pyelonephritis in children.

Material and methods. The study included 158 children aged 2 to 14 years with chronic secondary pyelonephritis, comprising 130 girls (82.3%) and 28 boys (17.7%). Children were divided into groups based on the presence and scheme of anti-relapse therapy (furazidone and/or phytopreparation BNO 1045). This article continues the authors' research previously published in 2019, 2020, and 2023.

Results. A pre-treatment urinary NGAL/Cr level above 12 ng/mg in patients with recurrent secondary pyelonephritis allowed prediction of disease recurrence and supported the need for anti-relapse therapy. Adding the phytopreparation BNO 1045 to anti-relapse therapy for one month following a two-week furazidone course extended the relapse-free period from 13 to 16 months and reduced the recurrence risk by 1.9 times with therapy administered annually. Implementing this anti-relapse therapy every six months increased the median relapse-free period to 22 months, reducing recurrence risk by over fourfold.

Conclusion. The study demonstrates the predictive value of urinary NGAL/Cr levels before the initiation of antibacterial therapy, allowing assessment of relapse risk in secondary pyelonephritis. The findings support the necessity of anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis. Optimal remission extension was achieved with a combination therapy of furazidone and phytopreparation BNO 1045.

Key words: children, pyelonephritis, anti-relapse therapy, NGAL, phytopreparation BNO 1045, furazidone.

For citation: Eremeeva A.V., Dlin V.V. A differentiated approach to prescribing anti-relapse therapy based on an assessment of lipocalin levels-2. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(6): 73–78 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–73–78

Высокую распространенность инфекций мочевой системы и пиелонефритов среди детского населения отмечают не только в России, но и в других странах мира [1–3]. У многих детей пиелонефрит манифестирует на фоне аномалий развития почек или мочевыводящих путей, таких как пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивный мегауртер, нейрогенный мочевого пузыря, нестабильность детрузора, обменные нарушения [1, 3–5]. Повторные атаки пиелонефрита, возникающие на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса и аномалий развития органов мочевыделительной системы, значительно увеличивают степень повреждения паренхимы почек, приводят к ухудшению долгосрочного прогноза, формированию персистирующей протеинурии, артериальной гипертензии и прогрессированию хронической болезни почек [5–7]. У детей с рецидивирующим течением пиелонефрита отмечается снижение качества жизни уже в детском возрасте, именно это привлекает внимание ученых к данной проблеме [3, 6, 7].

До сих пор не определены критерии назначения противорецидивной терапии, кратность и схемы применения у пациентов с различными формами и вариантами пиелонефрита. В качестве противорецидивной терапии предлагается использование низких доз аминопенициллинов, нитрофурановых и растительных препаратов, а также обсуждается вопрос использования пробиотиков [8–11].

Важно своевременно оценивать риск развития различных форм пиелонефрита, что позволит сформировать группы риска развития рецидивирующего течения пиелонефрита, в том числе с использованием новых неинвазивных маркеров. В последнее время предложены новые потенциальные биомаркеры повреждения и бактериального воспаления канальцевого аппарата почек, среди которых интерлейкины, ферменты, простагландины, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), молекулы повреждения почек (kidney injury molecule-1 — KIM-1) и др. [12–15].

Определяемый в моче липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), синтезируется в эпителиальных клетках проксимальных и дистальных канальцев почки, участвует в противодействии бактериальным инфекциям и стимулировании пролиферации поврежденных эпителиальных клеток канальцев [14]. В литературе

имеются сообщения о высокой диагностической значимости уровня NGAL в крови и моче у детей с инфекцией мочевой системы [16, 17]. По результатам когортного исследования Ji Hyun Sim (2015) [16], включающего 123 ребенка с острым пиелонефритом и инфекцией мочевой системы, выявлено, что уровень NGAL в плазме крови служит чувствительным предиктором течения острого пиелонефрита. Оценка диагностической значимости uNGAL в качестве прогностического маркера у пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом ранее не проводилась. Актуальной остается разработка мероприятий по снижению частоты хронизации и рецидивирования у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек [9, 10].

Цель исследования: оценка диагностической значимости мочевого уровня NGAL с пересчетом на уровень креатинина мочи (NGAL/Cr) для прогнозирования частоты рецидивов хронического вторичного пиелонефрита у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах. Все пациенты включались в исследование на момент рецидива хронического вторичного пиелонефрита. Рецидивом считали появление на фоне ремиссии хронического вторичного пиелонефрита клинико-лабораторных признаков пиелонефрита (повышение температуры тела; мочевой синдром в виде лейкоцитурии, бактериурии; нейтрофильный лейкоцитоз в общем анализе крови). Период наблюдения за детьми, включенными в исследование, составил 24 мес.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям рецидива хронического вторичного пиелонефрита, возраст от 2 до 14 лет, возможность участия в проспективном исследовании, согласие родителей или законных представителей пациента и самих пациентов подросткового возраста на участие в исследовании.

Критерии исключения: смена стартовой антибактериальной терапии, латентное течение хронического вторичного пиелонефрита, незавершение всех этапов обследования, участие в любом другом клиническом исследовании, отказ родителей или иных законных представителей и детей подросткового возраста от участия в исследовании.

Условия выбывания пациентов из исследования в период его проведения: несоблюдение режима лечения рекомендованными для применения препаратами, отказ или невозможность продолжения наблюдения за пациентом.

Исследование завершили 158 детей в возрасте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 (17,7%) мальчиков. Все пациенты поступали в нефрологическое отделение ГБУЗ ДГКБ 9 им. Г.Н. Сперанского с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита.

© Еремеева А.В., [Длин В.В.], 2024

Адрес для корреспонденции: Еремеева Алина Владимировна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–2892–4665

e-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Дети были распределены по группам в зависимости от наличия и схемы противорецидивной терапии по завершении курса антибактериальной терапии (цефалоспорины третьего поколения 10–14 дней). В группу А вошли 32 пациента, получавших фуразидин в течение 14 дней, а затем противорецидивную терапию через 12 мес. В группу Б были включены 34 пациента, также получавших фуразидин 14 дней, а затем фитопрепарат BNO 1045 в течение 1 мес и противорецидивную терапию через 12 мес. Группу В составили 34 больных, получавших фитопрепарат BNO 1045 в течение 3 мес и противорецидивную терапию через 12 мес. В группу Г вошли 30 больных, получавших фуразидин в течение 14 дней, затем фитопрепарат BNO 1045 в течение 1 мес и противорецидивную терапию через 6 мес. Группа Д состояла из 28 больных, которым после курса фуразидина длительностью 14 дней противорецидивная терапия не проводилась.

Уровень липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, измеряли в моче с помощью иммуноферментного анализа набор (BioVendor Laboratory Medicine) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводили до начала проведения антибактериальной терапии на автоматическом анализаторе ARCITECT i2000sr ABBOT Laboratories (США). Уровни NGAL в моче выражали в концентрации нанogramм на миллилитр, предел обнаружения <0,1 нг/мл. Для стандартизации уровня NGAL в моче определяли уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывали на 1 мг креатинина.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США) и Stat-Tech v. 2.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам проспективного наблюдения в течение 24 мес, частота рецидива хронического вторичного пиелонефрита в группе А составила 28,1%

($n=9$), в группе Б — 14,7% ($n=5$), в группе В — 20,5% ($n=7$), в группе Г — 10% ($n=3$), в группе Д была максимальной — 42,9% ($n=12$). Число рецидивов, рассчитанное на 1 пациента, было минимальным в группе Г и максимальным высоким в группе Д (табл. 1). Выявлены статистически значимые различия между группой Г и Д ($p=0,001$), а также при сравнении групп Б и Д ($p=0,04$). Между группами Б и В, а также А и В статистически значимых различий не получено.

В группе А медиана времени развития рецидива составила 13 мес от момента включения в исследование (95% доверительный интервал — ДИ 4–20 мес). У детей из группы Б медиана безрецидивного периода составила 16 мес от момента включения в исследование (95% ДИ 11–18 мес) и была статистически значимо больше ($p=0,02$), чем у пациентов группы А. Длительность безрецидивного периода в группе В была равна таковой в группе Б и составила 16 мес (95% ДИ 9–17 мес). Максимальная длительность безрецидивного периода отмечалась в группе Г — 22 мес (95% ДИ 16–23 мес). Минимальная длительность безрецидивного периода зарегистрирована в группе Д — 6,5 мес (95% ДИ 2,5–14 мес). Следовательно, курсы противорецидивной терапии желательно проводить всем пациентам с хроническим вторичным пиелонефритом.

Включение в противорецидивную терапию фитопрепарата BNO 1045, содержащего стандартизованные экстракты *Centaurii herba*, *levistici radix* и *Rosmarinus officinale* (фитопрепарат BNO 1045), в течение 1 мес после двухнедельного курса фуразидина позволяет увеличить длительность безрецидивного периода (с 13 до 16 мес) и снизить риск в 1,9 раза рецидива хронического вторичного пиелонефрита при частоте курсов противорецидивной терапии 1 раз в 12 мес. Противорецидивная терапия, состоящая из двухнедельного курса фуразидина и фитопрепарата BNO 1045, в течение 1 мес каждые 6 мес позволяет увеличить медиану длительности безрецидивного периода до 22 мес и более чем в 4 раза снизить риск развития рецидива (при сравнении с группой детей, не получавших противорецидивную терапию).

Таблица 1. Частота рецидивов из расчета на 1 ребенка в изучаемых группах (после включения в исследование, $n=158$)

Table 1. Recurrence rate per 1 child in the study groups (after inclusion in the study, $n=158$)

Показатель	Группа А ($n=32$)	Группа Б ($n=34$)	Группа В ($n=34$)	Группа Г ($n=30$)	Группа Д ($n=28$)
Число рецидивов из расчета на 1 ребенка	0,59	0,23	0,38	0,13	0,96

Таблица 2. Уровень uNGAL/Сг до начала антибактериальной терапии в зависимости от частоты рецидивов у детей с хроническим вторичным пиелонефритом ($n=158$) при наблюдении в течение 24 мес ($Me [Q_1; Q_3]$)

Table 2. The level of uNGAL/Cr before the start of antibacterial therapy, depending on the frequency of relapses in children with chronic secondary pyelonephritis ($n=158$), when followed up for 24 months ($Me [Q_1; Q_3]$)

Показатель	Без рецидивов ($n=122$)	1–2 рецидива ($n=24$)	3–4 рецидива ($n=12$)	p
uNGAL/Сг, нг/мг	7,8 [5,6; 11]	14,9 [11,9; 17,2]	35,5 [28,1; 41,4]	0,001

Помимо этого, нами проведена оценка уровня uNGAL/Cr у 122 детей без рецидивов хронического вторичного пиелонефрита, из них 105 (86,1%) девочек (*Me* возраста 8 лет [4; 11 лет]) и 17 (13,9%) мальчиков (*Me* возраста 7 лет [5; 9 лет]). Кроме того, данный показатель оценивался у 36 детей с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита в течение 24 мес наблюдения от момента включения в исследование, из них 26 (72,2%) девочек (*Me* возраста 5 лет [3; 10 лет]) и 10 (27,8%) мальчиков (*Me* возраста 6 лет [2; 10 лет]) (рис. 1).

В группе пациентов с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита в течение 24 мес наблюдения уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии был статистически значимо выше ($p=0,001$), что может свидетельствовать о большей степени активности микробно-воспалительного процесса и/или более выраженных нарушениях уродинамики. При корреляционном анализе связи уровня uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии с частотой рецидива на протяжении 24 мес наблюдения была установлена высокая теснота связи $r=0,871$ ($p<0,001$).

При оценке мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии в зависимости от частоты рецидива за 24 мес наблюдения, выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$) (табл. 2). У детей без рецидивов пиелонефрита в течение 24 мес наблюдения выявлен статистически значимо меньший уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии при сравнении с пациентами как с 1–2 ($p<0,001$), так и 3–4 рецидивами ($p<0,001$). При сопоставлении групп пациентов с 1–2 и 3–4 рецидивами получена статистически значимая разница ($p=0,025$).

Полученные данные позволили провести оценку прогностической ценности мочевого уровня uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии для формирования группы пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом, нуждающихся в большей частоте курсов противорецидивной терапии, для снижения риска рецидива, что может замедлить темпы прогрессирования хронической болезни почек (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила $0,894\pm0,037$ (95% ДИ 0,821–0,966; $p<0,001$). Пороговый уровень uNGAL/Cr составил 12 нг/мг креатинина, чувствительность и специфичность модели — 82,1 и 82,9%

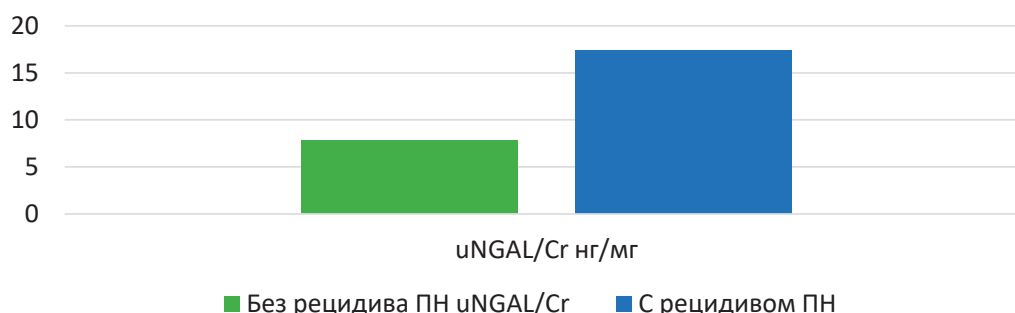


Рис. 1. Уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии в зависимости от наличия рецидива в течение 24 мес у детей с хроническим вторичным пиелонефритом (ПН), $n=158$ (*Me*).

Fig. 1. The level of uNGAL/Cr before the start of antibacterial therapy, depending on the presence of recurrence within 24 months in children with chronic secondary pyelonephritis, $n=158$ (*Me*).

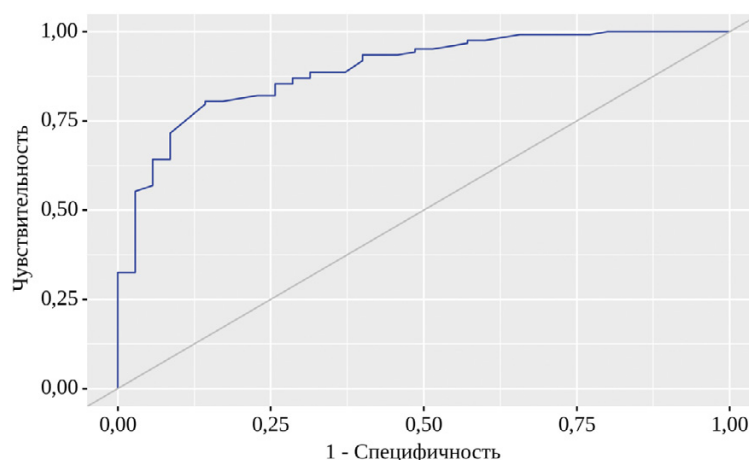


Рис. 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности uNGAL/Cr до антибактериальной терапии для прогнозирования рецидивирующего течения хронического вторичного пиелонефрита ($n=158$).

Fig. 2. ROC curve of sensitivity and specificity of uNGAL/Cr before antibacterial therapy for predicting the recurrent course of chronic secondary pyelonephritis ($n=158$).

соответственно. Таким образом, уровень uNGAL/Cr в моче имеет прогностическое значение у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Повышенный уровень uNGAL/Cr до начала антибактериальной терапии более 12 нг/мг креатинина у пациентов с рецидивом хронического вторичного пиелонефрита позволяет отнести их к группе риска рецидива заболевания и обосновать проведение им повторных противорецидивных курсов.

Заключение

Таким образом, для оценки риска рецидива хронического вторичного пиелонефрита и дифференцированного подхода к назначению противорецидивной терапии можно использовать уровень uNGAL/Cr. Полученные данные доказывают целесообразность применения повторных курсов противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Максимальная продолжительность ремиссии и минимальная частота рецидивов была в группе, получившей после завершения антибактериальной терапии противорецидивный курс, состоявший из последовательного применения

фуразидина и фитопрепарата BNO 1045 с кратностью противорецидивных курсов 1 раз в 6 мес.

Использование фитопрепарата BNO 1045 для пролонгирования этапа санации мочевого системы у детей с хроническим вторичным пиелонефритом снижает вероятность рецидива и увеличивает длительность безрецидивного периода. Оптимальные результаты по увеличению периода ремиссии получены при последовательном назначении фуразидина и фитопрепарата BNO 1045. Применение курсов противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом позволяет уменьшить частоту обострений, что предотвращает прогрессирование нефросклероза и снижает темпы прогрессирования хронической болезни почек.

Целесообразно продолжить углубленное изучение мочевых уровней NGAL/Cr у пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом в периодах неполной и полной ремиссии, что, возможно, позволит максимально точно прогнозировать риск рецидива, а также индивидуально определять целесообразность и частоту проведения противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Инфекция мочевой системы у детей: руководство для врачей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой, А.А. Корсунского. М.: Оверлей, 2017; 422. [Infection of the urinary system in children: a guide for doctors. Editors V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova, A.A. Korsunsky M.: Overlay, 2017; 422. (in Russ.)]
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. М.: Союз педиатров России, 2018; 24. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with urinary tract infection. M.: Union of Pediatricians of Russia, 2018; 24. (in Russ.)]
3. Boon H.A., Van den Bruel A., Struyf T., Gillemot A., Bullens D., Verbakel J.Y. Clinical Features for the Diagnosis of Pediatric Urinary Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2021; 19(5): 437–446. DOI: 10.1370/afm.2684
4. Keren R., Shaikh N., Pohl H., Gravens-Mueller L., Ivanova A., Zoutis L. et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics* 2015; 136(1): 13–21. DOI: 10.1542/peds.2015–0409
5. Mattoo T.K., Chesney R.W., Greenfield S.P., Hoberman A., Keren R., Mathews R. et al. RIVUR Trial Investigators. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(1): 54–61. DOI: 10.2215/CJN.05210515
6. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. *Нефрология* 2018; 22(3): 72–87. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of renal disease in children. *Nephrologiya* 2018; 22(3): 72–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2018–22–3–72–87
7. Balighian E., Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev* 2018; 39(1): 3–12. DOI: 10.1542/pir.2017–0007
8. Schwenger E.M., Tejani A.M., Loewen P.S. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(12): CD008772. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2
9. Williams G., Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4(4): CD001534. DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub4
10. Meena J., Thomas C.C., Kumar J., Raut S., Hari P. Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2021; 180(12): 3535–3545. DOI: 10.1007/s00431–021–04091–2
11. Meštrović Popović K., Povalej Bržan P., Langerholc T., Marčun Varda N. The Impact of Lactobacillus Plantarum PCS26 Supplementation on the Treatment and Recurrence of Urinary Tract Infections in Children-A Pilot Study. *J Clin Med* 2022; 11(23): 7008. DOI: 10.3390/jcm11237008
12. Krzemiński G., Turczyn A., Pańczyk-Tomaszewska M., Kotula I., Demkow U., Szmigielska A. Prognostic value of serum and urine kidney injury molecule-1 in infants with urinary tract infection. *Cent Eur J Immunol* 2019; 44(3): 262–268. DOI: 10.5114/ceji.2019.89600
13. Krzemiński G., Pańczyk-Tomaszewska M., Adamczuk D., Kotula I., Demkow U., Szmigielska A. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Biomarker for Early Diagnosis of Urinary Tract Infections in Infants. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1047: 71–80. DOI: 10.1007/5584_2017_107
14. Skowron B., Baranowska A., Dobrek L., Ciesielczyk K., Kaszuba-Zwońska J., Wiecek G. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, uromodulin, and cystatin C concentrations in an experimental rat model of ascending acute kidney injury induced by pyelonephritis. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69(4). DOI: 10.26402/jpp.2018.4.13
15. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., Thadhani R., Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62(1): 237–44. DOI: 10.1046/j.1523–1755.2002.00433.x

16. Sim J.H., Yim H.E., Choi B.M., Lee J.H., Yoo K.H. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatr Res* 2015; 78(1): 48–55. DOI: 10.1038/pr.2015.59
17. Yamanouchi S., Kimata T., Akagawa Y., Akagawa S., Kino J., Tsuji S., Kaneko K. Reduced urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk factor for recurrence of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(6): 1473–1479. DOI: 10.1007/s00467–020–04863–2

Поступила: 09.09.24

Received on: 2024.09.09

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Орофациодигитальный синдром I типа у ребенка 12 лет

М.П. Сафонова¹, Н.М. Зайкова^{1,2}, О.А. Серебрякова², Е.А. Потрохова¹, Л.С. Балева¹¹ОСП «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

Orofaciodigital syndrome type I in a twelve-year-old child

M.P. Safonova¹, N.M. Zaykova^{1,2}, O.A. Serebryakova², E.A. Potrokhova¹, L.S. Baleva¹¹Veltischev 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

Орофациодигитальный синдром I типа — редкое (орфанное) заболевание с распространенностью 1:50000 — 1:250000, проявляющееся аномалиями лицевого отдела черепа, ротовой полости и пальцев, а также поражением внутренних органов, в том числе почек. Орофациодигитальный синдром I типа наследуется по X-сцепленному доминантному типу, встречается преимущественно у лиц женского пола и возникает в результате нарушения формирования первичной реснички. В статье представлены клиническое наблюдение пациентки 12 лет с диагнозом орофациодигитальный синдром I типа и патогенетические аспекты проявлений синдрома по данным литературы. Продемонстрирован значительный диапазон генетической гетерогенности и клинического полиморфизма у больных с мутациями в гене *OFD1*.

Ключевые слова: дети, цилиопатии, орофациодигитальный синдром тип I, множественные пороки развития, орфанные синдромы, кисты почек.

Для цитирования: Сафонова М.П., Зайкова Н.М., Серебрякова О.А., Потрохова Е.А., Балева Л.С. Орофациодигитальный синдром I типа у ребенка 12 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 79–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-79-84

Orofaciodigital syndrome type I is a rare (orphan) disease with a prevalence of 1:50,000 to 1:250,000, characterized by craniofacial, oral, and digital anomalies, as well as involvement of internal organs, including the kidneys. Orofaciodigital syndrome type I is inherited in an X-linked dominant manner, primarily affecting females, and arises from defects in the formation of primary cilia. This article presents a clinical case of a 12-year-old patient diagnosed with orofacioidigital syndrome type I, along with a review of the pathogenic mechanisms and clinical manifestations of the syndrome based on literature data. The article demonstrates the significant genetic heterogeneity and clinical variability among patients with mutations in the *OFD1* gene.

Key words: children, ciliopathy, orofacioidigital syndrome type I, multiple developmental abnormalities, orphan syndromes.

For citation: M.P. Safonova, N.M. Zaikova, O.A. Serebryakova, E.A. Potrokhova, L.S. Baleva Orofacial digital syndrome type I in twelve-year-old child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(6): 79–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-79-84

Орофациодигитальные синдромы — гетерогенная группа редких генетических комбинированных пороков развития, включающих аномалии лица, полости рта и пальцев, а также широкий спектр дополнительных признаков, различающихся при разных типах [1]. В настоящее время известно около 14 типов орофациодигитальных синдромов, в базе данных OMIM предварительно представлены 15–18-й типы орофациодигитального синдрома, а также описаны клинические случаи, которые не соответствуют описанным типам, что свидетельствует о высокой фенотипической гетерогенности орофациодигитальных синдромов [1–3].

Наиболее часто встречается орофациодигитальный синдром I типа с распространенностью от 1:50000 до 1:250000 [1]. Данный синдром вызван мутацией гена *OFD1*, кодирующего белок OFD1 centrosомы и базального тельца первичных цилий. В 75% случаев мутация возникает *de novo* и не обнаруживается у родителей пробанда. Орофациодигитальный синдром I типа наследуется по X-сцепленному доминантному типу и встречается преимущественно у лиц

женского пола, часто приводя к внутриутробной гибели эмбрионов мужского пола.

Первое сообщение об орофациодигитальном синдроме I типа относится к 1954 г., когда E. Papillon-Leage и J. Psaume [4] описали 8 клинических случаев пациентов с аномалиями лица, ротовой полости и пальцев. В 1962 г. R.J. Gorlin и J. Psaume [5] представили описание 22 клинических случаев орофациодигитального синдрома I типа. Авторы отмечали возникновение данных симптомов исключительно у женщин. В 1997 г. была картирована область на коротком плече X-хромосомы, ответственная за возникновение орофациодигитального синдрома I типа, а в 2001 г. впервые была подтверждена взаимосвязь данного синдрома и мутаций гена, названного вследствие этого *OFD1* [6, 7].

Патогенез

Орофациодигитальный синдром I типа связан с дисфункцией центриолей и нарушением формирования первичной реснички, что позволяет отнести данный синдром к цилиопатиям, группе наслед-

ственных заболеваний, связанных с патологией ресничек, в которую также входят синдромы Картагенера, Барде—Бидля, Мекеля, Жубера и другие [8, 9].

Орофациодигитальный синдром I типа отличается от других цилиопатий широким спектром клинических проявлений, связанных преимущественно с поражением первичных ресничек. Характерной особенностью первичных ресничек служит то, что они содержатся в клетке только в период интерфазы и представляют собой одиночные, неподвижные выросты, клеточного цикла. Они функционируют как хемосенсоры, осмосенсоры и механосенсоры, обеспечивают ощущение света, запаха и восприятия звука в органах тела, а также необходимы для морфогенеза нормальных тканей (рис. 1).

Процесс формирования первичных ресничек (цилиогенез) тесно связан с удвоением материнской и дочерней центриолей во время клеточного деления. В S-фазе клеточного цикла происходят разрушение первичной реснички и дупликация центриолей. Материнская центриоль после разрушения веретена деления превращается в базальное тельце. При формировании первичной реснички от базального тельца дистально простираются микротрубочки, образующие аксонему (стержень) первичной реснички. Белок OFD1, кодируемый одноименным геном, служит компонентом дистального придатка материнской центриоли, участвует в контроле ее длины, стабилизируя длину микротрубочек. В отсутствие данного белка в результате мутации кодирующего гена дистальный участок аномально удлиняется в фазу G2 митоза, что приводит к нарушению формирования

базального тельца и соответственно, первичной реснички [9].

К типичным проявлениям орофациодигитального синдрома I типа относят пороки развития лица, полости рта, кистей и стоп. Черепно-лицевые аномалии включают асимметрию лица, гипертелоризм, срединную расщелину верхней губы, гипоплазию крыльев носа, аномалии уздечки, аномалии языка (расщелины, кисты, гамартома) и аномальный прикус с отсутствующими или дополнительными зубами [10]. Часто встречается асимметричная брахидактилия и/или синдактилия пальцев рук и ног [10].

Далее представлен клинический случай, демонстрирующий широкий диапазон проявлений орофациодигитального синдрома I типа.

Клинический случай. Пациентка А., 12 лет, наблюдается в педиатрическом отделении НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева с жалобами на периодические боли в животе.

Ребенок от здоровых родителей, третьей нормально протекавшей беременности (первая беременность — медицинский аборт; вторая беременность закончилась родами здорового мальчика). Родилась в результате естественных срочных родов с массой тела 3550 г, длиной тела 56 см, оценка по шкале Апгар 9 и 10 баллов. С первого дня жизни у пациентки А. были диагностированы множественные пороки развития: расщелина кончика языка, твердого и мягкого неба, эмбриональные тяжи верхней губы, деформация альвеолярных отростков челюсти, эпикант, гнездная алопеция, синдактилия, брахидактилия и укорочение левой нижней конечности. Раннее психомоторное развитие с отставанием: сидит с 11 мес, ходит с 24 мес.

Множественные пороки развития послужили показанием к проведению оперативных вмешательств. В возрасте 8 мес жизни проведено удаление фибром на боковой поверхности языка справа и слева, пластика расщелины кончика языка, рассечение эмбриональных тяжей слизистой оболочки в области верхней губы, электрокоагуляция образований по задней поверхности ушной раковины справа. В возрасте 2 и 3 лет проведены повторные оперативные вмешательства для устранения синдактилии II—III, IV—V пальцев правой кисти, I—II, III—IV пальцев левой кисти.

При объективном осмотре массо-ростовые показатели ниже среднего, соответствуют 10–25%, индекс массы тела, 15,2, кг/м², SDS индекса массы тела –1,45. На момент осмотра психоречевое и интеллектуальное развитие по возрасту, в школе учится хорошо, несмотря на врожденные пороки центральной нервной системы. Отмечены множественные черепно-лицевые дисморфии, аномалии развития конечностей: асимметричное лицо, широкие брови, гипертелоризм, высокий лоб, периорбитальная полнота, широкая плоская спинка носа, эпикантус, гипоплазия крыльев носа, гипоплазия эмали, нару-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Сафонова Манушак Петровна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9779–9899

Зайкова Наталья Михайловна — д.м.н., проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. приемным отделением, врач-нефролог отделения нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000–0002–8166–2449

Серебрякова Ольга Александровна — ординатор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–2608–7904

Потрохова Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. педиатрическим отделением, вед. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9836–6841

Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. научного отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9914–0123

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

шение прикуса, отсутствие боковых резцов, деформация альвеолярных отростков челюсти, гипоплазия нижней челюсти, состояние после пластики расщелины верхней губы, расщелины кончика языка, гнездная алопеция, брахидактилия, укорочение левой ноги на 3,6 см, укорочение левой руки на 2 см, брахидактилия пальцев стоп, двусторонняя сандалевидная щель и неполная синдактилия на II–III пальцах стоп (рис. 2 а, б).

В результате обследования у пациентки выявлено умеренное снижение функции почек (креати-

нин 68 мкмоль/л при норме до 105 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 78,7 мл/мин/1,72 м²), что соответствует хронической болезни почек С2; концентрационная функция почек снижена (1003–1013 г/мл), мочевого синдрома нет (микроальбуминурия отсутствует, β_2 -микроглобулин в норме), признаков цитолиза и внутрипеченочного холестаза не выявлено. При магнитно-резонансной томографии головного мозга диагностирована полная агенезия мозолистого тела головного мозга, гипоплазия червя мозжечка, компенсированная гидроцефалия

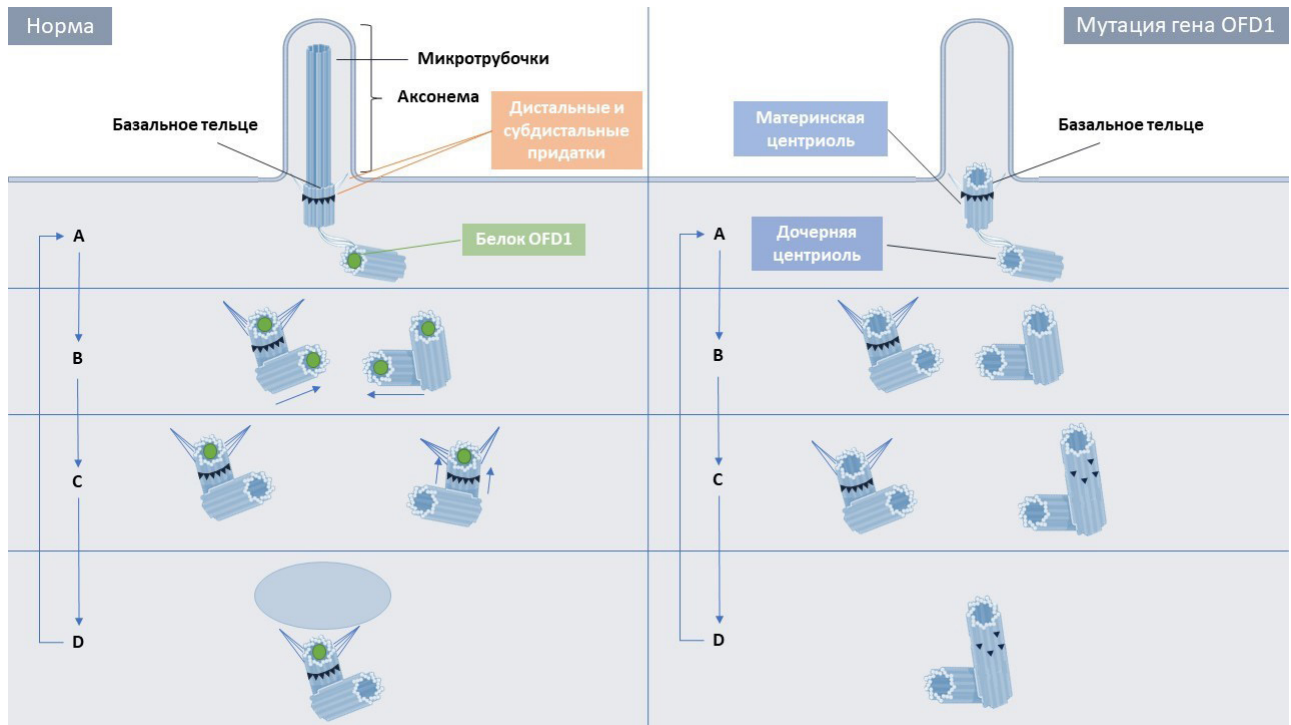


Рис. 1. Патогенез орофациодигитального синдрома I типа.

Слева — функция неизмененного белка OFD1, справа — схема функции мутантного белка OFD1 в результате мутации гена OFD1, ведущее к отсутствию аксонемы первичной реснички. А — фаза митоза G1; В — фаза митоза S; С — фаза G2/M; D — ранняя фаза G1.

Fig. 1. Pathogenesis of OFD1. The function of the unchanged OFD1 protein is shown on the left. On the right the function of the mutant OFD1 protein is shown, leading to the absence of the axoneme of the primary cilia. A — G1 phase. B — S phase. C — G2/M phase. D is the early G1 phase.



Рис. 2. Внешний вид кистей (а) и стоп (б) пациента с орофациодигитальным синдромом I типа.

Fig. 2. Appearance of the hands of a patient with OFD1.

боковых желудочков. По данным магнитно-резонансной томографии почек и органов брюшной полости имеются кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков (преимущественно левой доли), кальцинат печени, кистозное расширение общего желчного протока (холедоха) на уровне головки поджелудочной железы, мелкие кисты поджелудочной железы (рис. 3). Почки расположены правильно, увеличены, визуализируются множественные мелкие кисты диаметром до 4 мм.

По результатам суточного мониторингирования артериального давления выявлены признаки лабильной диастолической артериальной гипертензии. У пациентки имелась также гиперметропия слабой степени, при осмотре глазного дна обнаруживается псевдозастойный диск зрительного нерва.

Согласно данным молекулярного цитогенетического анализа выявлен вариант нормального кариотипа — 46, XX. Проведен поиск мутаций в 56 генах, ответственных за синдромы Жубер и Барде—Бидля, выявлена спорадическая гетерозиготная делеция (chrX: 13773332 CAATC>C) в 12-м экзоне гена *OFD1* со сдвигом рамки считывания и формированием стоп-кодона. С целью валидации результатов молекулярно-генетического исследования проводилось секвенирование по Сэнгеру у членов семьи. Родители ребенка оказались здоровыми, у пациентки выявлен патогенный вариант с. 1193_1196 del в гетерозиготном состоянии. Анализ сегрегации подтвердил *de novo* происхождение варианта.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных, результатов молекулярно-генетического исследования у ребенка диагностирован орофациодигитальный синдром I типа. Этиотропная и патогенетическая терапии данного заболевания в настоящее время не разработаны, лечение является симптоматическим в период развития почечной и печеночной недостаточности. С учетом выявлен-

ных изменений в результате диагностического поиска назначена гепатопротекторная терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты 10 мг/кг/сут. В настоящее время показаний к нефропротективной терапии нет, рекомендованы контроль артериального давления, микроальбуминурии, наблюдение нефролога.

Цель ортопедического лечения у нашей пациентки — достижение одинаковой длины нижних конечностей, в связи с чем планируется продолжение ортопедической хирургической коррекции (эпифизиодез); кроме того, в плане подготовка к пластике альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей, стимуляции роста челюстей и дальнейшего протезирования с целью замещения дефектов зубного ряда. В будущем пробанду при планировании деторождения рекомендована консультация врача-генетика с целью кариотипирования плода на ранних сроках беременности.

Обсуждение

Описанный нами случай демонстрирует значительный диапазон клинических проявлений у больных с мутациями в гене *OFD1*. По данным литературы наиболее частыми проявлениями орофациодигитального синдрома I типа служат расщелина мягкого или твердого неба, агенезия мозолистого тела, аномалии языка и зубов (см. таблицу). У отдельных пациентов наблюдаются также структурные аномалии центральной нервной системы, такие как агенезия мозолистого тела, агенезия мозжечка или порок развития Денди—Уокера, который включает триаду признаков: гидроцефалию, гипоплазию или аплазию мозжечка и кисты задней черепной ямки [10–14]. Примерно 50% женщин с орофациодигитальным синдромом I типа имеют некоторую степень умственной отсталости [13, 14].

Симптомокомплекс пациентки А. включает практически все описанные при данном синдроме про-



Рис. 3. Кистозная деформация общего желчного протока (холедоха) на уровне головки поджелудочной железы. Мелкие паренхиматозные кисты поджелудочной железы.

Fig. 3. Cystic deformity of the choledochus at the level of the head of the pancreas. Small parenchymal cysts of the pancreas.

Таблица. Частота клинических проявлений орофациодигитального синдрома I типа по данным литературы и у пациентки А.
Table. Clinical manifestations frequency of orofaciодigital syndrome type 1 according to literature and patient's phenotype

Локализация	Клинические проявления	Gorlin R.J., 1961 [5]	Ferrante M.I., 2001 [7]	Thauvin-Robinet C., 2006 [12]	Macca M., 2009 [13]	Bisschoff I.J., 2013 [14]	Пациентка А.
Ротовая полость	Расщелина/дефект мягкого и твердого неба	77% (17/22)	71% (5/7)	40% (10/25)	49,6% (67/135)	71,4% (20/28)	+
	Гипертрофия уздечки языка	100% (22/22)					—
	Расщелины языка/дольчатый язык	100% (22/22)	14% (1/7)	75% (12/16)	84,1% (106/126)	78,6% (22/28)	+
	Гамартома языка		43% (3/7)	69% (11/16)		68% (19/28)	+
	Аномалии зубов			50% (8/16)	43,3% (58/134)	87% (20/23)	+
Лицо	Гипоплазия крыльев носа	59% (13/22)		53% (8/15)			+
	Гипертелоризм			50% (8/16)		50% (13/26)	+
	Расщелина верхней губы			27% (4/15)	32,6% (44/135)	57% (15/26)	+
Верхние/нижние конечности	Синдактилия		43% (3/7)	31% (5/16)	49,6% (67/135)		+
	Брахидактилия		14% (1/7)	87,5% (14/16)	63,7% (86/135)		+
	Клинодактилия		28% (2/7)	62,5% (10/16)	47,4% (64/135)		+
ЦНС	Задержка психомоторного развития/умственная отсталость	36% (8/22)	57% (4/7)	43% (6/14)	28,9% (39/135)	28,0% (7/25)	—
	Агенезия мозолистого тела			80% (8/10)		81,2% (13/16)	+
Почки	Кисты почек		43% (3/7)	20% (2/10)	37,3% (50/134)	26,1% (6/23)	+
Другое	Кисты печени/поджелудочной		14% (1/7)				+

явления, среди которых кистозное поражение почек, печени, желчных протоков, поджелудочной железы, пороки развития лица и конечностей. Кроме того, в ходе обследования пациентки было обнаружено вовлечение органов центральной нервной системы, а именно аплазия мозолистого тела, аномалия Денди–Уокера при сохранном интеллекте и нормальном психо-речевом развитии.

С целью определения возможного прогноза течения заболевания в настоящее время широко исследуются ассоциации фенотипа и генотипа [15–17]. Ранее сообщалось об аналогичном с найденным у пациента патогенном варианте chrX: 13773332 AATC>C в гене *OFD1*, приводящим к орофациодигитальному синдрому I типа. В исследовании C. Praticchizzo и соавт. [16] мутация c.1193_1196delAATC описывалась у 4 пациентов, у 2 из них она была спорадической. В другом исследовании был описан семейный случай орофациодигитального синдрома

I типа у 2 сестер и их матери с одинаковой мутацией c.1193_1196delAATC [17]. У всех членов семьи наблюдались аномалии развития в виде алопеции, лицевых аномалий, расщепления твердого неба, брахидактилии. Кроме того, у матери обнаружен поликистоз почек, у старшей дочери — задержка развития, дольчатость языка, клинодактилия, а у младшей дочери выявлены синдактилия, преаксиальная полидактилия, дольчатость языка и полная агенезия мозолистого тела. Таким образом, было доказано, что случайная инактивация X-хромосомы не является причиной внутрисемейных фенотипических различий.

Заключение

Орофациодигитальный синдром I типа — фенотипически и генетически гетерогенное заболевание, связанное с нарушением процесса формирования первичных ресничек (цилиогенез) и характеризующееся развитием множественных аномалий скелета,

что и подтверждает представленный клинический случай. В научной литературе не установлена четкая связь между локализацией варианта в гене и клиническими проявлениями, что требует взаимодействия врачей разного профиля: генетиков, нефрологов, офтальмологов, челюстно-лицевых хирургов, травматологов-ортопедов и стоматологов-ортодонтот. Симптомкомплекс пациентки А. включает широкий спектр

клинических проявлений, среди которых кистозное поражение почек, печени, желчных протоков, поджелудочной железы, агенезия мозолистого тела, пороки развития лица и конечностей, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике данного синдрома, а также разработки патогенетической терапии с целью замедления прогрессирования хронической болезни почек и патологии печени.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bruel A.L., Franco B., Duffourd Y., Thevenon J., Jegou L., Lopez E. et al. Fifteen years of research on oral-facial-digital syndromes: from 1 to 16 causal genes. *J Med Genet* 2017; 54(6): 371–380. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104436.
2. Panigrahi I., Das R.R., Kulkarni K.P., Marwaha R.K. Overlapping phenotypes in OFD type II and OFD type VI: report of two cases. *Clin Dysmorphol* 2013; 22(3): 109–114. DOI: 10.1097/MCD.0b013e32835fe161
3. Thevenon J., Duplomb L., Phadke S., Eguether T., Saunier A., Avila M. et al. Autosomal recessive IFT57 hypomorphic mutation cause ciliary transport defect in unclassified oral-facial-digital syndrome with short stature and brachymesophalangia. *Clin Genet* 2016; 90(6): 509–517. DOI: 10.1111/cge.12785
4. Papillon-Leage E., Psaume J. Dysmorphie des freins buccaux [Abnormalities of the buccal frenula]. *Actual Odontostomatol (Paris)* 1954; 8(25): 7–26.
5. Gorlin R.J., Psaume J. Orodigitofacial dysostosis—a new syndrome. A study of 22 cases. *J Pediatr* 1962; 61: 520–530. DOI: 10.1016/s0022-3476(62)80143-7
6. Feather S.A., Woolf A.S., Donnai D., Malcolm S., Winter R.M. The oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD1), a cause of polycystic kidney disease and associated malformations, maps to Xp22.2-Xp22.3. *Hum Mol Genet* 1997; 6(7): 1163–1167. DOI: 10.1093/hmg/6.7.1163
7. Ferrante M.I., Giorgio G., Feather S.A., Bulfone A., Wright V., Ghiani M. et al. Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68(3): 569–576. DOI: 10.1086/318802
8. Reiter J.F., Leroux M.R. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18(9): 533–547. DOI: 10.1038/nrm.2017.60
9. Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С., Сафонова М.П., Сипягина А.Е. Синдром Барде–Бидля. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 76–83. [Potrokhova E.A., Babayan M.L., Baleva L.S., Safonova M.P., Sipyagina A.E. Bardet–Biedl Syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2020; 65(6): 76–83. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–76–83
10. Thauvin-Robinet C., Cossée M., Cormier-Daire V., Van Maldergem L., Toutain A., Alembik Y. et al. Clinical, molecular, and genotype-phenotype correlation studies from 25 cases of oral-facial-digital syndrome type 1: a French and Belgian collaborative study. *J Med Genet* 2006; 43(1): 54–61. DOI: 10.1136/jmg.2004.027672
11. Arslanhan M.D., Gulensoy D., Firat-Karalar E.N. A Proximity Mapping Journey into the Biology of the Mammalian Centrosome/Cilium Complex. *Cells* 2020; 9(6): 1390. DOI:10.3390/cells9061390
12. Chetty-John S., Piwnicka-Worms K., Bryant J., Bernardini I., Fischer R. E., Heller T. et al. Fibrocystic disease of liver and pancreas; under-recognized features of the X-linked ciliopathy oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD I). *Am J Med Genet A* 2010; 152A(10): 2640–2645. DOI: 10.1002/ajmg.a.33666
13. Papuc S.M., Erbescu A., Glangher A., Streat I., Riza A. L., Budisteanu M. et al. Autistic Behavior as Novel Clinical Finding in OFD1 Syndrome. *Genes (Basel)* 2023; 14(2): 327. DOI: 10.3390/genes14020327
14. Macca M., Franco B. The molecular basis of oral-facial-digital syndrome, type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C(4): 318–325. DOI: 10.1002/ajmg.c.30224
15. Bisschoff I.J., Zeschnigk C., Horn D., Wellek B., Rieß A., Wesels M. et al. Novel mutations including deletions of the entire OFD1 gene in 30 families with type 1 orofaciadigital syndrome: a study of the extensive clinical variability. *Hum Mutat* 2013; 34(1): 237–247. DOI: 10.1002/humu.22224
16. Prattichizzo C., Macca M., Novelli V., Giorgio G., Barra A., Franco B. Mutational spectrum of the oral-facial-digital type I syndrome: a study on a large collection of patients. *Hum Mutat* 2008; 29(10): 1237–1246. DOI: 10.1002/humu.20792
17. Shimajima K., Shimada S., Sugawara M., Yoshikawa N., Nijima S., Urao M. et al. Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenit Anom (Kyoto)* 2013; 53(4): 155–159. DOI: 10.1111/j.1741–4520.2012.00384.x

Поступила: 15.07.24

Received on: 2024.07.15

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.

Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена *PTEN*

Р.А. Атанесян^{1, 2}, Л.Я. Климов¹, Т.М. Вдовина³, Г.А. Санеева¹, Е.И. Андреева¹,
И.А. Стременкова¹, Р.И. Аракелян¹, И.К. Гаспарян¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

²ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер», Ставрополь, Россия;

³ГБУЗ СК «Краевой клинический перинатальный центр №1», Ставрополь, Россия

A clinical case of papillary thyroid cancer associated with a *PTEN* gene defect

R.A. Atanesyan^{1, 2}, L.Ja. Klimov¹, T.M. Vdovina³, G.A. Saneeva¹, E.I. Andreeva¹, I.A. Stremenkova¹,
R.I. Arakelyan¹, I.K. Gasparyan¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

²Regional Endocrinological Dispensary, Stavropol, Russia;

³Regional Clinical Perinatal Center №1, Stavropol, Russia

Частота развития злокачественных новообразований при единичном узле щитовидной железы у детей выше, чем у взрослых. Очевидно, что диагностика узловой патологии щитовидной железы в педиатрической практике требует особого внимания. Клинический анамнез должен включать оценку факторов риска развития злокачественных новообразований и семейный анамнез. Опухоли щитовидной железы могут наблюдаться при определенных синдромах, таких как комплекс Карни, семейный аденоматозный полипоз и синдромы Коудена, DICER1, Вернера, МакКьюна–Олбрайта и Ли–Фраумени. В статье представлен случай диагностики высокодифференцированной опухоли щитовидной железы у мальчика 15 лет. Характерные морфологические особенности послеоперационного материала позволили определить у пациента показания к молекулярно-генетическому исследованию. В процессе генетического анализа идентифицирована мутация гена, ответственного за регуляцию клеточного апоптоза. Тем самым, результаты позволили предположить у мальчика синдром Коудена. Синдром Коудена — редкий синдром, ассоциированный с мутацией гена *PTEN*, характеризующийся множественными гамартомами в любых органах. Мутации гена *PTEN* становятся причиной поражения кожи и слизистых оболочек, щитовидной железы и фиброзно-кистозной мастопатии.

Ключевые слова: дети, рак, щитовидная железа, узловое образование, мутация гена *PTEN*.

Для цитирования: Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Санеева Г.А., Андреева Е.И., Стременкова И.А., Аракелян Р.И., Гаспарян И.К. Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена *PTEN*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 85–90. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–85–90

The incidence of malignant neoplasms associated with solitary thyroid nodules is higher in children than in adults. The diagnosis of nodular thyroid pathology in pediatric practice clearly requires particular attention. Clinical history should include an assessment of risk factors for malignant tumors and a family history. Thyroid tumors are observed in certain syndromes, such as Carney complex, familial adenomatous polyposis, and Cowden, DICER1, Werner, McCune–Albright, and Li–Fraumeni syndromes. This article presents a case of a highly differentiated thyroid tumor diagnosed in a 15-year-old boy. The distinct morphological features of the postoperative tissue indicated the need for molecular genetic testing in this patient. Genetic analysis revealed a mutation in a gene responsible for regulating cellular apoptosis, suggesting a diagnosis of Cowden syndrome in the patient. Cowden syndrome is a rare disorder associated with a mutation in the *PTEN* gene, characterized by multiple hamartomas in various organs. *PTEN* gene mutations lead to lesions in the skin, mucous membranes, thyroid gland, and fibrocystic mastopathy.

Key words: children, cancer, thyroid gland, nodular formation, *PTEN* gene mutation.

For citation: Atanesyan R.A., Klimov L.Ja., Vdovina T.M., Saneeva G.A., Andreeva E.I., Stremenkova I.A., Arakelyan R.I., Gasparyan I.K. A clinical case of papillary thyroid cancer associated with a defect in the *PTEN* gene. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(6): 85–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–85–90

В последние годы изучение молекулярных механизмов развития опухолей находится в фокусе внимания многих специалистов, включая генетиков. Это, с одной стороны, раскрывает новые патогенетические аспекты формирования неоплазий, а с другой — расширяет возможности скрининга групп генетического риска и позволяет совершенствовать раннюю диагностику и персонализировать терапию злокачественных новообразований.

Рак щитовидной железы — наиболее распространенное злокачественное новообразование эндокринной системы в детском возрасте, составляющий 1,5%

всех случаев рака у детей, при этом заболеваемость увеличивается с возрастом [1, 2].

Рак щитовидной железы в педиатрической когорте пациентов существенно отличается от такового у взрослых. В частности, у детей рак щитовидной железы имеет низкий риск экстрагитреального распространения метастазов и рецидива опухоли. Несмотря на то что у детей рак щитовидной железы, как правило, диагностируется на более поздних стадиях, долгосрочный прогноз выживаемости в педиатрической когорте лучше ввиду высокой чувствительности к терапии [2, 3]. Важно отметить,

что в структуре рака щитовидной железы большой удельный вес у детей представлен дифференцированными видами, в частности папиллярный рак составляет 60% случаев, а медулярный — лишь 5% [4, 5].

Рак щитовидной железы у детей имеет различные генетические причины и нередко встречается в рамках синдромов семейного рака (Коудена, DICER1, APC-ассоциированный полипоз, синдром Вернера, Мак-Кьюна–Олбрайта и Ли–Фраумени, МЭН-2) [6–8]. «Синдром опухоли гамартомы» (PHTS — PTEN-hamartoma tumor syndrome) — общее название для редких заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленных инактивирующими мутациями в гене — супрессоре опухоли *PTEN* [9, 10]. PHTS клинически характеризуется макроцефалией, задержкой развития и множественными гамартомами [11]. Кроме того, у пациентов, имеющих патогенный вариант в гене *PTEN*, значительно повышен риск развития злокачественных новообразований, таких как карцинома молочной железы, щитовидной железы, эндометрия, толстой кишки, почек и меланомы [12, 13]. В состав данного заболевания входят следующие синдромы: синдром Коудена, манифестирующий в зрелом возрасте, синдром Баньяна–Райли–Рувалкабы, диагностируемый чаще у детей, и болезнь Лермитта–Дюкло, преимущественно встречающаяся у взрослых пациентов [14, 15].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Атанесян Роза Артуровна — к.м.н., доц. кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, врач высшей категории, врач–детский эндокринолог Ставропольского краевого эндокринологического диспансера, ORCID: 0000–0001–5811–0024;

Климов Леонид Яковлевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7248–1614

Санеева Галина Александровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой эндокринологии и детской эндокринологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0489–254X

Андреева Елена Ивановна — к.м.н., доц. кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0034–8616

Стременкова Инна Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0004–1415–2838

Аракелян Рафаэл Исаакович — асс. кафедры эндокринологии и детской эндокринологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5680–1999;

Гаспарян Илона Кимовна — студентка VI курса педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0008–6596–8334

355017 Ставрополь, улица Мира, д. 310

Вдовина Татьяна Михайловна — к.м.н., врач-генетик Краевого клинического перинатального центра №1, ORCID: 0000–0002–0355–3116

355029 Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1

Ген *PTEN* картирован в длинном плече хромосомы 10 в локусе 10q23.31, его соматические мутации являются одними из наиболее распространенных в канцерогенезе, а герминативные мутации с потерей функции *PTEN* вызывают синдромы, характеризующиеся предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний [16].

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, кодируемая геном *PTEN*, обладает уникальной фосфатидил-3-фосфатазной активностью, выполняет ключевую роль в супрессии опухолей в организме [17]. *PTEN* катализирует отщепление фосфатной группы в положении 3D инозитольного кольца фосфатидилинозитол-3-фосфатов, тормозя передачу сигнала по PI3K/AKT/mTOR-сигнальному пути — важнейшей мишени, участвующей в регуляции клеточного цикла и апоптоза [18]. Об этом свидетельствует то, что большинство мутаций, обнаруживаемых в опухолевых клетках, картируются в фосфатазном домене и отменяют дефосфорилирование PIP-3, ингибируя, таким образом, сигнальный путь PI3K-РКВ/ АКТ. Так как онкоген *PKB/AKT* подавляет митохондриальный путь индукции апоптоза по нескольким механизмам (ингибирует Bad, активирует Bcl2 и т.д.), мутации гена *PTEN* по типу потери функции делают клетки менее чувствительными ко многим апоптогенным стимулам. В клетках с инактивированным *PTEN* наблюдается также стимуляция пролиферации (повышение экспрессии РКВ/Akt увеличивает уровень циклина D) [19]. Таким образом, в организме *PTEN*, являясь негативным регулятором PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути, выполняет роль антионкобелка и регулятора пролиферации клеток и их миграции в соседние ткани. Инактивация *PTEN* происходит посредством мутаций сдвига рамки считывания, инактивирующих миссенс-мутаций и потери числа копий, обычно в 5, 7 и 8-м экзонах [20].

Синдром Коудена входит в число ассоциированных с *PTEN* синдромов гамартомных опухолей. Это редкое наследственное заболевание характеризуется множественными гамартомами, которые могут возникать в любом органе, но чаще всего встречаются в желудочно-кишечном тракте [21, 22]. Распространенность синдрома Коудена составляет 1:200 тыс. населения [8, 19, 21]. Мутации гена *PTEN* становятся причиной поражения кожи и слизистых оболочек, щитовидной железы и развития фиброзно-кистозной мастопатии [23]. Синдром Коудена — это наиболее распространенный генодерматоз в структуре PHTS, обычно встречающийся у взрослых молодого и среднего возраста.

Дифференцированный рак щитовидной железы — один из частых типов рака у пациентов с синдромом Коудена, который манифестирует в 38% случаев в течение всей жизни [24]. Узловые образования

щитовидной железы, аденомы и зоб наблюдаются у 30–68% взрослых и от 2 до 14% детей с мутациями *PTEN* [25].

Важно отметить, что среди основных «больших» диагностических критериев синдрома Коудена указан именно фолликулярный рак щитовидной железы, поскольку он чаще представлен среди носителей данной мутаций (25%) по сравнению с общей популяцией (15%) [26]. В нескольких исследованиях подробно описаны морфологические особенности узлов щитовидной железы у носителей мутации *PTEN* [7, 27]. Однако авторы также отмечают, что эти патологические изменения неспецифичны и для идентификации важен иммуногистохимический анализ. Иммуногистохимическое окрашивание показывает полную или гетерогенную потерю PTEN аденоматозными узелками [28].

В настоящей статье нами представлено клиническое описание подростка с узловым зобом, у которого в процессе специализированного обследования диагностирован папиллярный рак щитовидной железы, обусловленный мутацией гена *PTEN*.

Клинический случай. На прием к эндокринологу обратились родители мальчика 15 лет с жалобами сына на тревогу, снижение массы тела, образование в области шеи.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 12-й неделе. Роды первые, срочные, оперативные. Длина тела при рождении 52 см, масса тела 3810 г. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Перенес несколько хирургических вмешательств: аденотомия, тонзиллэктомия, подрезание уздечки языка, невус лопаточной области справа (гистология — пигментный внутридермальный невус), удаление гемангиомы на лице.

Генеалогический анамнез. У родной тети по линии матери врожденный гипотиреоз, у дедушки по линии матери артериальная гипертензия, инсульт. У отца пациента — аденоматозное образование влагалищной оболочки левого яичка, у дедушки по линии отца — рак двенадцатиперстной кишки, у прадедушки рак околоушной слюнной железы.

Объективный статус. Рост 172 см (SDS L=0,76), масса тела 71,6 кг, индекс массы тела 24,2 кг/м² (SDS BMI=0,3). Кожные покровы физиологической окраски, сухие, чистые. Костно-мышечная система без особенностей. Подкожная жировая клетчатка развиты умеренно. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия. Пульс 110 в минуту. АД 123/73 мм рт. ст. Тремор вытянутых рук положительный. Щитовидная железа увеличена до 1-й степени за счет левой доли, эластичной консистенции, подвижная, безболезненная. Вторичные половые признаки соответствуют IV стадии по Таннеру (G4P4). При активном опросе пациента выявлены жалобы на пятно синеватого цвета на головке

полового члена (макулярная пигментация головки полового члена).

Из анамнеза известно, что за 4 мес до настоящего обращения в школе при профилактическом осмотре диагностировано увеличение щитовидной железы. Родителям мальчика рекомендована консультация детского эндокринолога. В ходе обследования была выполнена оценка функции щитовидной железы, тиреотропный гормон и свободный тироксин были в пределах референтных значений. Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, диагностировано узловое образование в щитовидной железе (Thyroid Imaging Reporting and Data System, TIRADS-3). С учетом действующих рекомендаций пациенту предложено выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии образования. По результатам цитологического заключения описаны изменения преимущественного клеточного зоба с участками гиперплазии тиреоидного эпителия, признаки формирующейся аденомы (Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017) — ВН III. Рекомендовано динамическое наблюдение, осмотр через 3 мес.

В мае 2021 г. в возрасте 15 лет 4 мес пациент повторно обратился к эндокринологу с ранее представленными жалобами. В результате обследования верифицирован манифестный тиреотоксикоз легкой степени тяжести: тиреотропный гормон 0,163 мкМЕ/мл (при норме от 0,4 мкМЕ/мл), свободный тироксин — 33,2 пмоль/л (при норме до 22,0 пмоль/л), уровень аутоантител к щитовидной железе в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы общий объем 25,2 см³, лоцируется смещение трахеи вправо на 1,3 см от срединной линии, нижние 2/3 левой доли и часть перешейка занимает объемное очаговое образование повышенной эхогенности с неоднородной структурой размерами 3,2×3,7×2,5 см (в динамике размеры узлового образования аналогичны прежним) с четкими, ровными контурами, имеет по периферии тонкий хало, равномерной толщины, интранодулярный тип кровотока повышенной интенсивности (TIRADS-3).

Пациенту была назначена тиреостатическая терапия (тиамазол в дозе 25 мг/сут) с целью купирования сердечно-сосудистых проявлений назначены β-адреноблокаторы (метопролол 50 мг/сут). На фоне терапии в течение месяца достигнут медикаментозный эутиреоз. В рамках действующей маршрутизации пациентов была проведена телемедицинская консультация. Пациент направлен в ГНЦ РФ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в отделение наследственных эндокринопатий с целью обследования и выполнения оперативного лечения.

В отделении выполнено обследование: общий анализ крови — норма; биохимический анализ крови — норма; тиреотропный гормон — 4,65 мМЕ/л, свободный тироксин — 12,29 пмоль/л, трийодтиро-

нин — 5,9 пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе — 1,8 (при норме до 30). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы выявлены признаки двустороннего многоузлового зоба (EU-TIRADS-3 с обеих сторон) в сочетании с аутоиммунным поражением. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы, по результатам которой констатирована фолликулярная неоплазия или подозрение, ВН IV.

Проведена скintiграфия щитовидной железы с Тс-99м-пертехнетатом, выявлены признаки повышенного захвата радиофармпрепарата диффузного характера в обеих долях, узел в левой доле с пониженной функциональной активностью. При мультиспиральной компьютерной томографии шеи отмечались признаки многоузлового зоба на фоне аутоиммунного поражения щитовидной железы, смещение трахеи вправо, компрессия просвета трахеи (19%).

В детском хирургическом отделении ГНЦ РФ «НМИЦ эндокринологии» ребенку выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Назначена терапия левотироксином натрия в дозе 100 мкг/сут.

При морфологическом исследовании послеоперационного материала щитовидной железы в препаратах из левой доли на фоне диффузного узлового активно пролиферирующего зоба с формированием нескольких фолликулярных аденом, окруженных собственными фиброзными капсулами, обнаружена инкапсулированная опухоль смешанного микро-нормо-макрофолликулярного строения с очагами сосочковой гиперплазии и кистообразования с очаговыми изменениями ядер опухолевых клеток и очагом инвазивного роста в кровеносный сосуд собственной капсулы и собственную неравномерно утолщенную фиброзную капсулу. К капсуле прилежат два фрагмента лимфатического узла без элементов опухолевого роста. В препаратах из правой доли обнаружены множественные фолликулярные аденомы микрофолликулярного строения на фоне активно пролиферирующего зоба. В препарате из отдельного фрагмента к ткани щитовидной железы прилежит фрагмент лимфатического узла без элементов опухолевого роста. Таким образом, подтверждено наличие высокодифференцированной карциномы левой доли щитовидной железы pT2NxMx на фоне диффузно-узлового активно пролиферирующего зоба с формированием множественных фолликулярных аденом.

Взяты образцы крови для молекулярно-генетического исследования в рамках благотворительной программы «Альфа-эндо» (панель «Аденомы гипофиза» (14 генов)). Через 3 мес получены результаты исследования: в 5-м экзоне гена *PTEN* (NM 000314.8) обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38,chr10^87933164dupAA) в гетерозиготном состоянии, приводящий к вставке двух нуклеоти-

дов и сдвигу рамки считывания с формированием стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции p.Cys136AsnfsTer12 с глубиной покрытия 206x. По совокупности сведений расценивается как патогенный вариант (метод исследования: массовое параллельное секвенирование, NGS). В целях понимания, является ли данная мутация спорадической или унаследована, родителям пациента также предложено выполнить генетическое исследование (метод исследования: секвенирование по Сэнгеру). У обоих родителей в гене *PTEN* (NM 000314.8) вариант p.Cys136AsnfsTer12 с не обнаружен.

В феврале 2023 г. в возрасте 17 лет пациент госпитализирован в НМИЦ эндокринологии с целью планового обследования. Выполнено гормональное обследование: тиреотропный гормон — 1,35 мМЕ/л, свободный тироксин — 14,85 пмоль/л, антитела к тиреоглобулину — 21,77 МЕ/мл, тиреоглобулин — 1,86 нг/мл (при норме до 50 нг/мл), паратгормон — 37,6 пг/мл (при норме до 65 нг/мл). При ультразвуковом исследовании в ложе щитовидной железы отмечались признаки остаточной ткани щитовидной железы с диффузными изменениями с обеих сторон. При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости выявлены мелкие очаговые образования диаметром до 4 мм. Пациенту выполнена скintiграфия, в проекции ложа щитовидной железы на скинтиграммах определялись несколько высокоинтенсивных очагов гиперфиксации радиофармпрепарата, что соответствовало накоплению в остаточной тиреоидной ткани; патологического включения радиофармпрепарата в легкие и скелет выявлено не было; таким образом, исключены метастатические поражения.

По результатам морфологического заключения послеоперационного материала пациент был включен в группу промежуточного риска рецидива. Однако ввиду нарастающих концентраций тиреоглобулина (в 2 раза), а также с учетом данных визуализирующих методов обследования пациенту рекомендована радиойодтерапия в плановом порядке. Через 5 мес после данной госпитализации пациенту была выполнена радиойодтерапия активностью I-131 3740 МБк в радионуклидном отделении НМИЦ эндокринологии.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением специалиста, по показаниям выполняется коррекция дозы левотироксина натрия и проводятся скрининговые обследования.

Принимая во внимание отягощенный генеалогический анамнез, идентифицированную мутацию гена *PTEN*, мальчику было рекомендовано обследование. Впервые выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки, выявлены диффузно-очаговые изменения паренхимы обоих яичек, мелкое кистозное включение головки придатка правого яичка (диаметром 4 мм). Определялись уровни

β-хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеин, лактатдегидрогеназа, пролактин. Патологических изменений не выявлено. Урологом рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети по CS/PTHS генетическое исследование может быть рекомендовано в случае, если у пациента диагностирован один основной и более 3–4 дополнительных критерия. Отягощенность семейного анамнеза, наличие специфических морфологических характеристик щитовидной железы, диагностированных в ходе цитологического исследования, макулярная пигментация головки полового члена, которая была определена у пациента при активном опросе, что служит также основным критерием синдрома Коудена, и результаты молекулярно-генетического исследования позволили диагностировать данный синдром [29].

К настоящему времени предложен «портфель» диагностических критериев синдрома Коудена, позволяющий предположить синдром и рекомендовать пациентам генетическое тестирование для подтверждения клинического диагноза и соответственно облегчения тестирования родственников из группы риска. Наряду с клиническим профилем, хорошо известны патологические морфологические изменения щитовидной железы у пациентов с синдромом Коудена, которые являются отличительными и характерными. Однако важно понимать, что в этом случае цитологи имеют стратегические возможности предупредить врачей о возможности PHTS. Прогноз благоприятный и продолжитель-

ность жизни пациентов может быть близка к нормальной в случае диагностики злокачественных новообразований на ранних стадиях. С этой целью актуально наличие программы скрининга, обеспечивающей выявление рака на ранней стадии процесса. Н.Р. Nagach и соавт. [27] были первыми, кто отметил гистологические данные о множественном аденоматозном зобе и множественных фолликулярных аденомах, включая аденолипомы, особенно у детей, что должно насторожить клиницистов в отношении возможности синдрома опухоли гамартомы и служить поводом для выполнения молекулярно-генетического исследования [27, 30]. Характерная патология щитовидной железы и отрицательный результат иммуноокрашивания белка *PTEN* служат индикаторами синдрома Коудена, диагностика которого имеет решающее значение в инициации скрининга рака и медико-генетического консультирования семьи.

Заключение

Узлы щитовидной железы у детей встречаются реже, чем у взрослых, но важно помнить, что они связаны с повышенным риском малигнизации, а также могут быть проявлением синдромальной формы рака. Понимание особенностей рака щитовидной железы у детей и подростков делает необходимой тщательную оценку узловых патологий щитовидной железы в детской практике. Таким образом, диагностика и лечение узлов щитовидной железы и рака щитовидной железы у детей и подростков требуют мультидисциплинарного подхода и привлечения специалистов с опытом работы в этой области.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sandy J.L., Titmuss A., Hameed S., Cho Y.H., Sandler G., Benítez-Aguirre P. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. *J Paediatr Child Health* 2022; 58(12): 2163–2168. DOI: 10.1111/jpc.16257.
2. Rivkees S.A., Mazzaferri E.L., Verburg F.A., Reinert C., Luster M., Breuer C.K. et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev* 2011; 32(6): 798–826. DOI: 10.1210/er.2011–0011
3. Pematyun T.G. Current diagnosis and management of thyroid nodules. *Acta Med Indones* 2016; 48(3): 247–257.
4. Hogan A.R., Zhuge Y., Perez E.A., Koniaris L.G., Lew J.I., Sola J.E. Pediatric thyroid carcinoma: Incidence and outcomes in 1753 patients. *Journal of Surgical Research* 2009; 156(1): 167–172. DOI: 10.1016/j.jss.2009.03.098
5. Kamani T., Charkhchi P., Zahedi A., Akbari M.R. Genetic susceptibility to hereditary non-medullary thyroid cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2022; 20(1): 9. DOI: 10.1186/s13053–022–00215–3
6. Wells S.A. Jr., Pacini F., Robinson B.G., Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3149–3164. DOI: 10.1210/jc.2013–1204
7. Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K.M., Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(21): 1607–1616. DOI: 10.1093/jnci/djt277
8. Pilarski R. PTEN hamartoma tumor syndrome: A clinical overview. *Cancers (Basel)* 2019; 11(6): 844. DOI: 10.3390/cancers11060844
9. Tischkowitz M., Colas C., Pouwels S., Hoogerbrugge N. PHTS Guideline Development Group; European Reference Network GENTURIS. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(10): 1387–1393. DOI: 10.1038/s41431–020–0651–7
10. Tuli G., Munarin J., Mussa A., Carli D., Gastaldi R., Borgia P. et al. Thyroid nodular disease and PTEN mutation in a multicentre series of children with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). *Endocrine* 2021; 74(3): 632–637. DOI: 10.1007/s12020–021–02805-y
11. Bandargal S., Rajab M., Forest V.I., Pusztaszeri M.P., Hier M.P., da Silva S.D. et al. Characteristics of PTEN mutation in thyroid tumours: A retrospective chart review. *Cancers (Basel)* 2023; 15(5): 1575. DOI: 10.3390/cancers15051575

12. Rahmatinejad Z., Goshayeshi L., Bergquist R., Goshayeshi L., Golabpour A., Hoseini B. PTEN hamartoma tumour syndrome: case report based on data from the Iranian hereditary colorectal cancer registry and literature review. *Diagn Pathol* 2023; 18(1): 43. DOI: 10.1186/s13000-023-01331-x
13. Plamper M., Schreiner F., Gohlke B., Kionke J., Korsch E., Kirkpatrick J. et al. Thyroid disease in children and adolescents with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). *Eur J Pediatr* 2018; 177(3): 429–435. DOI: 10.1007/s00431-017-3067-9
14. Nosé V., Gill A., Teijeiro J.M.C., Perren A., Erickson L. Overview of the 2022 WHO classification of familial endocrine tumor syndromes. *Endocr Pathol* 2022; 33(1): 197–227. DOI: 10.1007/s12022-022-09705-5
15. Piccione M., Fragapane T., Antona V., Giachino D., Cupido F., Corsello G. PTEN hamartoma tumor syndromes in childhood: description of two cases and a proposal for follow-up protocol. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(11): 2902–2908. DOI: 10.1002/ajmg.a.36266
16. Arai H., Akagi K., Nakagawa A., Onai Y., Utsu Y., Masuda S. et al. Clinical and genetic diagnosis of Cowden syndrome: A case report of a rare PTEN germline variant and diverse clinical presentation. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(1): e32572. DOI: 10.1097/MD.00000000000032572
17. Pal A., Barber T.M., Van de Bunt M., Rudge S.A., Zhang Q., Lachlan K.L. et al. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. *N Engl J Med* 2012; 367(11): 1002–1011. DOI: 10.1056/NEJMoa1113966
18. Hoda S.A. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology. *Am J Clin Pathol* 2019; 152: 115. DOI: 10.1093/ajcp/aqz019
19. Bubien V., Bonnet F., Brouste V., Hoppe S., Barouk-Simonet E., David A. et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2013; 50(4): 255–263. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101339
20. Lee Y., Oh Y.L. Thyroid pathology, a clue to PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Pathol Transl Med* 2023; 57(3): 178–183. DOI: 10.4132/jptm.2023.03.04
21. Daly M.B., Pal T., Berry M.P., Buys S.S., Dickson P., Domchek S.M. et al. Genetic/Familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(1): 77–102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001
22. Magaña M., Landeta-Sa A.P., López-Flores Y. Cowden disease: A review. *Am J Dermatopathol* 2022; 44(10): 705–717. DOI: 10.1097/DAD.0000000000002234
23. Chen C.Y., Chen J., He L., Stiles B.L. PTEN: Tumor suppressor and metabolic regulator. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 338. DOI: 10.3389/fendo.2018.00338
24. Tan M.H., Mester J.L., Ngeow J., Rybicki L.A., Orloff M.S., Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18(2): 400–407. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283
25. Pilarski R., Stephens J.A., Noss R., Fisher J.L., Prior T.W. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48(8):505–512. DOI: 10.1136/jmg.2011.088807
26. Cameselle-Teijeiro J., Fachal C., Cabezas-Agrícola J.M., Alfonsín-Barreiro N., Abdulkader I., Vega-Gliemmo A. et al. Thyroid pathology findings in Cowden syndrome: A clue for the diagnosis of the PTEN hamartoma tumor syndrome. *Am J Clin Pathol* 2015; 144(2): 322–328. DOI: 10.1309/AJCP84INGJUVTBME
27. Harach H.R., Soubeyran I., Brown A., Bonneau D., Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann Diagn Pathol* 1999; 3(6): 331–340. DOI: 10.1016/s1092-9134(99)80011-2
28. Barletta J.A., Bellizzi A.M., Hornick J.L. Immunohistochemical staining of thyroidectomy specimens for PTEN can aid in the identification of patients with Cowden syndrome. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(10): 1505–1511. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31822fbc7d
29. Jonker L.A., Lebbink C.A., Jongmans M.C.J., Nieveelstein R.A.J., Merks J.H.M., Nieveen van Dijkum E.J.M. et al. Recommendations on surveillance for differentiated thyroid carcinoma in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Eur Thyroid J* 2020; 9(5): 234–242. DOI: 10.1159/000508872
30. Oh J.G., Yoon C.H., Lee C.W. Case of Cowden syndrome associated with eccrine angiomatous hamartoma. *J Dermatol* 2007; 34(2): 135–137. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2006.00233.x

Поступила: 05.09.24

Received on: 2024.09.05

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.

Синдром нарушения развития и лицевой дисморфии, обусловленный мутацией в гене *MORC2*

Е.А. Николаева^{1, 2}, Г.В. Дживанширян^{1, 2}, О.Н. Комарова¹, С.В. Боченков¹, А.Ю. Никольская², Д.Ю. Токарева², В.Ю. Воинова¹

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

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

Developmental disorder and facial dysmorphism syndrome caused by a mutation in the *MORC2* gene

Е.А. Nikolaeva^{1,2}, G.V. Dzhivanshirian^{1,2}, O.N. Komarova¹, S.V. Bochenkov¹, A.Yu. Nikolskaya², D.Yu. Tokareva², 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

Патогенные нуклеотидные варианты в гене *MORC2* недавно были связаны с аксональной периферической нейропатией (болезнь Шарко–Мари–Тута, аксональным типом 2Z) и синдромом нарушений развития и роста, дизморфий лица и аксональной нейропатии (DIGFAN). Для синдрома DIGFAN характерны ранний дебют и полисистемность симптоматики, включающей, в частности, поражение органов зрения и слуха. Примерно у 30% пациентов в качестве начального возможного диагноза фигурирует митохондриальная энцефаломиопатия. У наблюдаемой нами девочки с гетерозиготной мутацией гена *MORC2* подтверждено наличие синдрома DIGFAN. Клинический статус характеризовался сочетанием нарушений двигательного, психоречевого и физического развития со снижением зрения и слуха, периферической нейропатией, лицевой дисморфией, Ли-подобными изменениями при магнитно-резонансной томографии и умеренной лактацидемией. В результате использования энерготропных препаратов, а также комплекса реабилитационных мероприятий отмечены некоторое улучшение состояния девочки и нормализация уровня лактата в крови. Подчеркнуто, что ранняя диагностика обосновывает ранее начало метаболической терапии, проведение лечебных мероприятий под наблюдением врачей-специалистов. Верификация диагноза имеет большое значение для прогнозирования течения болезни и медико-генетического консультирования пробанда и его родственников.

Ключевые слова: дети, синдром DIGFAN, болезнь Шарко–Мари–Тута, ген *MORC2*, митохондриальные нарушения.

Для цитирования: Николаева Е.А., Дживанширян Г.В., Комарова О.Н., Боченков С.В., Никольская А.Ю., Токарева Д.Ю., Воинова В.Ю. Синдром нарушения развития и лицевой дисморфии, обусловленный мутацией в гене *MORC2*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 91–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-91-96

Pathogenic nucleotide variants in the *MORC2* gene have recently been linked to axonal peripheral neuropathy (Charcot–Marie–Tooth disease, axonal type 2Z) and the syndrome of developmental and growth disorders, facial dysmorphism, and axonal neuropathy (DIGFAN syndrome). DIGFAN syndrome is marked by early onset and multisystem symptoms, particularly affecting the visual and auditory organs. In approximately 30% of cases, mitochondrial encephalomyopathy is initially considered a possible diagnosis. In a girl with a heterozygous *MORC2* gene mutation, the presence of DIGFAN syndrome was confirmed. Her clinical profile included motor, speech, and physical developmental delays, along with visual and auditory impairments, peripheral neuropathy, facial dysmorphism, Lee-like changes on MRI, and moderate lactic acidemia. Following metabolic therapy targeting intracellular energy exchange processes, alongside a rehabilitation program, some improvement in her condition and normalization of blood lactate levels were observed. The importance of early diagnosis is highlighted, as it supports the timely initiation of metabolic therapy and other therapeutic interventions under specialist supervision. Confirming the diagnosis is critical for anticipating disease progression and providing genetic counseling for the proband and their family.

Key words: children, DIGFAN syndrome, Charcot–Marie–Tooth disease, *MORC2* gene, mitochondrial disorders.

For citation: Nikolaeva E.A., Dzhivanshirian G.V., Komarova O.N., Bochenkov S.V., Nikolskaya A.Yu., Tokareva D.Yu., Voinova V.Yu. Developmental disorder and facial dysmorphism syndrome caused by a mutation in the *MORC2* gene. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(6): 91–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-91-96

Широкое использование в клинической практике методов секвенирования ДНК приводит к идентификации новых форм генетически детерминированной патологии у пациентов с поражением нервной системы. В 2016 г. впервые выявлены патогенные нуклеотидные варианты в гене *MORC2* (ген белка цинкового пальца 2 CW-типа семейства микрорхидий) у больных с проявлениями аксональной перифериче-

ской нейропатии и детей с отставанием психомоторного развития и роста. В первом случае заболевание получило наименование «болезнь Шарко–Мари–Тута, аксональный тип 2Z», во втором — «синдром нарушения развития и роста, дизморфии лица и аксональной нейропатии» (DIGFAN) [1, 2]. Оба фенотипических варианта, связанных с мутациями гена *MORC2*, наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Белок MORC2

Микрорхидии (microorchidia — MORC) представляют собой высококонсервативное суперсемейство ядерных белков, тесно связанных с сигнально-зависимым ремоделированием хроматина и эпигенетической регуляцией [3]. У человека выявлено 5 членов семейства MORC с широким спектром биологических функций. Кодирование белка MORC2 (белок цинкового пальца 2 семейства MORC CW-типа) осуществляет ген *MORC2*, локализованный на хромосоме 22, в регионе 22q12.2.

Белок MORC2 входит в число АТФаз, играющих фундаментальную роль в ремоделировании хроматина, репарации ДНК и регуляции транскрипции [4]. MORC2 представляет собой ДНК-зависимую АТФазу, экспрессирующуюся во всех тканях и накапливающуюся главным образом в головном мозге [3]. Белок состоит из каталитического домена АТФазы, трех спиральных доменов, обеспечивающих димеризацию или взаимодействие белковых комплексов, домена CW с цинковым пальцем, обеспечивающего взаимодействие с ДНК, и CHROMO-подобного домена (CHROMatin Organization Modifier).

В ответ на повреждение ДНК фосфорилированный MORC2 регулирует свою ДНК-зависимую АТФазную

активность, способствуя ремоделированию хроматина и восстановлению двухцепочечных разрывов ДНК. Клетки, экспрессирующие мутацию гена *MORC2*, демонстрируют снижение эффективности репарации ДНК и гиперчувствительность к повреждающему ДНК агенту, что подчеркивает значение MORC2 для обеспечения динамики хроматина и поддержания целостности генома. Дисфункция MORC2 связана с развитием нескольких типов рака человека [5].

Установлено, что MORC2 участвует в эпигенетическом процессе регуляции экспрессии генов путем сайленсинга за счет взаимодействия с комплексом HUSH (human silencing hub — центр молчания человека) [6]. Белок экспрессируется в нервной ткани преимущественно на ранних стадиях онтогенеза, создавая потенциальный субстрат для нарушений развития нервной системы [6, 7]. Кроме того, показано, что MORC2 связывает АТФ-цитратлиазу — фермент, который катализирует образование цитозольного ацетил-КоА, важнейшего строительного блока для нескольких путей биосинтеза, что указывает на возможный механизм возникновения митохондриальных дисфункций [8].

Клинические фенотипы, обусловленные мутациями гена *MORC2*

Установлено, что гетерозиготные мутации гена *MORC2* ассоциированы со спектром заболеваний, преимущественно поражающих нервную систему — болезнью Шарко—Мари—Тута, аксонального типа 2Z (MIM 616688) и синдромом DIGFAN (Developmental delay, Impaired Growth, dysmorphic Facies, and Axonal Neuropathy — нарушение развития и роста, дизморфия лица и аксональная нейропатия; MIM 619090) [4].

Редкая форма болезни Шарко—Мари—Тута с ауто-сомно-доминантным типом наследования, связанная с мутацией в гене *MORC2*, была впервые идентифицирована в испанской семье [1]. У этих пациентов начальными признаками были мышечные спазмы/крампи в нижних конечностях в детском или раннем взрослом возрасте (от 10 до 20 лет). Симптоматика перерастала в классические проявления болезни Шарко—Мари—Тута, такие как гипотония нижних конечностей, за которой следовали слабость рук, потеря чувствительности, отсутствие сухожильных рефлексов и формирование полой стопы, что приводило к тяжелой инвалидности у взрослых. После публикации первых описаний заболевания были предприняты исследования в генетически не обследованных когортах пациентов с болезнью Шарко—Мари—Тута и выявлены новые случаи. У некоторых пациентов наблюдались дополнительные клинические признаки, такие как потеря слуха, слабость мышц шеи, судороги, пирамидные знаки.

В этот же период появились сообщения о рано манифестирующей и более тяжелой форме болезни,

© Коллектив авторов, 2024

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

Дживанширян Гоар Владимировна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, асс. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1105-9679

Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., врач гастроэнтеролог, диетолог клинко-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3741-8545

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

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., зав. отделом клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8491-0228
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Никольская Анна Юрьевна — врач-ординатор кафедры госпитальной педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Токарева Дарья Юрьевна — врач-ординатор кафедры госпитальной педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1

проявляющейся как генерализованная мышечная слабость и гипотония, сразу после рождения или с первых недель жизни, мышечная атрофия, аксональная нейропатия, отставание психомоторного развития, микроцефалия и умственная отсталость, низкорослость, дисморфии лица, снижение слуха и ретинопатия. В неврологическом статусе отмечались нарушения походки, тремор и атаксия, вплоть до отсутствия возможности самостоятельного передвижения, сенсомоторная периферическая нейропатия, гипо- и арефлексия, реже гиперрефлексия и спастичность мышц [2, 9].

На основании клинических наблюдений был выделен новый наследуемый по аутосомно-доминантному типу синдром, также обусловленный мутациями гена *MORC2* и получивший название DIGFAN. Всего в мире описаны 26 пациентов с данным синдромом. При этом отмечена высокая вариабельность клинической картины. Обращено внимание на сходство у отдельных пациентов клинических проявлений заболевания со спинальной мышечной атрофией и митохондриальным синдромом Ли (Leigh) [4].

Особенности лица при синдроме DIGFAN включают вытянутое лицо, узкую челюсть, глубоко посаженные глаза, косоглазие, птоз верхнего века, широкий кончик носа, тонкую верхнюю губу, высокое небо, скученность зубов. Для больных характерно формирование сколиоза, кифоза, контрактур верхних и нижних конечностей, когтеобразных кистей рук, полой стопы. Часто отмечают брахидактилию, клинодактилию, молоткообразные пальцы ног [2]. У большинства пациентов диагностируют пигментный ретинит и тугоухость. Среди редких признаков — преждевременное половое созревание и гипотиреоз. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у больных выявляют церебральную и мозжечковую атрофию, расширение желудочков, гипомиелинизацию, Ли-подобное поражение базальных ганглиев и ствола мозга [4, 9].

Нами наблюдался ребенок, у которого на основании клинического и молекулярно-генетического обследования был установлен диагноз синдрома DIGFAN.

Клинический случай. Девочка Ю. впервые поступила под наблюдение отделения клинической генетики Института Вельтищева в возрасте 4 лет 9 мес. Родители предъявляли жалобы на задержку психоречевого и моторного развития, плохой аппетит, низкую прибавку массы тела, эпизоды слабости/утомляемости (преимущественно на фоне островоспалительных заболеваний и/или после физической активности), нарушение зрения, беспокойный сон. При анализе родословной установлено, что брак неродственный, сходные с пробандом случаи заболевания у членов семьи не зарегистрированы, сибсы пробанда здоровы.

Девочка родилась от третьей беременности. Два ее брата 21 и 9 лет здоровы. Беременность протекала на фоне гестационного сахарного диабета

в III триместре, проводилась коррекция диеты. На 34-й неделе гестации отмечена задержка развития плода (отставание на 3 нед). Ребенок родился путем кесарева сечения на 38-й неделе гестации, закричал сразу. Масса при рождении 3730 г, длина тела 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9. Неонатальный биохимический и аудиоскрининг нарушений не выявил. До 1 мес жизни наблюдалась неонатальная желтуха с максимальным уровнем билирубина 256 мкмоль/л. С момента рождения обращали внимание на слабый сосательный рефлекс и мышечную гипотонию.

Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой: голову держит с 2 мес, сидеть начала только с 11 мес, стоять и ходить с поддержкой — с 15 мес, стоит и ходит самостоятельно с 4 лет 2 мес, слоги появились после 2 лет, фразовая речь не была сформирована. После 3 мес жизни отмечалось отставание по массе и росту.

Ребенок наблюдался неврологом по месту жительства. В связи с задержкой психомоторного развития, мышечной гипотонией в возрасте 1 года 8 мес проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, по данным которой выявлены перивентрикулярная лейкопатия, очаговые симметричные изменения в ножках головного мозга, вокруг III желудочка, в периакведуктальном сером веществе и продолговатом мозге. Было предложено проводить дифференциальный диагноз между митохондриальной болезнью (синдром Ли?) и дисметаболическими изменениями. По данным электронейромиографии выявлены признаки аксонального поражения сенсорных волокон нервов нижних конечностей. В спектре аминокислот и ацилкарнитинов крови и органических кислот мочи нарушения не обнаружены. Наблюдалось повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови до 381 ед/л (норма до 248 ед/л).

В возрасте 1,5–2 лет у девочки начали наблюдаться приступы по типу энцефалитических — тошнота, рвота, резкая слабость и утомляемость, апатия. В условиях стационара ребенок получал энерготропную терапию препаратами цитофлавина, убидекаренона и левокарнитина. На фоне метаболической терапии мама отмечала положительную динамику в виде улучшения аппетита, улучшения двигательной активности, повышения выносливости. Для установления природы заболевания в возрасте 3 лет было назначено молекулярно-генетическое исследование.

По результатам секвенирования генома (лаборатория Genetico) была выявлена ранее описанная патогенная/вероятно, патогенная мутация в 7-м экзоне гена *MORC2* (chr22:31342360G>A, rs1064795559), приводящая к замене аминокислоты в 70-й позиции белка (p.Arg70Cys, NM_014941.1). Мутация идентифицирована в гетерозиготном состоянии в статусе *de novo*, у родителей пробанда изменений нуклеотидной последовательности в гене *MORC2* не обнаружено. Известно, что гетерозиготные мутации гена

MORC2 ассоциированы с болезнью Шарко–Мари–Тута, аксональный тип 2Z и с синдромом DIGFAN.

В возрасте ребенка 4 лет 9 мес, после обращения родителей за генетической консультацией в Институт Вельтищева девочка была госпитализирована в клинику врожденных и наследственных заболеваний для уточнения диагноза. При обследовании обращено внимание на отставание в физическом и психоречевом развитии. Массо-ростовые показатели ниже 3-го перцентиля. Определялись микроцефалия, нарушение осанки по типу сколиоза, сгибательная установка голеней, эквинусно-варусная и эквинусно-вальгусная установка правой и левой стоп. В нервно-психическом статусе отмечены несформированность экспрессивной речи, нарушение походки с элементами атаксии, появление мелкого тремора при целенаправленных движениях верхних конечностей, мышечная гипотония, живые и симметричные сухожильные рефлексы с рук и ног. Обращенную речь ребенок понимал частично, выполнял простые инструкции. Наблюдались особенности лицевого фенотипа (рисунок): мягкие светлые волосы, умеренно выраженные надбровные дуги, гипертелоризм глаз, глубоко посаженные глаза, широкий кончик носа, опущенные уголки рта, широкая улыбка, множественный кариес зубов, гиперэластичные оттопыренные низкорасположенные ушные раковины. При физикальном осмотре изменений внутренних органов не обнаружено, отмечены снижение аппетита ребенка и частые запоры.

По данным биохимического анализа крови показатели белкового, жирового, углеводного обменов, а также уровень лимфоцитов в периферической крови соответствовали референсным значениям. Однако выявлено повышение уровня молочной кислоты в крови натощак до 2,19 ммоль/л и через 1 ч после завтрака до 3,6 ммоль/л (норма до 2,0 ммоль/л).

По результатам электронейромиографии обнаружено увеличение латентности М-ответов, снижение скорости проведения импульса, что может соответствовать аксональной форме мотосенсорной нейропатии. Окулистом были диагностированы расходящееся косоглазие и пигментная дистрофия сетчатки (на глазном дне по всей сетчатке обнаружены разнокалиберные пигментированные очажки). Рекомендованы электростимуляция зрительного нерва, компьютерная плеоптика, цветоимпульсная терапия с кратностью лечения 2 раза в год. Сурдологом выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 3-й степени и назначено дообследование с целью подбора слухового аппарата.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости визуализировано увеличение желчного пузыря. Гастроэнтерологом диагностирован функциональный субкомпенсированный запор.

Ребенок консультирован врачом-диетологом. Отмечались жалобы матери на отсутствие прибавок в массе тела у девочки в течение последних 3 лет жизни, избирательный аппетит — отказ от употре-

бления яйца и рыбы. Кроме того, ребенок не получал молочные продукты на основе белков коровьего молока, со слов матери, из-за запоров у девочки. На фоне исключения молочных продуктов сохранялась периодическая задержка стула до 2 дней фрагментированным калом. Ребенок отказывался жевать плотную пищу, консистенция получаемой им пищи — протертая или мелкоизмельченная.

Врачом-диетологом была проведена оценка нутритивного статуса девочки — параметров физического развития, состава мышечной и жировой массы тела, анализ фактического питания и лабораторных показателей. Оценка физического развития проведена по WHO Child Growth Standards — программе WHO Anthro, получены следующие значения: индекс массы тела (ИМТ) 12,1; Z-score ИМТ/возраст $-2,31$ SD; Z-score масса/рост $-2,57$ SD, Z-score масса/возраст $-3,47$ SD, Z-score рост/возраст $-2,91$ SD. В результате диагностировано патологически низкое, негармоничное физическое развитие ребенка — низкорослость, недостаточность питания среднетяжелой степени.

Оценка состава тела проведена окружностным методом и методом калиперометрии. У ребенка диагностирован выраженный дефицит мышечной массы тела (менее 5-го перцентиля) при сохранной жировой массе (10–25-й перцентиль). Дефицит мышечной массы тела может указывать на дефицит белка в рационе или на индивидуальные особенности усвоения белка.

Анализ фактического питания выявил сниженную энергетическую ценность рациона (снижение на 1/3 от расчетных потребностей по методу Schofield + ситуационные коэффициенты), выраженный дефицит белка животного происхождения (менее 50% от должествующих значений) [10]. В фактическом рационе преобладали безмолочные каши, хлебобулочные изделия.

Таким образом, у ребенка диагностирована хроническая белково-калорийная недостаточность питания среднетяжелой степени смешанного генеза. Составлен рацион с включением в каждый основной прием пищи блюд, содержащих качественные животные белки (мясо, рыба, яйца, субпродукты или молочные продукты — сыр, творог — по переносимости), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы. С учетом избирательности в приеме пищи, необходимости применения пюрированной пищи и диагностированной недостаточности питания было рекомендовано дополнительное лечебное питание гиперкалорийными смесями на основе белков коровьего молока методом сипинга.

Ортопедом констатированы нарушение осанки по типу сколиоза, эквинусная установка стопы, сгибательные установки голеней. Для компенсации двигательной сферы и улучшения качества жизни ребенка проведен подбор технических средств реабилитации.

На основании результатов клинического обследования с учетом данных секвенирования генома ребенку был установлен диагноз: синдром DIGFAN. Клинический статус характеризовался сочетанием нарушения двигательного, психоречевого и физического развития со снижением зрения и слуха, периферической нейропатией, лицевой дисморфией, Ли-подобными изменениями магнитно-резонансной томографии и умеренной лактатацидемией.

В отделении девочка получала лечение энерготропными препаратами: убидекаренон, левокарнитин, янтарная кислота+инозин+никотинамид+рибофлавин (цитофлавин), а также курс электростимуляции мышц. Было рекомендовано продолжить проведение энерготропной терапии по месту жительства.

Повторно ребенок поступил в клинику врожденных и наследственных заболеваний в возрасте 6 лет (см. рисунок). Отмечалась незначительная прибавка массы тела (+1,6 кг) и роста на 6 см. Несмотря на то что основные параметры физического и нервно-психического развития, показатели клинического статуса остались без существенных изменений, наблюдалась умеренная положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, снижения утомляемости, повышения физической активности, что сочеталось с нормализацией уровня лактата в крови натощак и после еды: 1,74 и 1,64 мМоль/л соответственно. На фоне коррекции слуха родители пробанда отметили улучшения в коммуникативной сфере и импрессивной речи. В то же время рекомендации диетолога не были выполнены в полном объеме, лечебное питание девочка получала нерегулярно и в малых количествах. Были сформулированы рекомендации по обязательной дотации лечебного питания ребенку в расчетных объемах к фактическому рациону с ежемесячным контролем массы тела и последующей оценкой нутритивного статуса в динамике.

Обсуждение и заключение

Синдром DIGFAN представляет собой тяжелое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся задержкой двигательного и психоречевого развития, нарушением физического развития, особенностями лицевого фенотипа и аксональной нейропатией. От другой аллельной формы патологии — аксонального типа 2Z болезни Шарко—Мари—Тута, также связанной с мутацией гена *MORC2*, — синдром DIGFAN отличается ранним дебютом и более выраженным системным поражением, включающим, в частности, органы зрения и слуха. Общими признаками этих заболеваний служат двигательные расстройства и периферическая нейропатия.

Согласно сообщению M. Guillen Sacoto и соавт. [4] митохондриальное заболевание было первоначально предположено более чем у 1/3 (у 7 из 20) пациентов с синдромом DIGFAN, что давало основание



Рисунок. Лицевой фенотип ребенка Ю. Пояснения в тексте.
Figure. The facial phenotype of the child Yu. Explanations in the text.

для назначения «митохондриального коктейля»: коэнзим Q10, идебенон, левокарнитин, аргинин, витамины B₁ и B₂ [5]. На митохондриальную природу болезни могли указывать такие признаки, как пигментная ретинопатия, нейросенсорная тугоухость, гиперлактатацидемия, поражение базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Сходство клинических проявлений синдрома DIGFAN с митохондриальными энцефаломиопатиями, вероятно, связано с тем, что ген *MORC2* кодирует одну из форм АТФазы.

У представленной нами пациентки также наблюдались клинические признаки, свойственные митохондриальным энцефаломиопатиям, нерезко выраженная гиперлактатацидемия и Ли-подобные изменения по данным магнитно-резонансной томографии. В результате использования энерготропных препаратов, а также комплекса реабилитационных мероприятий отмечено некоторое улучшение состояния девочки и нормализация уровня лактата в крови.

В заключение следует подчеркнуть, что ранняя диагностика и верификация диагноза обуславливают ранее начало метаболической терапии, проведение лечебных мероприятий под наблюдением врачей-специалистов (невролога, ортопеда, диетолога, сурдолога, офтальмолога), своевременное обеспечение ребенка техническими средствами реабилитации и предотвращение и/или уменьшение выраженности возможных осложнений. Установление окончательного диагноза имеет большое значение для прогнозирования течения болезни и медико-генетического консультирования пробанда и его родственников.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sevilla T., Lupo V., Martínez-Rubio D., Sancho P., Sivera R., Chumillas M. J. *et al.* Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2016; 139(Pt 1): 62–72. DOI: 10.1093/brain/awv311
2. Hyun Y.S., Hong Y.B., Choi B.O., Chung K.W. Clinico-genetics in Korean Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z with MORC2 mutations. *Brain* 2016; 139 (Pt 7): e40. DOI: 10.1093/brain/aww082
3. Li D.Q., Nair S.S., Kumar R. The MORC family: new epigenetic regulators of transcription and DNA damage response. *Epigenetics* 2013; 8(7): 685–693. DOI: 10.4161/epi.24976
4. Guillen Sacoto M.J., Tchasovnikarova I.A., Torti E., Forster C., Andrew E.H., Anselm I. *et al.* De Novo Variants in the ATPase Module of MORC2 Cause a Neurodevelopmental Disorder with Growth Retardation and Variable Craniofacial Dysmorphism. *Am J Hum Genet* 2020; 107(2): 352–363. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.06.013
5. Zhang F.L., Yang S.Y., Liao L., Deng L., Haung M.Y., Hu S.-Y. *et al.* Dynamic SUMOylation of MORC2 orchestrates chromatin remodelling and DNA repair in response to DNA damage and drives chemoresistance in breast cancer. *Theranostics* 2023; 13(3): 973–990. DOI: 10.7150/thno.79688
6. Tchasovnikarova I.A., Timms R.T., Douse C.H., Roberts R.C., Dougan G., Kingston R.E. *et al.* Hyperactivation of HUSH complex function by Charcot-Marie-Tooth disease mutation in MORC2. *Nat Genet* 2017; 49(7): 1035–1044. DOI: 10.1038/ng.3878
7. Sancho P., Bartesaghi L., Miossec O., Siddell A., Hedlund E., Åkesson E. *et al.* Characterization of molecular mechanisms underlying the axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by MORC2 mutations. *Hum Mol Genet* 2019; 28(10): 1629–1644. DOI: 10.1093/hmg/ddz006
8. Sánchez-Solana B., Li D.Q., Kumar R. Cytosolic functions of MORC2 in lipogenesis and adipogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(2): 316–326. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.11.012
9. Ando M., Okamoto Y., Yoshimura A., Yuan J.-H., Hiramatsu Y., Higuchi Y. *et al.* Clinical and mutational spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z caused by MORC2 variants in Japan. *Eur J Neurol* 2017; 24(10): 1274–1282. DOI: 10.1111/ene.13360
10. Schofield C. An annotated bibliography of source material for basal metabolic rate data. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 (Suppl. 1): 42–91.

Поступила: 12.09.2024

Received on: 2024.09.12

Авторы благодарят семью больного ребенка за содействие в подготовке статьи.

The authors thank the family of the sick child for their assistance in preparing the article

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.

Клинические фенотипы гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL*, эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей

Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили

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

Clinical phenotypes of hypophosphatasia due to *ALPL* gene mutations and the effectiveness of enzyme replacement therapy with asphotase alpha in children

N.D. Savenkova, Zh.G. Leviashvili

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Представлены современные сведения о клинических формах гипофосфатазии. В каталоге OMIM приведено 5 форм гипофосфатазии: перинатальная (летальная), инфантильная, детского возраста, взрослых, одонтогипофосфатазия. На портале ORPHA представлены 6 подтипов расстройств: гипофосфатазия взрослых, гипофосфатазия детского возраста, инфантильная, перинатальная (летальная), пренатальная (доброкачественная). М.Е. Nunes (2023) выделяет 7 форм гипофосфатазии. По данным международных исследований установлены патогенез, вариабельность фенотипической манифестации и тяжести гипофосфатазии, глобальный консорциум содержит сведения о 446 вариантах мутаций гена *ALPL* и 797 генотипов у педиатрических и взрослых пациентов. Даны обновленные диагностические критерии гипофосфатазии у детей и взрослых с низким уровнем активности щелочной фосфатазы в крови. Опытом 10-летнего применения в 40 странах доказаны безопасность и эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с гипофосфатазией перинатальной, инфантильной, детского возраста и одонтогипофосфатазией. В Российской Федерации детям с гипофосфатазией заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа с 2021 г. проводится за счет средств Фонда «Круг добра», учрежденного Министерством здравоохранения.

Ключевые слова: дети, гипофосфатазия, мутации гена *ALPL*, фенотипы, заместительная ферментная терапия, взрослые.

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г. Клинические фенотипы гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL*, эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 97–106. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-97-106

The article provides current information on the clinical forms of hypophosphatasia. The OMIM catalog lists 5 forms of hypophosphatasia: perinatal (lethal), infantile, childhood, adult, and odontohypophosphatasia. The ORPHA portal identifies 6 subtypes of the disorder, including adult, childhood, infantile, perinatal (lethal), and prenatal (benign) hypophosphatasia. M.E. Nunes (2023) identifies 7 forms of hypophosphatasia. International studies have established the pathogenesis, phenotypic variability, and severity of hypophosphatasia. A global consortium provides information on 446 mutation variants of the *ALPL* gene and 797 genotypes in pediatric and adult patients. The review presents updated diagnostic criteria for hypophosphatasia in children and adults with low alkaline phosphatase activity in the blood. Ten years of experience in 40 countries have proven the safety and efficacy of enzyme replacement therapy with Asfotase Alfa in children with perinatal, infantile, childhood hypophosphatasia, and odontohypophosphatasia. In the Russian Federation, enzyme replacement therapy with Asfotase Alfa for children with hypophosphatasia has been funded by the Circle of Kindness Foundation, established by the Ministry of Health, since 2021.

Key words: children, hypophosphatasia, *ALPL* gene mutations, phenotypes, enzyme replacement therapy, adults.

For citation: Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G. Clinical phenotypes of Hypophosphatasia due to mutations of the *ALPL* gene, the effectiveness of enzyme replacement therapy with Asphotase alpha in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(6): 97–106 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-97-106

Одну из актуальнейших проблем современной педиатрии составляет редкая генетическая болезнь — гипофосфатазия. Актуальность проблемы гипофосфатазии у детей обусловлена особенностями

развития, возрастной манифестации и тяжести, диагностики, высоким риском летального исхода у новорожденных и младенцев, необходимостью таргетной и поддерживающей терапии.

Гипофосфатазия — редкий (орфанный) синдром (ORPHA436) с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный мутациями гена *ALPL* (OMIM 171760), локализованного на хромосоме 1p36.12, кодирующего тканенеспецифическую щелочную фосфатазу и характеризующийся низкой активностью данного изофермента, нарушением минерализации костей и зубов, вариабельной тяжестью клинического фенотипа [1–8].

© Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., 2024

Адрес для корреспонденции: Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Левиашвили Жанна Гавриловна — д.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5881-012
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Патогенез

Ген *ALPL* кодирует тканенеспецифическую щелочную фосфатазу — изофермент, содержащийся преимущественно в костях, печени, почках, зубах. Тканенеспецифическая щелочная фосфатаза функционирует как мембраносвязанная эктофосфатаза с натуральными субстратами (неорганическим пирофосфатом, пиридоксаль-5-фосфатом и фосфоэтаноломином), играет ключевую роль в минерализации костей и зубов, образовании нейротрансмиттеров [5–8]. Тканенеспецифическая щелочная фосфатаза участвует в гидролизе неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата, фосфоэтаноломина, которые отвечают за синтез гидроксиапатита, минерализацию скелета, образование нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) [3–9]. Пирофосфат является ингибитором образования и роста кристаллов гидроксиапатита и действует как мощный ингибитор кальцификации, поддерживает отложение пирофосфата и кальция вне остеообластов в кристаллизованной форме, вызывает воспалительные процессы (артрит или хроническое абактериальное воспаление). В норме тканенеспецифическая щелочная фосфатаза гидролизует пиридоксаль-5'-фосфат (основную циркулирующую форму витамина B₆) с высвобождением пиридоксала и неорганического фосфата в системный кровоток. Пиридоксаль проходит через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где вновь восстанавливается до пиридоксаль-5'-фосфата [4–9].

Вследствие мутации гена *ALPL* и низкой активности тканенеспецифической щелочной фосфатазы происходит накопление в крови неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата, а в моче — фосфоэтаноломина [4–9]. Дети с гипофосфатазией вследствие мутации гена *ALPL* имеют переменный клинический фенотип: от тяжелой перинатальной (летальной) формы с мертворождением без минерализованных костей грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, витамин B₆-зависимыми судорогами, рахитическими деформациями у новорожденных до более легкой формы детского возраста с низкой минеральной плотностью костной ткани

для данного возраста с повышенным риском переломов и преждевременной потерей молочных зубов с неповрежденными корнями [5, 8, 9].

Систематизация клинических фенотипов

В каталоге Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) представлены клинические фенотипы гипофосфатазии вследствие мутации гена *ALPL*. В настоящее время выделяют 4 клинических фенотипа [1]: гипофосфатазия инфантильная (OMIM 241500); гипофосфатазия детского возраста (OMIM 241510); одонтогипофосфатазия (OMIM 146300); гипофосфатазия у взрослых (OMIM 146300).

На международном портале редких (орфанных) заболеваний и лекарственных препаратов (ORPHA) рассматривают фенотипы гипофосфатазии вследствие мутации гена *ALPL* с выделением расстройства и подтипов расстройства (табл. 1).

М.Е. Nunes и соавт. (2023) [5] выделяют 7 клинических форм гипофосфатазии с учетом возраста и тяжести клинической манифестации:

- 1) перинатальная (тяжелая) — характеризуется легочной недостаточностью, гиперкальциемией;
- 2) перинатальная (доброкачественная) — пренатальные скелетные проявления постепенно разрешаются в одну из легких форм;
- 3) инфантильная — в возрасте от рождения и до 6 мес проявления рахита без повышения активности щелочной фосфатазы сыворотки;
- 4) детского возраста, ювенильная (тяжелая) — переменные начальные проявления, прогрессирующие до рахита;
- 5) детского возраста (легкая) — низкая для возраста минеральная плотность костей, повышенный риск переломов, преждевременная потеря молочных зубов с интактными корнями;
- 6) взрослых — характеризуется стрессовыми переломами и псевдопереломами нижних конечностей в среднем возрасте, иногда ассоциированы с ранней потерей зубов у взрослых;
- 7) одонтогипофосфатазия — характеризуется преждевременной потерей молочных зубов и/или тяжелым кариесом без скелетных проявлений.

Гипофосфатазию перинатальную (летальную) с аутосомно-рецессивным типом наследования

Таблица 1. Клинические фенотипы гипофосфатазии по ORPHA [2]

Table 1. Clinical phenotypes hypophosphatasia by ORPHA [2]

ORPHA 436	Расстройство	Гипофосфатазия
ORPHA 247676	Подтип расстройства	Гипофосфатазия взрослых
ORPHA 247667	Подтип расстройства	Гипофосфатазия, начинающаяся в детском возрасте
ORPHA 247651	Подтип расстройства	Инфантильная гипофосфатазия
ORPHA 247685	Подтип расстройства	Одонтогипофосфатазия
ORPHA 247623	Подтип расстройства	Перинатальная летальная гипофосфатазия
ORPHA 247638	Подтип расстройства	Пренатальная доброкачественная гипофосфатазия

диагностируют при ультразвуковом исследовании во внутриутробном периоде или у новорожденного. При этой форме беременность заканчивается мертворождением, высока угроза летальных исходов у новорожденных. У них устанавливают выраженную гипоминерализацию скелета, позвоночника и грудной клетки, костные деформации и укорочение конечностей, шпоры на большеберцовой кости, мембранозный череп, краниосиностоз, переломы (внутриутробные), маленькую грудную клетку, гипоплазию легких с дыхательной недостаточностью, мышечную гипотонию, витамин В₆-зависимые судороги, гиперкальциемию, гиперкальциурию, нефрокальциноз. У новорожденных отмечается гипоплазия легких с дыхательной недостаточностью (респираторный дистресс-синдром), что требует интубации и искусственной вентиляции легких [3–7].

Вследствие внеклеточного накопления неорганического пирофосфата и блокировки поступления минералов в скелет у детей с перинатальной (летальной) и инфантильной гипофосфатазией возникают гиперкальциемия, снижение уровня паратиреоидного гормона, кальциурия и нефрокальциноз с тубулоинтерстициальным компонентом [7]. Острое повреждение почек у новорожденных с тяжелой перинатальной гипофосфатазией возникает вследствие гипоксии, респираторного дистресс-синдрома, нефрокальциноза. Низкая активность тканеспецифической щелочной фосфатазы, накопление пиридоксаль-5-фосфата, нарушение синтеза гидроксиапатита, дефицит витамина В₆, снижение синтеза гамма-аминомасляной кислоты приводят к витамин В₆-зависимым судорогам (реагирующим на введение В₆) у детей с перинатальной и инфантильной гипофосфатазией [5–6].

М.Р. Whyte и соавт. (2019) [6] указывают на высокий риск летального исхода без применения искусственной вентиляции легких и заместительной ферментной терапии у детей с перинатальной и инфантильной гипофосфатазией, витамин В₆-зависимыми судорогами, гипоминерализацией грудной клетки, респираторным дистресс-синдромом с дыхательной недостаточностью.

Гипофосфатазия инфантильная с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей в возрасте 6–12 мес характеризуется деформациями нижних конечностей, сниженной минерализацией грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, мышечной гипотонией, кифосколиозом и краниосиностозом, повышением внутричерепного давления, потерей слуха, гиперкальциемией и гиперкальциурией, нефрокальцинозом, реже гиперфосфатемией [5–8].

Гипофосфатазия перинатальная (доброкачественная) с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования у новорожденных и грудных детей проявляется рахитическими дефор-

мациями конечностей, грудной клетки, мышечной гипотонией, задержкой роста. Перинатальная (доброкачественная) гипофосфатазия имеет благоприятный прогноз [4–6]. Неврологические нарушения при всех формах гипофосфатазии у детей характеризуются витамин В₆-зависимыми судорогами, энцефалопатией, краниосиностозом, обусловливающим внутричерепную гипертензию, умственной отсталостью, глухотой, дефицитом внимания и гиперреактивностью [5, 9, 10].

Гипофосфатазия детского возраста с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования у новорожденных часто протекает без клинических признаков рахита. Тяжелая форма гипофосфатазии проявляется у детей в возрасте от 12 мес до 18 лет рахитическими деформациями скелета, низким ростом, отставанием в физическом развитии, «утиной» походкой, болями в костях и суставах. У детей с гипофосфатазией детского возраста повторяются метафизарные и диафизарные переломы костей, которые не обусловлены травмой [4–8]. Легкая форма гипофосфатазии у детей отличается сниженной для возраста минеральной плотностью костей и необъяснимыми травмой переломами костей, низкорослостью, преждевременной потерей молочных зубов (резцов), отсутствием эмали и цемента корня зуба, отсутствием болей в суставах и костях. Прогноз для жизни при этой форме гипофосфатазии относительно благоприятный [5]. Рентгенологические особенности при гипофосфатазии у детей охарактеризованы как пренатальное искривление длинных костей с костно-хрящевыми шпорами; детский рахит (недостаточно минерализованные кости, швы расширены, брахицефалия, рахитические реберно-хрящевые изменения, расширенные метафизы, снижено окостенение эпифизов, деформации длинных костей, очаговые костные дефекты метафизов, напоминающие «языки пламени», недостаточная минерализация растущих костей, патологические метафизарные, эпифизарные, диафизарные переломы); преждевременная потеря молочных зубов, в первую очередь центральных резцов с интактными корнями [5].

Гипофосфатазия взрослых с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется остеопенией и остеопорозом, частыми переломами костей и патологией суставов (хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии). Взрослых пациентов с гипофосфатазией отличают низкий рост, укорочение, искривление длинных трубчатых костей, нарушение походки, повторяющиеся переломы костей стоп и голени, плохо заживающие переломы костей с отсроченным сращением, переломы диафиза бедренной кости, псевдоартроз, боли в бедре и тазобедренном суставе, диффузные околосуставные обызвествления и слабость мышц.

Характерны боли в стопе и медленно заживающие переломы. С возрастом у взрослых пациентов развиваются хондрокальциноз, остеоартропатия. Остеомалиция отличает гипофосфатазию взрослых от одонтогипофосфатазии [1, 5, 8].

Одонтогипофосфатазия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования у пациентов детского и взрослого возраста манифестирует преждевременной потерей молочных зубов, резцов, постоянных зубов с интактными, неповрежденными корнями, нарушением эмали, дентина, тяжелым кариесом, дефектами пародонта (гингивит, расшатывание зубов), патологическим прикусом [1, 5, 8].

Диагностика

Диагностика гипофосфатазии у детей основана на выявлении в крови низкой активности щелочной фосфатазы (в 3 анализах в сравнении с нормальной активностью по возрасту и полу), высокого уровня неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата в крови и фосфоэтаноламина в моче, типичных клинических форм и рентгенологических изменений, идентификации патогенных мутаций гена *ALPL* по результатам молекулярно-генетического исследования [1–3, 5, 11–16].

Диагностические критерии гипофосфатазии у взрослых и детей с устойчиво низким уровнем активности щелочной фосфатазы в крови приведены в табл. 2 по А.А. Khan и соавт. [12].

Международной рабочей группой предложены новые критерии диагностики гипофосфатазии у детей

и подростков (при наличии 2 основных или 1 основного и 2 дополнительных критериев) [12–15]. Международная рабочая группа по гипофосфатазии, включая Е. Rush и соавт. [13] и R. Montero-Lopez и соавт. [14], указывает, что диагностические критерии гипофосфатазии у детей и взрослых не имеют единообразия, что требует стандартизированного диагностического подхода. В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группой по гипофосфатазии в литературе обсуждают диагностические критерии, представленные в табл. 3. Минимальным критерием является наличие биохимического признака, снижение щелочной фосфатазы, при этом оценка выше 2 указывает на более высокую вероятность наличия гипофосфатазии [14]. Система критериев Международной группы по диагностике гипофосфатазии у педиатрических и взрослых пациентов устанавливает низкий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови как обязательный и требует наличия 2 основных критериев или 1 основного и 2 дополнительных [12–15].

Особенности вариантов мутаций гена *ALPL* и фенотипов гипофосфатазии, эффективность заместительной ферментной терапии у детей

Глобальный консорциум решает проблемы, связанные с вариантами гена *ALPL* известного и неизвестного значения. Это база данных с открытым доступом содержит данные о 446 вариантах мутации гена *ALPL* и 797 генотипах [11].

Молекулярно-генетические исследования представили информацию о вариантах мутаций гена

Таблица 2. Диагностические критерии гипофосфатазии у детей и взрослых с низким уровнем активности щелочной фосфатазы в крови [12]

Критерии гипофосфатазии	
У детей (2 основных или 1 основной и 2 дополнительных)	
Основные	Патогенный или вероятно патогенный вариант гена <i>ALPL</i> . Повышение уровня естественных субстратов (измерение уровня витамина В ₆ в плазме требует прекращения приема пиридоксина за 1 нед до измерения). Ранняя нетравматическая потеря молочных зубов. Наличие рахита на рентгенограммах
Дополнительные	Низкий рост или нарушение линейного роста с течением времени. Задержка развития моторики. Краниосиностоз. Нефрокальциноз. Витамин В ₆ -зависимые судороги
У взрослых (2 основных или 1 основной и 2 дополнительных)	
Основные	Патогенный или вероятно патогенный вариант гена <i>ALPL</i> . Повышение уровня естественных субстратов (измерение уровня витамина В ₆ в плазме требует прекращения приема пиридоксина за 1 нед до измерения). Атипичные переломы бедренной кости (псевдопереломы). Повторные переломы плюсневых костей
Дополнительные	Плохо заживающие переломы. Хроническая мышечно-скелетная боль. Ранняя атравматическая потеря зубов. Хондрокальциноз. Нефрокальциноз

ALPL, обуславливающих широкую вариабельность фенотипической манифестации и тяжести гипофосфатазии у новорожденных, детей и подростков [11, 16–29]. У детей с гипофосфатазией идентифицируют биаллельные варианты мутации гена *ALPL*, гомозиготные или сложные гетерозиготные варианты с доминантно-негативным эффектом [1–3, 5, 16]. Патогенные варианты (миссенс, сплайс-соединения, нонсенс-варианты, микроделеции/дупликации и др.) мутаций гена *ALPL* распределены по 12 экзонам [5, 11, 16]. Патогенные варианты мутаций гена *ALPL* обуславливают особенности манифестации и тяжести клинического фенотипа гипофосфатазии у детей [1, 5, 11, 16–23].

R. Montero-Lopez и соавт. (2024) [14] указывают, что тяжелые формы гипофосфатазии часто возникают в результате гомозиготности/компаундной гетерозиготности, умеренные формы — из-за доминантных негативных эффектов миссенс-варианта, более легкие формы — из-за механизмов гаплонедостаточности. Однако значительная фенотипическая изменчивость

сохраняется даже среди пациентов с идентичными компаундными гетерозиготными генотипами.

В исследовании W. Höglер и соавт. [17] были включены 269 пациентов с гипофосфатазией, из них 121 (45,0%) детского возраста и 148 (55,0%) взрослого. У детей с гипофосфатазией средний (минимальный и максимальный) возраст при первом зарегистрированном проявлении составлял 7,2 мес (–2,3 мес — 16,0 года)*, а возраст к моменту установления диагноза — 20,4 мес (–0,2 мес — 16,0 года). У взрослых пациентов с гипофосфатазией средний (минимальный и максимальный) возраст к моменту регистрации манифестации составлял 37,6 года (0,2 года — 75,2 года), а возраст к моменту установления диагноза — 47,5 года (0,2 года — 75,2 года).

M. Vogt и соавт. [18] по результатам ретроспективного исследования с участием 50 детей с гипофосфатазией перинатальной (8%), инфантильной (34%) и детского возраста (58%) показали медиану возраста манифестации, которая составила 3,5 мес (0 мес — 107 мес), медиану возраста к моменту

* Здесь и далее: min — max.

Таблица 3. Предлагаемые диагностические критерии для гипофосфатазии [14]

Table 3. Proposed diagnostic criteria for hypophosphatasia [14]

Фенотипическая оценка консорциума вариантов генов <i>ALPL</i>	
Параметр	Оценка, баллы
Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке ниже нижней границы нормы (с поправкой на возраст и пол)	
ЩФ >50% ниже нижнего предела	1,5
ЩФ <50% ниже нижнего предела	1,0
Повышенный уровень витамина В ₆ в сыворотке или повышенный уровень фосфоэтаноламин в моче или многократно повышенный уровень фосфата в сыворотке	0,5
Рентгеновские снимки у детей (или/или, не суммируются)	
Типичное метафизарное просветление (очень специфично)	2,0
Рентгенологические изменения, напоминающие рахит (расширение, склероз, расширение)	1,0
Остеомалиция при биопсии кости	1,0
Ранняя потеря молочных зубов (до 4 лет)	0,5
... с неповрежденным корнем	1,0
Хроническая мышечно-скелетная боль (нога/колени/бедро)	0,5
Рентгенография/визуализация у взрослых	
Псевдопереломы (т.е. атипичные переломы бедренной кости или любой другой локализации)	1,0
Любые плохо заживающие переломы, переломы плюсневых костей	0,5
Массивная эктопическая кальцификация (после исключения других причин)	1,0
Псевдоподагра (отложение пирофосфата кальция), перикальцифицирующие тендинопатии, эктопическая или артериальная кальцификация, текущий нефрокальциноз	0,5
История хроно-миелоидного заболевания/диагноза	0,5
Сообщаемый возраст первых симптомов <12 мес (включая задержку развития, деформации конечностей, судороги, гиперкальциемию, нефрокальциноз)	0,5
Краниосиностоз	0,5
Летальность (пренатальная — <1 года постнатальная) от клинически диагностированной тяжелой гипофосфатазии	3,0

установления диагноза 13 мес (0 мес — 103 мес). Из 50 детей у 48 идентифицирована мутация гена *ALPL*, у 2 с перинатальной формой констатирован летальный исход.

М. Liu и соавт. [19] описали особенности форм гипофосфатазии у 33 детей, из них перинатальной с летальным исходом — у 2, инфантильной — у 10, детского возраста — у 10, одонтогипофосфатазии — у 11. Средний возраст детей на момент начала заболевания составил 0,69 года (варьировал от 2 ч после рождения до 14 лет), средний возраст на момент постановки диагноза составил 3,87 года (варьировал от 2 ч после рождения до 19 лет). Уровни щелочной фосфатазы в сыворотке крови оказались достоверно снижены у детей с перинатальной (летальной), инфантильной формой по сравнению с уровнями у детей с легкими формами гипофосфатазии детского возраста и одонтогипофосфатазией; уровни фосфата не отличались, уровни кальция были повышены, наоборот, уровни циркулирующего паратиреоидного гормона снижены у пациентов с перинатальной (летальной) и инфантильной гипофосфатазией по сравнению с уровнями у пациентов с легкими формами гипофосфатазии детского возраста и одонтогипофосфатазией. Идентифицировано 40 мутаций гена *ALPL* в 31 случае, из них 28 миссенс-мутаций, 9 — со сдвигом рамки, 2 — сплайс-соединения и 1 регуляторную мутацию. Авторы показали 5 новых мутаций гена *ALPL*. Сложные гетерозиготные мутации гена *ALPL* составили 80,6% от всех вариантов с большинством мутаций в 3, 5, 7 и 10-м экзонах [19].

О.С. Glotov и соавт. [20] провели сопоставления фенотипа и генотипа, остаточной активности щелочной фосфатазы у педиатрических пациентов с гипофосфатазией российской популяции. У 225 детей выявлено гетерозиготное носительство причинных вариантов гена *ALPL*. Всего у 27 детей выявлены компаунд-гетерозиготные варианты. В этой группе из 27 детей идентифицировано 28 различных вариантов мутаций гена *ALPL*, из которых 75,0% — миссенс, 17,9% — сдвиг рамки считывания, 3,6% — варианты сплайсинга и 3,6% — дубликации. В 39,3% (11/28) случаев варианты мутации гена оценены патогенными, 2/28 варианта — как вероятно патогенные, 15/28 — с неизвестным клиническим значением. Распространенными вариантами гена были с.571G>A (p.Glu191Lys) и с.1171del (Arg391Valfs*12) с частотой выявления 48,2% (13/28) и 11% (3/28) соответственно. Установлено, что частота нонсенс-вариантов мутации гена *ALPL* у больных с перинатальной формой достоверно выше, чем у пациентов с инфантильной и детской формами гипофосфатазии. Количество гомозигот у больных с перинатальной формой достоверно превышало частоту этих генотипов у детей

с инфантильной и детской формами. Авторы установили, что у пациентов с гетерозиготным и компаунд-гетерозиготным генотипами, в основном миссенс-вариантами мутаций *ALPL* выше остаточная активность тканенеспецифической щелочной фосфатазы по сравнению с гомозиготными пациентами — носителями нонсенс-вариантов (делеции и дубликации), сплайс-соединения. Авторами доказаны различия остаточной активности щелочной фосфатазы в зависимости от варианта мутации гена *ALPL* у детей с гипофосфатазией [20].

N. Su и соавт. [21] у 5 детей — пробандов с гипофосфатазией — выявили следующие мутации гена *ALPL*: 1) с.346G>A (p.A116T); 2) с.346G>A (p.A116T)/делеции от с.1097 до с.1099 CCT (p.T366_S367deli); 3) вставка G от с.1014 до с.1015 (p.H338fs)/с.1446C>A (p.H482Q); 4) с.920C>T (p.P307L); 5) с.883A>G (p.M295V) [21]. Обнаружено 3 новых из 6 вариантов мутаций гена *ALPL*. D.R. Tilden и соавт. [22] идентифицировали 2 редких варианта мутаций гена *ALPL* в группе из 37 пациентов с гипофосфатазией: у 20 пациентов — p. D294A и у 17 — p.T273M. L. Martins и соавт. [23] обнаружили у пробанда с гипофосфатазией детского возраста новую комбинацию гетерозиготной мутации гена *ALPL* с фенотипом рахита и гипофосфатазии.

Н.Д. Савенкова и соавт. [24] описали пробанда с рахитом (двусторонняя варусно-торсионная деформация бедра и голени, *coxa vara*, гипоплазия надколенника, утиная походка), у которого в 1 год 6 мес обнаружена низкая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови (46–49 ед/л) в отсутствие гипофосфатемии и фосфатурии, гипокальциемии и гиперкальциурии [24]. Особенностью случая стало то, что пробанд и его мать, имеющая деформацию скелета и низкую активность щелочной фосфатазы в крови, наблюдались с диагнозом гипофосфатемический рахит. По результатам генетического исследования у пробанда идентифицирован патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в 8-м экзоне гена *ALPL* с. 815G>T (chr1:21896820G>T; NM_000478.6; rs781272386), приводящий к аминокислотному варианту p. R272L. С учетом установленного диагноза гипофосфатазия детского возраста вследствие мутации гена *ALPL* пробанду в возрасте более 2 лет начата заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа [24].

Y. Sugiyama и соавт. [25] показали результаты лечения Асфотазой альфа из 10 у 9 пациентов с гипофосфатазией, средний возраст которых составил 11,0 года (7,6 года — 12,5 года), из них 6 мальчиков. У 10 детей диагностированы перинатальная тяжелая с дыхательной недостаточностью ($n=1$) и доброкачественная ($n=2$), мягкая детская ($n=7$) формы гипофосфатазии с низкой активностью щелочной фосфатазы в сыворотке крови. У детей были выявлены боли в костях ($n=5$), низ-

корослость, рахит ($n=5$), преждевременное выпадение молочных зубов ($n=3$), двусторонний нефрокальциноз ($n=2$). Генетический анализ обнаружил варианты мутаций гена *ALPL* из 10 детей: с.613G>A (p.Ala205Thr) и с.1559delT (p.Leu520fs) в одном случае; с.984_986delCTT (p.Phe327del) в одном случае; с.526G>A (p.Ala176Thr) и с.920C>T (p.Pro307Leu) в одном случае; у 5 детей — с.1559delT (p.Leu520fs); у 2 с нефрокальцинозом — с.979T>C (p.Phe327Leu) и с.1559delT (p.Leu520fs); с.568_570delAAC (p.Asn190del) и с.979T>C (p.Phe327Leu). Таким образом, у 8 больных выявлены компаунд-гетерозиготные варианты. У 9 детей с гипофосфатазией в результате терапии авторы отметили улучшение ростовых и рентгенологических показателей, результатов теста с 6-минутной ходьбой, у 1 — исчезновение кальцификатов почек. Терапия Асфотазой альфа 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю дала эффект в виде улучшения рентгенологических данных и качества жизни. Авторы обосновывают терапию препаратом Асфотаза альфа при всех формах гипофосфатазии у детей.

М.Р. Whyte и соавт. [26] у 9 детей в возрасте 3 лет и менее с тяжелой перинатальной и детской гипофосфатазией представили результаты оценки эффективности лечения препаратом Асфотаза альфа (1 мг/кг 3 раза в неделю подкожно, при необходимости довели дозу до 3 мг/кг 3 раза в неделю). Из 11 пациентов 9 получали Асфотазу альфа длительно — не менее 6 лет и завершили исследование, а 4 получали лечение более 7 лет. Ни один пациент, завершивший исследование, не нуждался в респираторной поддержке после 4-го года лечения Асфотазой альфа. Лечение Асфотазой альфа привело к нормализации уровней тканенеспецифической щелочной фосфатазы, улучшению общей двигательной функции, мышечной силы, к снижению функциональной нетрудоспособности.

Е.Ю. Гуркина и соавт. [27] представили обзор клинических случаев гипофосфатазии в России. Авторами проведен анализ клинических форм гипофосфатазии и описаны особенности у 16 детей, при этом у 3 больных с перинатальной формой идентифицированы мутации гена *ALPL* в 2 случаях, из 4 больных с инфантильной формой обнаружены мутации у 3, у всех 9 пациентов с детской формой выявлены мутации гена *ALPL*. В статье не приводятся особенности вариантов мутации гена *ALPL* у 13 детей. Заместительная ферментная терапия Асфотазой альфа проводилась 13 детям с гипофосфатазией: с перинатальной формой — у 2, с инфантильной формой — у 2, с детской — у 9. Авторы делают важное заключение, что в силу разных причин (полиморфность клинических симптомов, ошибки при определении и интерпретации результатов измерения щелочной фосфатазы, недостаточной осведомленности врачей) наблюдались сложности в своевременной постановке правильного диагноза гипофосфатазии [27].

S.A. Bowden и B.H. Adler [28] показали эффективность терапии Асфотазой альфа у 15-летнего пробанда с гипофосфатазией, манифестировавшей тяжелым рахитом в 2 года. Мальчик перенес 16 ортопедических операций; у него были выявлены низкая активность щелочной фосфатазы, высокий уровень пиридоксаль-5-фосфата в крови и фосфоэтанолamina в моче. Терапия Асфотазой альфа дала эффект, за 12 мес терапии рост пациента увеличился на 9,5 см.

R.J. Schroth и соавт. [29] выявили особенности потери молочных/постоянных зубов у 11 детей (7 девочек, 4 мальчика) в возрасте до 5 лет с инфантильной гипофосфатазией, включенных в открытое клиническое исследование по оценке эффективности заместительной ферментной терапии. Пять детей, получавших терапию с младенческого возраста (средний возраст $3,0 \pm 2,3$ мес), потеряли значительно меньше зубов, чем 6 детей дошкольного возраста (средний возраст $52,5 \pm 11,3$ мес), которые начали получать терапию Асфотазой альфа позже. Авторы считают, что потери молочных/постоянных зубов у детей с инфантильной формой гипофосфатазии можно предотвратить при рано начатом лечении Асфотазой альфа.

P.S. Kishnani и соавт. [30] доказали эффективность и безопасность терапии препаратом Асфотаза альфа у подростков с педиатрическим дебютом и взрослых пациентов (13–66 лет) по результатам динамики активности щелочной фосфатазы в крови, улучшению мышечной силы и движений, снижению болей в костях и суставах, улучшению качества жизни.

Нежелательные эффекты, связанные с терапией препаратом Асфотаза альфа, выявлены у пациентов в 27% случаях (умеренные кожные реакции в месте инъекции, липоатрофии, ухудшение имеющегося краниосиностаза). У пациентов с перинатальной и инфантильной формами гипофосфатазии, получавших препарат Асфотаза альфа в течение 7 лет, наблюдалось раннее устойчивое улучшение минерализации скелета. В результате лечения препаратом Асфотаза альфа у детей отмечено повышение роста, улучшение дыхательной, когнитивной и двигательной функции, качества жизни [3, 5, 12, 26–34].

Показания к терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с гипофосфатазией

Заместительная ферментная терапия препаратом Асфотазой альфа /Asfotase-alfa (рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы человека) научно обоснована у педиатрических пациентов с гипофосфатазией вследствие мутации гена *ALPL* [3, 26–29]. Асфотаза альфа — рекомбинантный белок тканенеспецифической щелочной фосфатазы человека с тропностью к костной ткани, предназначенный для замещения низкой ферментативной активности. Асфотаза альфа включает каталитический домен

щелочной фосфатазы, участок иммуноглобулина IgG человека и минералосвязывающий дека-аспарат, направляющий фермент в костную ткань [3, 26–29]. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями препарат, выпускаемый в одноразовых флаконах в дозировках 40 мг в 1 мл и 100 мг в 1 мл, вводится новорожденным и грудным детям, подросткам с гипофосфатазией подкожно 6 раз в неделю из расчета 1 мг/кг или 2 мг/кг 3 раза в неделю. Препарат вводят подкожно в плечо, бедро или живот [3, 5, 26–29]. Считают, что решение о начале заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с гипофосфатазией должно быть обоснованным [3, 13, 14, 26–34].

Лечение детей с тяжелыми перинатальной и инфантильной формами гипофосфатазии требует междисциплинарного подхода и включает реанимацию, респираторную поддержку, нейрохирургическое лечение краниосиностоза, острого повреждения почек под контролем нефролога, судорог под контролем невролога, при одонтогипофосфатазии стоматологическую помощь, при переломах — ортопедическую помощь.

По данным литературы заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа обоснована при всех формах и вариантах тяжести гипофосфатазии у детей. Препарат Асфотаза альфа назначается новорожденным и грудным детям с мутацией гена *ALPL* с перинатальной (тяжелой) и инфантильной формами заболевания (витамин B_6 -зависимые судороги, гипоминерализация скелета, костей грудной клетки, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, рахитические деформации), гипофосфатазией детского возраста (пациентам с задержкой начала самостоятельной ходьбы, рахитическими деформациями скелета и низким ростом, нарушением походки, болями в костях и суставах, сниженной для возраста минерализацией скелета, не обусловленными травмой переломами костей) и одонтогипофосфатазией [3, 5, 26–35].

Терапию препаратом Асфотазой альфа обосновывают при тяжелых и легких формах гипофосфатазии у детей [3, 26–35]. Детям с подтвержденным диагнозом и идентифицированной мутацией гена *ALPL* при наличии скелетных проявлений и дебютом в перинатальный период в детском возрасте пока-

зана ферментная заместительная терапия Асфотазой альфа [3]. Терапия Асфотазой альфа обоснована подросткам и взрослым пациентам с манифестацией гипофосфатазии в детском возрасте [5, 26, 27, 29, 30–32]. Длительная терапия Асфотазой альфа у детей с перинатальной, инфантильной и детской формами гипофосфатазии улучшает легочную функцию, гомеостаз кальция и минерализацию скелета, уменьшает рахитические проявления, увеличивает показатели роста, двигательную активность, улучшает качество жизни [3, 5, 26–35].

Международные исследования доказали эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа при всех формах гипофосфатазии у новорожденных и детей, подростков и взрослых с манифестацией в детском возрасте [24–35]. Препарат Асфотаза альфа применяется с 2015 г. для лечения гипофосфатазии у педиатрических пациентов в 40 странах.

В России препарат Асфотаза альфа назначается детям с гипофосфатазией в соответствии с инструкцией по медикаментозному применению лекарственного препарата [36]. С 2021 г. за счет средств Фонда «Круг добра», успешно осуществляется лечение больных детей с гипофосфатазией.

Заключение

В результате международных молекулярно-генетических исследований установлены патогенез, вариабельность фенотипической манифестации и тяжести, разнообразие патогенных вариантов гена *ALPL* у педиатрических и взрослых пациентов с гипофосфатазией. Доказаны безопасность и эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с тяжелыми и легкими формами гипофосфатазии: перинатальной (летальной и доброкачественной), инфантильной, детского возраста (тяжелой и легкой) и одонтогипофосфатазии.

С 2015 г. препарат Асфотаза альфа применяется для лечения гипофосфатазии у педиатрических пациентов во многих странах. В Российской Федерации детям с гипофосфатазией заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа с 2021 г. проводится за счет средств Фонда «Круг добра».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. OMIM. https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=hypophosphatasia / Ссылка активна 12.09.2024
2. Hypophosphatasie ©Orphanet 2023 [https://www.orphanet/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=436&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypo-phosphatasia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orphanet/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=436&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypo-phosphatasia&search=Disease_Search_Simple) / Ссылка активна на 12.09.2024.
3. Клинические рекомендации: Гипофосфатазия. 2023 https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/770_1 / Ссылка активна на 12.09.2024.
4. Whyte M.P., Zhang F., Wenkert D., McAlister W.H., Mack K.E., Benigno M.C. et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25

- years' experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015; 75: 229–239. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.022.
5. Nunes M.E. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2023 Mar 30]. In: GeneReviews® [Internet]. Editors Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID:20301329
6. Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R., Liese J., Argente J., Martos-Moreno G.A., et al. Study 011–10 Investigators. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr* 2019; 209: 116–124.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049
7. Bacchetta J. Renal impairment in hypophosphatasia. *Arch Pediatr* 2017; 24: S593–S595. DOI: 10.1016/S0929–693X(18)30023-X.
8. Reis F.S., Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood. *Arch Endocrinol Metab* 2023; 67(5): e000626. DOI: 10.20945/2359–3997000000626.
9. Fenn J.S., Lorde N., Ward J.M., Borovickova I. Hypophosphatasia. *J Clin Pathol* 2021; 74(10): 635–640. DOI: 10.1136/jclinpath-2021–207426
10. Pierpont E.I., Simmons J.H., Spurlock K.J., Shanley R., Sarafoglou K.M. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 80. DOI: 10.1186/s13023–021–01722–7
11. HPP gene variant registration portal. <https://alplmutationdatabase.JKU.at/> / Ссылка активна 12.09.2024
12. Khan A.A., Brandi M.L., Rush E.T., Ali D.S., Al-Alwani H., Almonaei K. et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Erratum in: *Osteoporos Int* 2024; 35(5): 933–934. DOI: 10.1007/s00198–024–07048-x
13. Rush E., Brandi M.L., Khan A., Ali D.S., Al-Alwani H., Almonaei K. et al. Proposed diagnostic criteria for the diagnosis of hypophosphatasia in children and adolescents: results from the HPP International Working Group. *Osteoporos Int* 2024;35(1):1–10. DOI: 10.1007/s00198–023–06843–2
14. Montero-Lopez R., Farman M.R., Höglér F., Saraff V., Höglér W. Challenges in Hypophosphatasia: Suspicion, Diagnosis, Genetics, Management, and Follow-Up. *Horm Res Paediatr* 2024; 5. DOI: 10.1159/000540692
15. Whyte M.P., McAlister W.H., Mack K.E., Mumm S., Madison K.L. Pediatric hypophosphatasia: avoid diagnosis missteps. *J Bone Miner Res* 2024; 39(6): 655–660. DOI: 10.1093/jbmr098
16. Farman M.R., Rehder C., Malli T., Rockman-Greenberg C., Dahir K., Martos-Moreno G.A. et al. The Global ALPL gene variant classification project: Dedicated to deciphering variants. *Bone* 2024; 178: 116947. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116947
17. Höglér W., Langman C., Gomes da Silva H., Fang S., Linglart A., Ozono K. et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 80. DOI: 10.1186/s12891–019242
18. Vogt M., Girschick H., Schweitzer T., Benoit C., Holl-Wieden A., Seefried L. et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 212. DOI: 10.1186/s13023–020–01500-x
19. Liu M., Liu M., Liang X., Wu D., Li W., Su C. et al. Clinical and genetic characteristics of hypophosphatasia in Chinese children. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 159. DOI: 10.1186/s13023–021–01798–1
20. Glotov O.S., Savostyanov K.V., Nagomova T.S., Chernov A.N., Fedyakova M.A., Raspopova A.N. et al. Clinical and Genetic Characteristics of Pediatric Patients with hypophosphatasia in the Russian Population. *Int J Mol Sci* 2022; 23(21): 12976. DOI: 10.3390/ijms232112976
21. Su N., Zhu M., Cheng X., Xu K., Kocijan R., Zhang H. Six ALPL gene variants in five children with hypophosphatasia. *Ann Transl Med* 2021; 9(10): 888. DOI: 10.21037/atm-21–2096
22. Tilden D.R., Sheehan J.H., Newman J.H., Meiler J., Capra J.A., Ramirez A. et al. Phenotypic Profiling in Subjects Heterozygous for 1 of 2 Rare Variants in the Hypophosphatasia Gene (ALPL). *J Endocr Soc* 2020; 4(8): bvaa084. DOI: 10.1210/jendso/bvaa084
23. Martins L., Lessa L.G.F., Ali T.M., Lazar M., Kim C.A., Kantovitz K. et al. Childhood Hypophosphatasia Associated with a Novel Biallelic ALPL Variant at the TNSALP Dimer Interface. *Int J Mol Sci* 2022; 24(1): 282. DOI: 10.3390/ijms24010282
24. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Барсукова В.Н. Клинические фенотипы и варианты мутаций гена ALPL у детей с гипофосфатазией, заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа: данные литературы и клинического наблюдения. *Нефрология* 2023; 27(4): 11–21. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Barsukova V.N. Clinical phenotypes and variants of mutations of the ALPL gene in children with hypophosphatasia, enzyme replacement therapy with Asfotase alfa: literature and clinical case data. *Nefrologiya (Saint-Petersburg)*. 2023; 27(4): 11–21. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2023–27–4–11–21
25. Sugiyama Yu., Watanabe T., Tajika M., Matsushashi T., Shimura M., Fushimi T. et al. Japanese single-center experience in the study of the efficacy and safety of asfotase alpha in hypophosphatasia in children. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 78. DOI: 10.1186/s13023–022–02230-y
26. Whyte M.P., Simmons J.H., Moseley S., Fujita K.P., Bishop N., Salman N.J. et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7-year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2019; 7(2): 93–105. DOI: 10.1016/S2213–8587(18)30307–3
27. Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М., Соснина И.Б., Витебская А.В., Костик М.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *PMЖ* 2021; 2: 42–48. [Gurkina E.Yu., Voinova V.Yu., Kuzenkova L.M., Sosnina I.B., Vitebsk A.V., Kostik M.M. et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMZh* 2021; 2: 42–48. (in Russ.)]
28. Bowden S.A., Adler B.H. Asfotase alfa treatment for 1 year in a 16-year-old male with severe childhood hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2018; 29(2): 511–515. DOI: 10.1007/s00198–017–4267-x
29. Schroth R.J., Long C., Lee V.H.K., Alai-Towfigh H., Rockman-Greenberg C. Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. *Bone* 2021; 152: 116089. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116089
30. Kishnani P.S., Rockman-Greenberg C., Rauch F., Bhatti M.T., Moseley S., Denker A.E. et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019; 131: 149–162. DOI: 10.1016/j.bone.2019.12.011
31. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинический фенотип, диагностика, стратегия терапии гипофосфатазии вследствие мутаций гена ALPL у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2021; 25(6): 16–26. [Leviashvili Z.G., Savenkova N.D. Clinical phenotype, diagnostics, strategy of hypophosphatasia therapy due to ALPL gene mutations in pediatric and adult patients. *Nefrologiya (Saint-Petersburg)* 2021; 25(6): 16–26. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2021–25–6–16–26
32. Schindeler A., Ludwig K., Munns C.F. Enzyme replacement therapy for hypophosphatasia — The current paradigm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024; 14. DOI: 10.1111/cen.15063

33. Shirinezhad A., Esmaili S., Azarboo A., Tavakoli Y., Hoveidaei A.H., Zarehshahi N. et al. Efficacy and safety of asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: A systematic review. Bone 2024; 188: 117219. DOI: 10.1016/j.bone.2024.117219
34. Alsarraf F., Ali D.S., Almonaei K., Al-Alwani H., Khan A.A., Brandi M.L. Hypophosphatasia: presentation and response to asfotase alfa. Osteoporos Int 2024; 35(4): 717–725. DOI: 10.1007/s00198-023-06943-z
35. Dahir K.M., Ing S.W., Deal C., Messali A., Bates T., Rush E.T. Improvement in quality of life after asfotase alfa treatment in adults with pediatric-onset hypophosphatasia: data from 5 patient-reported outcome measures. JBMR Plus 2024; 8(8): ziae062. DOI: 10.1093/jbmrpl/ziae062
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «АстраЗенека» в России. [Instructions for medical use of the medicinal product «AstraZeneca» in Russia. (in Russ.)] <https://astrazeneca.ru/content/dam/az-ru/downloads/preparations/> / Ссылка активна на 12.09.2024.

Поступила: 16.09.2024

Received on: 2024.09.16

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.

Мочекаменная болезнь у детей раннего возраста: тактика лечения на примере клинического наблюдения

Н.Ф. Шапов¹, Е.С. Кешишян², Н.А. Телятников¹, П.В. Буллик¹, В.А. Епишов¹, А.С. Дегтярев¹, Д.В. Куликов¹

¹АО «Ильинская больница», Московская область, Россия;

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

Urolithiasis in early childhood: treatment approach illustrated by a case report

N.F. Shchapov¹, E.S. Keshishian², N.A. Telyatnikov¹, P.V. Bullikh¹, V.A. Epishov¹, A.S. Degtyarev¹, D.V. Kulikov¹

¹Ilyinskaya Hospital, Moscow Region, Russia;

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

Мочекаменная болезнь у детей раннего возраста — редкое заболевание, которое требует особого внимания из-за своей потенциальной сложности и необходимости индивидуального подхода к лечению. В статье представлен анализ случая лечения ребенка в возрасте 5 лет с осложнением мочекаменной болезни. Появлению уrolита у ребенка предшествовало лечение острого лимфобластного лейкоза.

Клиническое наблюдение. В Ильинской больнице находился на лечении мальчик 5 лет с обструкцией правого мочеточника. При обследовании в связи с болевым абдоминальным синдромом по данным ультразвукового исследования почек выявлено расширение собирательной системы почки (чашечки до 12 мм, лоханка до 16 мм) и мочеточника (в проксимальном отделе до 6 мм) справа. По данным компьютерной томографии выявлен единичный конкремент, обтурирующий просвет правого мочеточника. Ребенок экстренно оперирован, выполнена цисторетероскопия, литоэкстракция из правого мочеточника с установкой внутреннего стента. Послеоперационный период протекал с инфекционными осложнениями, которые были эффективно скорректированы. Внутренний стент удален на 6-е послеоперационные сутки. В дальнейшем ребенок находился под наблюдением гематолога и нефролога, данных, подтверждающих рецидив мочекаменной болезни, нет.

Заключение. Исследование подчеркивает важность комплексного подхода к управлению мочекаменной болезнью у детей, включая внимательный мониторинг и адекватное лечение, особенно в контексте существующих фоновых заболеваний, которые могут усугубить или спровоцировать заболевание. Особое внимание уделяется необходимости адекватного послеоперационного ухода и профилактики рецидивов, что обеспечивает благоприятный исход и минимизирует риск повторного формирования камней.

Ключевые слова: дети, мочекаменная болезнь у детей, урообструкция, литоэкстракция, профилактика уrolитиаза у детей.

Для цитирования: Шапов Н.Ф., Кешишян Е.С., Телятников Н.А., Буллик П.В., Епишов В.А., Дегтярев А.С., Куликов Д.В. Мочекаменная болезнь у детей раннего возраста: тактика лечения на примере клинического наблюдения. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(6): 107–112. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–107–112

Urolithiasis in young children is a rare condition requiring particular attention due to its potential complexity and the necessity of an individualized treatment approach. This article presents a case study of a 5-year-old child treated for urolithiasis following acute lymphoblastic leukemia therapy.

Case report. A 5-year-old boy presented at Ilyinskaya Hospital with right ureteral obstruction. Ultrasound performed due to abdominal pain revealed dilation of the kidney's collecting system (calyces up to 12 mm, renal pelvis up to 16 mm) and the proximal ureter (up to 6 mm) on the right side. A solitary calculus obstructing the right ureter was identified via computed tomography. The child underwent emergency surgery, including cystoureteroscopy, lithoextraction from the right ureter, and placement of an internal stent. The postoperative period was marked by infectious complications, which were effectively managed. The internal stent was removed on the 6th postoperative day. The patient remained under hematology and nephrology follow-up, with no recurrence of urolithiasis reported.

Conclusion: This study emphasizes the necessity of a comprehensive approach in managing pediatric urolithiasis, including careful monitoring and appropriate treatment, particularly in the presence of underlying conditions that may exacerbate or contribute to the disease. Special attention is given to adequate postoperative care and prevention of recurrence, which are essential for a favorable outcome and minimizing the risk of stone reformation.

Key words: children, pediatric urolithiasis, ureteral obstruction, lithoextraction, children's urolithiasis prevention.

For citation: Shchapov N.F., Keshishian E.S., Telyatnikov N.A., Bullikh P.V., Epishov V.A., Degtyarev A.S., Kulikov D.V. Urolithiasis in young children: treatment tactics on the case report. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69(6): 107–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–107–112

Мочекаменная болезнь у детей раннего возраста встречается очень редко по сравнению не только со взрослыми пациентами, но и с детьми старшего возраста [1]. Еще реже оно обуславливает необходимость хирургического лечения, поэтому

каждый такой случай требует детального анализа с позиции выбора адекватной тактики, оправданного вмешательства и хирургической стратегии [2].

В детском возрасте мочекаменная болезнь — это мультидисциплинарное заболевание, которое входит

в компетенцию педиатра, нефролога и детского уролога. В большинстве своем камни образуются за счет нарушения метаболизма некоторых нутриентов, в результате которого в моче соли фосфатов и оксалатов образуют нерастворимый осадок. Оценка рациона ребенка, его соответствия возрастным особенностям ферментативной системы, адекватности питьевого режима позволяет выработать рекомендации по коррекции питания в качестве первой линии консервативной терапии [1]. При выявлении иных причин формирования уролитов требуется подобрать терапию для устранения способствующих кристаллизации условий, а также для растворения уролита [3–5].

Особая озабоченность связана с развитием угрожающих жизни состояний вследствие урообструкции и инфекции мочевыводящих путей. Несмотря на то что на долю камней, которые вызывают хроническое воспаление в лоханке и обтурируют мочеточник в местах физиологического сужения, остается весьма небольшой процент всех мочекаменных состояний у детей, именно этой группе пациентов требуется хирургическая помощь.

На примере клинического наблюдения мы бы хотели продемонстрировать оптимальную диагностическую и лечебную тактику у детей дошкольного возраста с осложненным течением мочекаменной болезни.

Клинический случай. В июле 2023 г. в Ильинской больнице находился на лечении мальчик 5 лет с обструктивным пиелонефритом, полным блоком правой почки, причиной которого был камень мочеточника. У ребенка в возрасте 4 лет был выявлен острый лимфобластный лейкоз, который манифести-

ровал с развития тяжелой бактериальной инфекции, осложненной острым тонзиллитом, двусторонним евстахиитом. В качестве стартовой антибактериальной терапии предпочтение было отдано цефтриаксону в виде монотерапии. Ребенок находился на лечении в специализированной детской клинике, на фоне комплексной терапии удалось достичь ремиссии. В дальнейшем ребенок получал противорецидивную терапию под наблюдением гематолога метотрексатом и меркаптопурином.

В течение 3 нед до настоящей госпитализации у ребенка отмечались тошнота, периодически рвота, ребенок регулярно осматривался педиатром, проводилась терапия острого гастроэнтерита. За 2 дня до поступления появились боли в животе, ребенок был вновь осмотрен педиатром, по результатам ультразвукового исследования патологии органов брюшной полости выявлено не было, в почках определялись диффузные изменения паренхимы по типу гиперэхогенных пирамид, лоханка с двух сторон была не расширена. В связи с усилением болей в животе, появлением вялости и сонливости родители обратились в нашу клинику.

При физикальном обследовании патология органов брюшной полости не выявлена. По данным ультразвукового исследования выявлено расширение собирательной системы почки (чашечки до 12 мм, лоханка до 16 мм) и мочеточника (в проксимальном отделе до 6 мм) справа, при этом, несмотря на то что причина урообструкции достоверно не визуализировалась, мочеточниковый выброс справа в течение исследования не регистрировался. Поскольку по данным ультразвукового исследования в анамнезе данных расширений не было, ребенку была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением, по данным которой выявлен единичный конкремент, обтурирующий просвет надпузырного отдела правого мочеточника с восходящей уретеропиелокаликоэктазией. При оценке отсроченных фаз исследования выявлено расширение мочеточника до 8 мм в диаметре выше уролита. Другие конкременты мочевыводящих путей не выявлены.

Таким образом, у ребенка при обследовании обнаружена обструкция правого мочеточника конкрементом, которая привела к развитию ургентной угрожающей жизни ситуации — блоку правой почки. Ребенок был экстренно госпитализирован и после кратковременной предоперационной подготовки ему было выполнено экстренное оперативное вмешательство: цистoureтероскопия, литоэкстракция из правого мочеточника. При осмотре просвета правого мочеточника был визуализирован плотный конкремент, представленный кристаллами желтого цвета в сочетании с бесцветными, поверхность его неровная с острыми выступами, которые травмировали слизистую оболочку мочеточника. Конкремент был

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–6268–7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Щапов Николай Федорович — к.м.н., вед. детский хирург, детский уролог-андролог службы детской торакоабдоминальной хирургии и экстренной хирургической помощи Ильинской больницы, ORCID: 0000–0002–0036–0546

Телятников Никита Александрович — врач-педиатр, нефролог отделения детской общеврачебной практики и отделения экстренной помощи Ильинской больницы, ORCID: 0000–0001–5523–7046

Буллик Павел Владимирович — врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики Ильинской больницы, ORCID: 0000–0003–3552–1335

Епишов Валерий Александрович — к.м.н., врач-уролог отделения урологии Ильинской больницы, ORCID: 0009–0005–5908–7096

Детярев Андрей Сергеевич — ст. врач-педиатр службы стационарной педиатрии, отделения детской общеврачебной практики и отделения экстренной помощи Ильинской больницы, ORCID: 0000–0002–4108–3821

Куликов Денис Валентинович — врач-детский хирург, рук. службы детской торакоабдоминальной хирургии и экстренной хирургической помощи Ильинской больницы, ORCID: 0000–0003–2465–807X

143421 Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2 корп. 2

удален при помощи литоэкстрактора. При контрольной уретероскопии в дистальной трети слизистая оболочка мочеточника с экскорациями, отечная, умеренно кровоточит. Выполнена установка внутреннего стента J—J справа под сочетанным оптическим и рентгеноскопическим контролем. Установлен уретральный катетер.

Результаты

Интраоперационных осложнений не было. По данным химического исследования камня методом инфракрасной спектроскопии, содержание мочевой кислоты составило 90%, кальция оксалата дигидрата 10%. В послеоперационном периоде состояние ребенка оставалось стабильным, проводилась инфузионная, антибактериальная, анальгетическая и противовоспалительная терапия. На 1-е послеоперационные сутки у ребенка отмечен подъем температуры тела до фебрильной, по данным лабораторных анализов выявлена инфекция мочевых путей, проведена коррекция терапии. После удаления уретрального катетера отмечалось болезненное мочеиспускание, в динамике нарастал отек мягких тканей полового члена с развитием острой задержки мочи. Уретральный катетер был восстановлен до уменьшения отека полового члена, в дальнейшем дизурия не отмечалась. Ребенок был выписан на амбулаторное лечение на 4-е послеоперационные сутки.

При повторной госпитализации на 6-е сутки после литоэкстракции выполнена цистоскопия, удален мочеточниковый стент. При контрольном ультразвуковом исследовании на 1-е послеоперационные сутки расширения мочеточника, лоханки не выявлено. С учетом дизурических явлений после первой операции ребенок был выписан домой с функционирующим уретральным катетером, который был удален амбулаторно на 3-и сутки после удаления стента. В дальнейшем у ребенка нарушений в мочевыделительной системе не отмечалось, ребенок находится под наблюдением гематолога и нефролога. Контрольное ультразвуковое исследование в динамике через 3 мес не выявило признаков рецидива конкрементов, нарушения уродинамики верхних мочевых путей, у ребенка отмечено повышение экзогенности пирамидок по типу нодулярного нефрокальциноза.

Обсуждение

Мочекаменная болезнь у детей — редко встречающееся заболевание, но при этом представляет собой значительный клинический интерес из-за потенциальных угрожающих жизни осложнений, таких как урообструкция и инфекция мочевыводящих путей. Формирование уролитов может быть спровоцировано различными факторами, включая нарушения уродинамики. При появлении точки кристаллизации соли начинают формировать кристаллы, которые могут агрегироваться в камни.

В контексте нашего наблюдения особое внимание заслуживает ассоциация между мочекаменной болезнью и медикаментозной терапией, особенно при использовании некоторых антибиотиков или при лечении детей с гематологическими заболеваниями. В детском возрасте чисто уратные камни встречаются редко и обычно возникают из-за избыточной продукции мочевой кислоты. Одной из таких причин служат лимфопролиферативные заболевания и синдром острого лизиса опухоли (tumor lysis syndrome — TLS) [3]. Последний представляет собой неотложную онкологическую ситуацию, вызванную массивным лизисом опухолевых клеток и высвобождением большого количества калия, фосфата, мочевой кислоты и нуклеиновых кислот в кровь на фоне химиотерапии.

При назначении поддерживающей химиотерапии у детей одним из препаратов выбора является меркаптопурин, который оказывает противоопухолевое и иммунодепрессивное действие. Поскольку он относится к конкурентным антагонистом пуриновых оснований, в число его побочных эффектов входят гиперурикемия и нефропатия вследствие лизиса опухоли.

У некоторых классов пероральных антибиотиков (пероральные цефалоспорины, фторхинолоны, сульфаты, нитрофурантоин и пенициллины широкого спектра действия) побочное действие проявляется в виде повышенного риска образования камней в почках [6]. Наибольший риск наблюдался у детей младшего возраста, тех, кто принимал препарат совсем недавно, кто получал высокие дозы или при длительном применении.

Не менее важно учитывать и другие этиологические факторы, такие как наследственная предрасположенность, аномалии развития мочевыводящих путей, дефицит витаминов и минералов, высокие концентрации кальция, оксалатов, мочевой кислоты и цистина в моче, снижение уровня ингибиторов камнеобразования (цитрата, магния и пирофосфата), а также обменные нарушения, которые могут способствовать образованию камней [7].

Ключевым моментом в лечении детей с мочекаменной болезнью является прерывание процесса камнеобразования путем устранения факторов, способствующих кристаллизации. Это подчеркивает роль нефролога в определении необходимой терапии для предотвращения дальнейшего формирования камней и развития осложнений.

Важный момент — выявление камней, способных вызвать обструкцию в местах физиологического сужения мочевыводящих путей. Несмотря на то что большинство уролитов не приводят к серьезным последствиям, именно те, что вызывают хроническое воспаление или обструкцию, требуют активного хирургического вмешательства.

Компьютерная томография остается «золотым стандартом» для диагностики уролитиаза, особенно

когда ультразвуковое исследование не дает полной картины или есть подозрение на обструкцию мочевыводящих путей. К признакам урообструкции в первую очередь стоит отнести наличие ранее не выявленного расширения лоханки или мочеточника, даже незначительные, в сочетании с абдоминальным болевым синдромом неясной этиологии или почечной коликой.

Выбор между литоэкстракцией и выжидательной тактикой зависит от множества факторов, включая размер камня, его локализацию и сопутствующую симптоматику. У детей раннего возраста, ввиду выраженной гидрофильности тканей, основным компонентом развития блока почки служит не сам камень, а развитие отека в месте повреждения им слизистой оболочки мочеточника. Именно с этим фактором связана и необходимость в обеспечении дренирования верхних мочевых путей даже после литоэкстракции.

Важно учитывать, что успешное удаление камня не всегда предотвращает рецидивы, поэтому комплексный подход к терапии, включая медикаментозное лечение и коррекцию образа жизни, признан ключевым для минимизации риска повторного камнеобразования. Профилактические подходы при мочекаменной болезни включают проведение инфузионной терапии, назначение аллопуринола или расбуриказы (рекомбинантной уриказы) при повышенном содержании мочевой кислоты [5, 8, 9]. В некоторых ситуациях пациентам с острой почечной недостаточностью может потребоваться даже гемодиализ для удаления избытка циркулирующей мочевой кислоты и фосфатов.

Для начального лечения педиатрических пациентов с риском развития TLS предлагается аллопуринол, но поскольку он может повышать концентрацию других пуринов в сыворотке крови и способствовать образованию активных нуклеотидов тиогуанина, необходимо корректировать дозу меркаптопурина

или азатиоприна [3–5, 10, 11]. Кроме того, препарат не только может взаимодействовать с рядом других лекарственных средств, но и может быть связан с рядом реакций гиперчувствительности, включая васкулит и синдром Стивенса–Джонсона.

Расбуриказа хорошо переносится, быстро расщепляет мочевую кислоту в сыворотке крови и эффективна при профилактике и лечении гиперурикемии и TLS. Терапия расбуриказой была связана с гораздо большим снижением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови через 4 ч после приема первой дозы и имела более раннее начало действия. Уровень креатинина в сыворотке крови неуклонно снижался у пациентов, получавших расбуриказу, в то время как в группе аллопуринола он повышался в течение 4 дней терапии. Ни одному пациенту, получавшему расбуриказу, не потребовался диализ в отличие от пациентов в группе аллопуринола. Рекомендуются также всем пациентам получать аллопуринол после лечения расбуриказой.

Заключение

Мочекаменная болезнь у детей — редкое заболевание, но обуславливает необходимость внимательного и комплексного подхода к диагностике и лечению, особенно учитывая потенциальные риски урообструкции и последующих инфекций. Индивидуализированное лечение, основанное на уникальных этиологических факторах каждого пациента, включая генетическую предрасположенность, метаболические особенности и воздействие лекарственных препаратов, имеет решающее значение для предотвращения рецидивов и обеспечения благоприятного исхода. Тщательный выбор между консервативными и хирургическими методами лечения, а также последующий мониторинг и профилактические меры признаны ключевыми для достижения оптимальных результатов в управлении этим сложным состоянием.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Винниченко Л.В., Исмаилова И.А., Делягин В.М. Педиатрические аспекты мочекаменной болезни. Практическая медицина 2018; 16(8): 27–33. [Vinnichenko L.V., Ismailova I.A., Delyagin V.M. Pediatric aspects of urolithiasis. Practical Medicine 2018; 16(8): 27–33. (in Russ.)]
2. Barreto L., Jung J.H., Abdelrahim A., Ahmed M., Dawkins G.P.C., Kazmierski M. Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children. Cochrane Database Syst Rev 2019; 10(10): CD010784. Published 2019 Oct 9 DOI: 10.1002/14651858.CD010784.pub3
3. Bertrand Y., Mechinaud F., Brethon B., Mialou V., Auvrignon A., Nelken B. et al; SFCE. SFCE (Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) recommendations for the management of tumor lysis syndrome (TLS) with rasburicase: an observational survey. J Pediatr Hematol Oncol 2008; 30(4): 267–271. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318162bd41
4. Pui C.H., Mahmoud H.H., Wiley J.M., Woods G.M., Leverger G., Camitta B. et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. J Clin Oncol 2001; 19(3): 697–704. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.697
5. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., Younes A., Cairo M.S. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review [published correction appears in J Clin Oncol 2010;28(4):708]. J Clin Oncol 2008; 26(16): 2767–2778. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0177
6. Böhles H., Gebhardt B., Beeg T., Sewell A.C., Solem E., Posselt G. Antibiotic treatment-induced tubular dysfunction as a risk factor for renal stone formation in cystic fibrosis. J Pediatr 2002; 140(1): 103–109. DOI: 10.1067/mpd.2002.120694
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Просяников М.Ю., Голованов С.А., Войтко Д.А., Анохин Н.В. и др. Кристаллообразующая активность мочи и методы ее измерения. Экспериментальная и клиническая урология 2023; 16(3): 146–153. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Voytko D.A., Anokhin N.V. et al. Crystal-forming activity of urine and methods of its measurement. Experimental'naya i klinicheskaya urologiya 2023; 16(3): 146–153. (in Russ.)] DOI: 10.29188/2222–8543–2023–16–3–146–153

8. Goldman S.C., Holcenberg J.S., Finklestein J.Z., Hutchinson R., Kreissman S., Johnson F.L. et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97(10): 2998–3003. DOI: 10.1182/blood.v97.10.2998
9. Coiffier B., Mounier N., Bologna S., Fermé C., Tilly H., Sonet A. et al; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4402–4406. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.115
10. Jeha S., Kantarjian H., Irwin D., Shen V., Shenoy S., Blaney S. et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005; 19(1): 34–38. DOI: 10.1038/sj.leu.2403566
11. Bosly A., Sonet A., Pinkerton C.R., McCowage G., Bron D., Sanz M.A., Van den Berg H. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003; 98(5): 1048–1054. DOI: 10.1002/cncr.11612

Поступила: 13.08.24

Received on: 2024.08.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2024 г.

- Абраменкова А.С., Лучкина Е.В., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н. Патоморфоз острого среднего отита у детей: когда педиатрическая инфекция становится хирургической? 5, 86
- Аксенова М.Е., Длин В.В. Течение и исходы беременности у женщин с синдромом Альпорта 3, 51
- Аксенова М.Е., Тутельман К.М., Аникальчук Л.Л. Распространенность и факторы риска дилатации синуса Вальсальвы у мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта 3, 45
- Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Клинико-морфологический фенотип и генотип мультикистозной дисплазии почки у детей 2, 19
- Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Особенности фенотипа и генотипа изолированных кистозных болезней почек с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей 4, 57
- Артюшевская М.В., Климкович Н.Н., Сухарева А.П., Козарезова А.М., Печинская Я.В., Русак А.А. Оценка эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов у новорожденного с тяжелой гемолитической болезнью 2, 101
- Асеева Е.В., Генпе Н.А., Сидоров В.В., Гребенева И.В., Гацаева А.Ш., Феденева Л.А. Показатели микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой 2, 78
- Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Санеева Г.А., Андреева Е.И., Стременкова И.А., Аракелян Р.И., Гаспарян И.К. Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена *PTEN* 6, 85
- Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Антакова Л.Н. Динамика уровня белка плотных контактов энтероцитов Claudin-2 у детей первых месяцев жизни 6, 59
- Барычева Л.Ю., Бачиева Л.И., Козьмова Н.А., Хачирова Л.С., Кузнецова В.В. Профили TREC и KREC у пациентов с врожденными дефектами иммунитета 6, 51
- Белоусова Е.Д., Грознова О.С., Воинова В.Ю. Полногеномное секвенирование у детей с эпилепсией и нарушениями развития 2, 56
- Богомолова И.К., Перегудова В.Н. Особенности обеспеченности и подходы к применению витамина D у детей в постковидном периоде 4, 109
- Варисова А.Х., Свирава А.М., Дудникова Э.В., Бадьян А.С., Беседина Е.А., Чернова М.С. Современные представления о синдроме циклической рвоты у детей 2, 117
- Волгина С.Я., Гамирова Р.Г., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А., Курбанова Е.С. Медико-социальные аспекты жестокого обращения с детьми: роль врача-педиатра 5, 5
- Волкова Е.Н., Ипполитова Л.И. Значимость Т-рецепторных и каппа-делеционных рекомбинационных экспозиционных колец как молекулярных маркеров в оценке состояния новорожденных различного гестационного возраста 4, 31
- Гамирова Р.Г., Забиров К.Р., Горобец Е.А., А.Р. Сафина, Самойлова Л.Р., Волгина С.Я. Эпилептическая энцефалопатия, аутизм и когнитивный дефицит, обусловленные мутацией в гене *SYNGAP1* 5, 109
- Глотов О.С., Чернов А.Н., Сучко П.А., Эйсмонт Ю.А., Майорова Л.А. Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть I. Эпигенетические механизмы 1, 34
- Глотов О.С., Чернов А.Н., Сучко П.А., Эйсмонт Ю.А., Майорова Л.А. Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть II. Генетические механизмы 2, 26
- Горбунов С.Г., Чебуркин А.А. Эпидемиология ротавирусной инфекции: эволюция возбудителя и успехи вакцинации 2, 34
- Горев В.В., Савенкова М.С., Теновская Т.А., Валиева С.И., Анджель А.Е., Бузина Н.В., Гришина Н.В. Анализ течения и лечения COVID-19: опыт Морозовской детской городской клинической больницы 1, 114
- Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г., Васильев Е.В., Школьников М.А., Воинова В.Ю. Клиническая вариабельность неонатальной формы синдрома Марфана у пациентов с мутациями гена *FBN1* 3, 55
- Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Школьников М.А., Воинова В.Ю. Клинико-генетические характеристики российской когорты детей с синдромом Марфана 6, 34
- Гузикова А.В., Мешков В.С., Исламгулов А.Х., Викторова С.А., Савиева А.С., Гейбуллаева А.З., Агабеков В.Ю., Валеева Л.А., Базылова А.В., Сагитова Д.И., Насипов М.У., Неганова А.А., Сайгафарова Л.Д. Основы рациональной антибиотикотерапии в амбулаторной педиатрии 2, 42
- Демикова Н.С., Подольная М.А. Популяционные частоты гипоспадии по данным мониторинга врожденных пороков развития в регионах Российской Федерации 2, 50

Долгополов И.С., Мнацаканян А.М., Иванова А.В., Волянская А.Д., Находнова Е.А., Рыков М.Ю., Зайцева А.В. Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной иммунной тромбоцитопенией: оправдано ли следование клиническим рекомендациям? 2, 72

Дружкова Э.Э., Камалова А.А., Сагеева Г.И., Подшивалин А.А. Клиническое значение определения уровня цитруллина у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде 5, 52

Евдокимова Н.В., Шогирадзе Л.Д., Похлебкина А.А., Петренко Ю.В., Михнина Е.А., Новикова В.П., Глушаков Р.И., Прохорова Н.Д., Бунтовская А.С., Трандина А.Е., Беженарь В.Ф. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков 2, 65

Евреинов В.В., Жирова Т.А. Креатинин как предиктор дефицита мышечной массы у пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича 1, 52

Емельяничук Е.Ю., Вольф Н.Г., Черкашина Т.В., Аникина Е.А., Науменко И.Ю., Анциферова Л.Н., Кузминых Е.Н. Тактика ведения ребенка с портопульмональной гипертензией на фоне кавернозной трансформации воротной вены и спленоренального анастомоза 1, 102

Еремеева А.В., Длин В.В. Дифференцированный подход к назначению противорецидивной терапии на основании оценки уровня липокалина-2 6, 73

Журавлева И.В., Зяблова И.Ю., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Думова С.В., Шабельникова Е.И., Тульский И.Н., Шумилов П.В. Особенности развития и поражений центральной нервной системы у поздних недоношенных новорожденных 3, 19

Ибрагимова Ю.Н., Вахлова И.В., Криволапова И.М. Влияние пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту и тяжесть течения острых респираторных заболеваний и уровень протеолитических ферментов у детей 1–3 лет 6, 66

Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Горкина О.К., Лаптев С.А., Суспицын Е.Н., Бржеский В.В., Никитина Н.В., Ефимова Е.Л., Павлов П.В., Александрович Ю.С., Чиряева О.Г. Полиморфизм проявлений синдрома Фелан–МакДермид 1, 94

Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В., Дудчак А.П., Сосна В.В. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей и лиц молодого возраста в современных реалиях 1, 16

Ишбулдина А.В., Вахитов Х.М., Гайчик Е.А. Влияние вейп-курения на здоровье детей и подростков 5, 22

Кантутис С.С., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Православная О.В., Левченко Л.А., Шабельникова Е.И., Соколова М.А., Крапивкин А.И. Синдром Апера: современные аспекты диагностики и лечения 2, 107

Кольцова И.В., Кистенева Л.Б. Современные проблемы профилактики ветряной оспы и опоясывающего герпеса у беременных 6, 5

Коровкина Е.С., Костинов М.П. Вакцинация против вируса папилломы человека при агрессивном ювенильном респираторном папилломатозе 1, 123

Кудакаева А.А., Данцев И.С., Воинова В.Ю. Аутосомно-доминантное нарушение интеллектуального развития Паренти–Миньо: случай, связанный с новым вариантом в гене CHD5 4, 85

Курмаева Е.А., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Волгина С.Я., Рудницкая А.А., Мухаметшина А.А. Ранняя диагностика расстройств аутистического спектра у детей: что должен знать педиатр 5, 119

Лазарев В.В., Крапивкин А.И. Профессиональная ответственность медицинского работника и безопасность пациента с позиции врача-клинициста 4, 5

Леонтьева И.В. Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей: подходы к профилактике 3, 6

Лоскутова Е.В., Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф., Валиева Н.Р., Волянюк Е.В., Вахитова Л.Ф., Яздани Е.В. Возможности прогнозирования неонатальной дезадаптации недоношенных детей 5, 29

Мазанкова Л.Н., Калюжин О.В., Драчева Н.А., Климова О.И., Самитова Э.Р. Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологические особенности у детей 2, 92

Мазур О.Ч., Байко С.В., Кильчевский А.В., Михаленко Е.П., Морозов С.Л., Станкевич Ю.С., Курсова Т.С., Полежук Ю.А. X-сцепленная фронтометафизарная дисплазия 1-го типа 3, 110

Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Бесспорточный Д.А., Акопян А.Г., Дмитриева А.В., Аксенова Н.В. Миокардиты после инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2) у юных спортсменов: роль методов неинвазивной электрокардиологии 3, 65

Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Ашрафуллина Ч.И. Влияние грудного вскармливания на онтогенез мукозального иммунитета у детей 5, 37

Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г. Саркопения у детей 6, 21

Меркурьева Е.С., Маркова Т.В., Кенис В.М., Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Боченков С.В., Кучина А.С., Рыжкова О.П., Дорошук Н.А., Дадали Е.Л. Клинико-рентгенологические характеристики двух пациентов с остеодиспластической геродермией, обусловленной новыми нуклеотидными вариантами в гене GORAB 1, 86

Мизерницкий Ю.Л., Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф., Сафиуллин Т.Р., Нурмиева Э.Р., Лоскутова Е.В., Клинико-этиологическая характеристика и цитокиновый профиль у детей школьного возраста с внебольничными пневмониями 5, 58

Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Шудуева А.Р., Богданова Д.В., Юхачева Д.В., Фадеева М.С., Першин Д.Е., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Редкий вариант первичного иммунодефицита с дефектом STAT1 GOF в практике пульмонолога 3, 125

Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Пронькина Т.Н., Рынгаченко Е.С., Соколова Л.В., Дьякова С.Э., Зорина И.Е., Шатоха П.А., Шудуева А.Р. Обратимость бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в обоснование коррекции ингаляционной терапии 2, 86

Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н., Морозов В.И., Осипов А.Ю. Наблюдение за пациентами после кардиохирургических вмешательств, хирургические аспекты для педиатров 5, 126

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 4, 63

Нагиева С.Э., Семенова Н.А., Моргуль А.Р., Маркова Ж.Г., Янова Т.И., Воробьев Н.А., Грознова О.С., Воронцова М.В., Бодунова Н.А. Клиническая и генетическая гетерогенность SATB2-ассоциированного синдрома 6, 27

Никитин А.В., Волюнец Г.В., Потапов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. Сравнительная оценка кишечной микробиоты при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени у детей 1, 58

Николаева Е.А., Дживанишян Г.В., Комарова О.Н., Боченков С.В., Никольская А.Ю., Токарева Д.Ю., Воинова В.Ю. Синдром нарушения развития и лицевой дисморфии, обусловленный мутацией в гене MORC2 6, 91

Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Курамагомедова Р.Г., Грознова О.С. Кифосколиотический тип 1 синдрома Элерса–Данло, обусловленный мутациями гена PLOD1: анализ собственных наблюдений 1, 45

Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Гайнатуллина Л.Р. Оценка эффективности пробиотических бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* в профилактике микробиологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения 5, 45

Образцов И.В., Коптева А.А., Образцова А.А., Черникова Е.В., Воронина О.В., Давыдова Н.В., Федорова Л.А., Жиркова Ю.В., Корсунский А.А., Афуков И.И. Экспрессия рецептора FcγIII и гранулярность нейтрофилов как биомаркеры прогноза инфекционных осложнений у новорожденных 6, 43

Пампура А.Н., Есакова Н.В., Жукалина Е.Ф., Филиппова Е.А. Инсектная анафилаксия 4, 102

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 4, 90

Пахомова В.П., Морозов С.Л., Воинова В.Ю., Шиманова А.Б. Перспективы фармакотранскриптомных маркеров для прогнозирования эффективности микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом 5, 65

Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Бурцев Д.В. Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом 3, 73

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 4, 116

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 4, 16

Румянцева А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В. Нарушения словообразования у подростков, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца 4, 79

Рылова Н.В. Изучение особенностей физического развития юных спортсменов 5, 94

Сабирова Д.Р., Камалова А.А., Ахмадуллина А.А., Артыкова Н.А., Сабирова Л.А. Длительный катамнез ребенка с мукополисахаридозом I типа, синдром Гурлер, получающего ферментозаместительную терапию 5, 100

Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г. Клинические фенотипы гипофосфатазии вследствие мутаций гена ALPL, эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей 6, 97

Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Барсукова В.Н., Любимова О.В. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев вследствие мутации генов ENPP1, ABCC6: особенности фенотипа, терапия бисфосфонатами 3, 29

Савченко О.А., Павлинова Е.Б. Полиморфизм генов антиоксидантной защиты как предиктор неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей 4, 37

Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Шагимарданова Е.И., Нигматуллина Р.Р., Салахова К.Р., Халиуллина Ч.Д. Фено-генотипические особенности детей с семейной гиперхолестеринемией 5, 75

Садыкова Д.И., Хабибрахманова З.Р., Камалова А.А., Шакирова Р.Р., Садриева А.И. Overlap-синдром при болезни Крона 5, 115

Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Подчиненова Д.В., Вачадзе Т.Д., Горбатенко Е.В. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа у 11-летнего мальчика 1, 108

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 4, 45

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 4, 70

Сафонова М.П., Зайкова Н.М., Серебрякова О.А., Потрохова Е.А., Балева Л.С. Орофациодигитальный синдром I типа у ребенка 12 лет 6, 79

Семякина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., Курамагомедова Р.Г., Боченков С.В. Муколипидоз IV типа в практике педиатров и медицинских генетиков 3, 118

Соколов П.Л., Крапивкин А.И. Эпилептогенез и нейровоспаление 2, 5

Соколова М.А., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Ишутина Ю.Л., Шабельникова Е.И., Крапивкин А.И. Синдром Крузона: особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей 1, 78

Ступак В.П., Кешишян Е.С., Гарина С.В. Патогенетические аспекты развития расстройств аутистического спектра 3, 37

Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Егорова А.В., Федорова Е.Н., Скворцова К.А., Харламов Д.А., Крапивкин А.И. Митохондриальная динамика и значение ее нарушений в развитии детских болезней. Часть I. Физиологические и неврологические аспекты 1, 25

Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Егорова А.В., Федорова Е.Н., Скворцова К.А., Харламов Д.А., Крапивкин А.И. Митохондриальная динамика и значение ее нарушений в развитии детских болезней. Часть II. Кардиологические и эндокринологические аспекты 2, 12

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 4, 51

Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Выдрина А.А., Исаев С.В. Взаимодействие высокотехнологичных перинатальных и офтальмологических центров как основа благоприятных исходов ретинопатии недоношенных 3, 86

Файзуллина Р.М., Геппе Н.А., Санникова А.В., Шангареева З.А., Кожевникова Т.Н., Панчихина О.Ю., Арсланова О.А. Курение детей и подростков как современная мультидисциплинарная проблема 3, 101

Файзуллина Р.М., Самигуллина Н.В., Викторов В.В. «Маски» лихорадки неясного генеза у детей 1, 66

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р. Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка с синдромом Прадера–Вилли 5, 105

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А., Булатова А.Х., Юмашева С.Ю. Реактивные артриты у детей 5, 82

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А., Халиуллина С.В., Булатова А.Х., Юмашева С.Ю. Узловатая эритема у детей 1, 74

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гатауллин М.Р., Павлова Т.Ю., Валиев Р.И. К вопросу об этиологии внебольничных пневмоний у детей 5, 13

Харитонова Л.А., Григорьев К.И. Современные знания о фетальном и материнском микрохимеризме 6, 12

Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М., Соболев В.В., Полянская А.В., Хачатрян Л.Г., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю. Особенности дебюта ювенильного псориатического артрита 3, 94

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 4, 97

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 4, 11

Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Матющенко Г.Н. Синдром Прадера–Вилли с атипичной делецией 15q вследствие несбалансированной транслокации между хромосомами 13 и 15 3, 80

Щапов Н.Ф., Кешишян Е.С., Телятников Н.А., Бултых П.В., Епишов В.А., Дегтярев А.С., Куликов Д.В. Мочекаменная болезнь у детей раннего возраста: тактика лечения на примере клинического наблюдения 6, 107

Юрьева Э.А., Длин В.В., Кушнарцева М.В., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Данцев И.С. Неблагоприятные антропогенные факторы — угроза генетическому и соматическому здоровью детей 1, 7

ЮБИЛЕЙ

Лариса Степановна Балева (к 85-летию со дня рождения) 1, 5

К 50-летию Петра Валентиновича Шумилова 3, 5

Морозов Д.А., Длин В.В., Мизерницкий Ю.Л., Капустин А.В. К 165-летию со дня рождения Александра Андреевича Киселя (31.08.1859 г. — 08.03.1938 г.) 4, 122

НЕКРОЛОГ

Памяти Виталия Витальевича Мещерякова 1, 127

Памяти Владимира Викторовича Длин (1954 — 2024) 1, 128

Памяти профессора Галины Михайловны Дементьевой (1935—2024) 2, 127

Памяти Лидии Тимофеевны Теблосовой 28.12.1928 — 08.06.2024 3, 132

Памяти Валентины Александровны Аксеновой 25.06.1951 — 28.03.2024 3, 133

ЧТО СДЕРЖИВАЕТ ЕГО?

ГИПОФОСФАТАЗИЯ

РАННЯЯ ПОТЕРЯ ЗУБОВ

ПРОБЛЕМЫ ОПОРНО-
ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

ДЕФОРМАЦИЯ СКЕЛЕТА

НЕОБЪЯСНИМАЯ БОЛЬ

НЕДОСТАТОК РОСТА

ИСКРИВЛЕНИЕ НОГ

ГИПОФОСФАТАЗИЯ (ГФФ)¹ —

прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ) в результате мутации в гене ALPL

**НИЗКАЯ ЩЕЛОЧНАЯ
ФОСФАТАЗА**

**ГЛАВНЫЙ МАРКЕР
ЗАБОЛЕВАНИЯ¹**



1. Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия). Клинические рекомендации 2023. Электронный ресурс https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/770_1 Дата обращения 17.08.2023.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

123100, город Москва, 1-й Красногвардейский проезд,
дом 21, строение 1, этаж 30, комнаты 13 и 14.

Тел.: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru

STR_RU-18107. Дата одобрения: 05.09.2023. Дата истечения: 04.09.2025.

AstraZeneca 