



# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 70

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2025

## 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 печатном и электронном видах!

### 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 «Российский центр неврологии и нейронаук», 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

Белюсова Е.Д., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Войнова В.Ю., д.м.н., г. Москва, Россия

Геппе 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

Моренко М.А., д.м.н., проф., г. Астана, Казахстан

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

Салугина С.О., д.м.н., г. Москва, Россия

Сафина А.И., д.м.н., проф., г. Казань, 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 Д.А., 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

Щербakov П.Л., 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

Волинец 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

Заболотских Т.В., д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия

Зоркин С.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Козлова Л.В., д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия

Летифов Г.М., д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия

Макарова Т.П., д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Мельникова И.М., д.м.н., г. Ярославль, Россия

Никанорова М.Ю., д.м.н., проф., г. Копенгаген, Дания

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

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

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

# ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

## RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 70

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

6.2025

### 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. Voyno-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. Voyno-Yasenetsky DZM; professor of the Department of Hospital Pediatrics named after V.F. Voyno-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, Russian Center of Neurology and Neurosciences, 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

Voinova 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

Russia

Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kucherov 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

Morenko M.A., MD, PhD, Prof. Astana, Kazakhstan

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

Safina A.I., MD, PhD, Prof., Kazan, 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

Salugina S.O., MD, 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

### 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

Vyalikova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia

Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia

Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Y., MD, PhD, Prof., 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 № ФС77-87655 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 and print!**

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

Алимова И.Л.

Сахарный диабет 1 типа: возможности ранней диагностики и перспективы лечения

5

## EDITORIAL

Alimova I.L.

Type 1 diabetes: early diagnosis and treatment prospects

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Яцык С.П., Ахмедов Ю.М., Ахмедов И.Ю.

Антенатальная диагностика и применение методов фетальной хирургии обструктивных уropатий

11

## LITERATURE REVIEWS

Yatsyk S.P., Akhmedov Yu.M., Akhmedov I.Yu.

Antenatal diagnosis and application of fetal surgery methods for obstructive uropathies

Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынин А.Н.

Перспективы применения средиземноморской диеты в терапии воспалительных заболеваний кишечника

21

Nalyotov A.V., Khavkin A.I., Matsynin A.N.

Prospects of using the mediterranean diet in the treatment of inflammatory bowel diseases

Зингис В.А., Кешисьян Р.А., Шавырин И.А., Цибиков И.В., Чиников М.А., Копылов И.В.

Местное применение бактериофагов для лечения остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus*

29

Zingis V.A., Keshishyan R.A., Shavyrin I.A., Tsibikov I.V., Chinikov M.A., Kopylov I.V.

Topical application of bacteriophages for the treatment of osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Коротаяева Н.В., Ипполитова Л.И.

Долгосрочное влияние железа, витамина Е и фолиевой кислоты на показатели красного роста кроветворения у детей, родившихся недоношенными

36

Korotaeva N.V., Ippolitova L.I.

Long-term effects of iron, vitamin E, and folate on hematopoiesis red germ parameters in preterm infants

Гайфутдинова А.Р., Валеева И.Х., Малов А.А., Ханафина М.А., Камалова А.А.

Саркопения, патология печени и билиарного тракта у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

44

Gaifutdinova A.R., Valeeva I.Kh., Malov A.A., Khanafina M.A., Kamalova A.A.

Sarcopenia and hepatobiliary disorders in children with inflammatory bowel disease

Горбунов С.Г., Бицеева А.В., Одинаева Н.Д., Чебуркин А.А. Особенности течения COVID-19 у детей с гипохромной анемией

53

Gorbunov S.G., Bitsueva A.V., Odinaeva N.D., Cheburkin A.A. Features of the course of COVID-19 in children with hypochromic anemia

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Артышевская М.В., Сухарева А.П., Михаленко Е.П., Малышева О.М., Станкевич Ю.С., Шалькевич Л.В., Сушеня Г.А., Козарезова А.М.

Клинические характеристики новорожденного с синдромом Лоу

61

Artyushevskaya M.V., Sukhareva A.P., Mikhaleiko E.P., Malysheva O.M., Stankevich Yu.S., Shalkevich L.V., Sushchenya G.A., Kozarezova A.M.

Clinical characteristics of a newborn with Lowe syndrome

Каминская Т.С., Крапивкин А.И., Васильев Г.С., Докишуккина А.А., Прокопьева Н.П., Пашков А.А., Ареян Т.Е., Батомункеева Э.Б.

Синдром лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (LEUDEN)

68

Kaminskaya T.S., Krapivkin A.I., Vasiliev G.S., Dokshukina A.A., Prokopyeva N.P., Pashkov A.A., Areyan T.E., Batomunkueva E.B.

Leukoencephalopathy, developmental delay, and episodic neurological regression syndrome (LEUDEN)

Мущерова Д.М., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Смоляникова А.Б., Дерюгина П.Р., Зизюкина К.С., Ишутина Ю.Л., Крапивкин А.И., Шумилов П.В.

Редкий случай краниосиносто́за: Пфайффероподобный синдром в практике врача-неонатолога

77

Muscherova D.M., Sarkisyan H.A., Vorona L.D., Smolyannikova A.B., Deryugina P.R., Zizyukina K.S., Ishutina Yu.L., Krapivkin A.I., Shumilov P.V.

A rare case of craniosynostosis: Pfeiffer-like syndrome in a neonatologist's practice

## ОБМЕН ОПЫТОМ

Лоскутова В.Е., Крапивкин А.И., Сидоренко Е.Е., Барбарич Е.В., Сидоренко Е.И., Суханова И.В., Мигель Д.В.

Шкала Бейли в оценке влияния ингибитора ангиогенеза афлиберцепта на развитие детей, родившихся недоношенными

88

## EXPERIENCE EXCHANGE

Loskutova V.E., Krapivkin A.I., Sidorenko E.E., Barbarich E.V., Sidorenko E.I., Sukhanova I.V., Miguel D.V.

The Bayley scale for assessing the impact of the angiogenesis inhibitor aflibercept on the development of children born prematurely

Буянова А.А., Рожкова А.В., Паршина О.П., Кудакеева А.А., Васильев Е.В., Данцев И.С., Николаева Е.А.

Опыт применения полногеномного секвенирования для диагностики X-сцепленного гипопосфатемического рахита на примере двух случаев

95

Buianova A.A., Rozhkova A.V., Parshina O.P., Kudakaeva A.A., Vasilyev E.V., Dantsev I.S., Nikolaeva E.A.

Experience of using whole genome sequencing for diagnostics of X-linked hypophosphatemic rickets on the example of two cases

Борзиева Х.Ю., Абрамова Е.Н., Самков А.А.,  
Маркина Т.К., Кистенева Л.Б.  
Повышение трансаминаз в ранней диагностике болез-  
ни Дюшенна

Долгатова Б.М., Солодовникова О.Н., Хлыповка Ю.Н.,  
Зябкин И.В., Проценко Д.Н.  
Клинико-лабораторные особенности течения кори  
у детей

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Салугина С.О., Федоров Е.С.  
Аутовоспаление — новая концепция, новые нозологии.  
Как распознать и что делать?

Барденикова С.И., Довгун О.Б., Локишина Э.Э.,  
Шавлохова Л.А., Багирова Н.И., Кузнецов Г.Б.  
Эпидермальная аллергия у детей

Путинцев А.Н., Аксенова М.Е., Зайкова Н.М.,  
Никольский Д.А., Гусев К.Я., Ахметнабиев Р.Р.  
Интерактивный клинический случай как современный  
виртуальный обучающий метод дифференциальной  
диагностики протеинурий у детей

#### НЕКРОЛОГ

Памяти профессора С.Г. Гнусаева

Авторский алфавитный указатель статей, опублико-  
ванных в 2025 г.

104 Borzieva H.Y., Abramova E.N., Samkov A.A., Markina T.K.,  
Kisteneva L.B.  
Elevated transaminases in the early diagnosis of Duchenne  
disease

109 Dolgatova B.M., Solodovnikova O.N., Khlypovka Yu.N.,  
Zyabkin I.V., Protsenko D.N.,  
Clinical and laboratory features of the course of measles  
in children

#### FOR THE PRACTITIONER

116 Salugina S.O., Fedorov E.S.  
Autoinflammation is a new concept, new nosologies.  
How to recognize it and what to do?

127 Bardenikova S.I., Dovgun O.B., Lokshina E.E.,  
Shavlokhova L.A., Bagirova N.I., Kuznetsov G.B.  
Epidermal allergy in children

138 Putintsev A.N., Aksenova M.E., Zaikova N.M.,  
Nikolsky D.A., Gusev K.Ya., Akhmetnabiev R.R.  
Interactive clinical case as a modern  
virtual educational method for differential diagnosis of pro-  
teinuria in children

#### OBITUARY

145 In memory of Professor S.G. Gnusaev

146 Alphabetical author Index of Papers Published in 2025

# С новыми 2026 годом!

## Сахарный диабет 1 типа: возможности ранней диагностики и перспективы лечения

И.Л. Алимова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, Смоленск, Российская Федерация

## Type 1 diabetes: early diagnosis and treatment prospects

I.L. Alimova

Smolensk State Medical University, 214019, Smolensk, Russian Federation

В статье представлены эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей, данные о генетических и средовых факторах риска его развития, классификация стадий сахарного диабета 1 типа, отражающая континуум развития заболевания от появления аутоантител до клинических симптомов. Акцент сделан на доклинических стадиях сахарного диабета 1 типа и важности их ранней диагностики для потенциальной профилактики и замедления прогрессирования заболевания. Подчеркивается необходимость комплексного междисциплинарного подхода к скринингу, ранней диагностике сахарного диабета 1 типа, программам ведения пациентов, в том числе в первичном звене здравоохранения.

**Ключевые слова:** дети, сахарный диабет 1 типа, доклинические стадии, аутоантитела, скрининг.

**Для цитирования:** Алимова И.Л. Сахарный диабет 1 типа: возможности ранней диагностики и перспективы лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-5-10

The article presents epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children, data on genetic and environmental risk factors for the development of type 1 diabetes mellitus, classification of type 1 diabetes mellitus stages that reflects the continuum of disease development from the appearance of autoantibodies to clinical symptoms. The article focuses on the preclinical stages of type 1 diabetes mellitus and the importance of early diagnosis for potential prevention and slowing down the progression of the disease. The article emphasizes the need for a comprehensive interdisciplinary approach to screening, early diagnosis of type 1 diabetes mellitus, and patient management programs, including in primary healthcare settings.

**Key words:** children, type 1 diabetes mellitus, preclinical stages, autoantibodies, screening

**For citation:** Alimova I.L. Type 1 diabetes: early diagnosis and treatment prospects. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70:(6): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-5-10

Сахарный диабет 1 типа является наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным заболеванием, характеризующимся дефицитом инсулина вследствие аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток и пожизненной зависимостью от инсулина. За последние 10 лет во всем мире отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом 1 типа. В Российской Федерации в период с 2014 по 2023 годы распространенность сахарного диабета 1 типа увеличилась с 238,6 до 374,2 случаев на 100 000 детского населения и ежегодный прирост распространенности в среднем достиг 6,3%. Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа за анализируемый период составила 19,1–27,2 случая на 100 000 детского населения и ежегодный прирост заболеваемости в среднем составил 4,9% [1]. При этом, несмотря на успехи диабетологии в последние десятилетия (применение в клинической практике инсулинов нового поколения и средств их доставки, непрерывного мониторинга уровня глюкозы), продолжительность жизни

остается примерно на 16 лет меньше у пациентов, которым диагноз сахарного диабета 1 типа был поставлен в возрасте до 10 лет [2].

Сахарный диабет 1 типа является многофакторным заболеванием, при котором возникает аутоиммунный процесс с последующим разрушением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обусловленный влиянием генетических и средовых факторов. Ассоциация различных *HLA* аллелей с риском развития сахарного диабета 1 типа была и остается предметом исследований в течение последних десятилетий. Самый высокий генетический риск сахарного диабета 1 типа связан с гаплотипами *HLA* класса II, определяемыми аллелями в локусах *HLA-DR* и *-DQ*. Мутации в генах *HLA* класса II составляют до 50% генетического риска развития сахарного диабета 1 типа. При этом установлено более 70 генетических областей, не касающихся *HLA*, связанных с риском развития данного заболевания [3].

Известно, что риск развития заболевания у людей, имеющих родственников первой линии родства, страдающих сахарным диабетом 1 типа, выше в 15 раз по сравнению с общей популяцией. Однако 90% людей с сахарным диабетом 1 типа не имеют семейного анамнеза, и рост числа случаев этого заболевания нельзя объяснить исключительно генетической предрасположенностью [4].

© И.Л. Алимова, 2025

Адрес для корреспонденции: Алимова Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0003-3230-1337

E-mail: iri-alimova@yandex.ru

214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28



За последние годы идентифицированы аутоантигены, вызывающие иммуноопосредованное разрушение  $\beta$ -клеток, однако факторы, провоцирующие аутоиммунный ответ, остаются не до конца изученными, несмотря на постоянные исследовательские усилия в течение многих лет. Среди предрасполагающих факторов окружающей среды, которые увеличивают риск развития сахарного диабета 1 типа, выделяют пренатальные (перенесенная матерью энтеровирусная инфекция, ожирение матери и отца до зачатия, кесарево сечение) и постнатальные (персистирующие/рецидивирующие энтеровирусные и респираторные инфекции, психологический стресс, особенности питания и микробиома кишечника) факторы риска развития и прогрессирования патологических аутоиммунных реакций [5].

Сочетание или последовательность причинных факторов окружающей среды может различаться как у разных людей, так и с течением времени в рамках одной популяции. Важно отметить, что факторы окружающей среды, вызывающие развитие патологических аутоиммунных реакций, могут отличаться от тех, которые способствуют их прогрессированию. Эта гетерогенность может объяснять неоднозначные, а иногда даже противоречивые результаты исследований в разных популяциях, поэтому мероприятия по профилактике сахарного диабета 1 типа на популяционном уровне остаются общепринятыми.

Считается, что под влиянием причинных факторов при сахарном диабете 1 типа образуются аутоантигены  $\beta$ -клеток, вызывая реакцию Т-клеток. Аутореактивные Т-клетки ( $CD4^+$  и  $CD8^+$ ) активируются, затем проникают в островки Лангерганса и атакуют собственные  $\beta$ -клетки, которые постепенно разрушаются, что приводит к дефициту инсулина. При этом иммунные клетки начинают вырабатывать аутоантитела к антигенам  $\beta$ -клеток, которые можно обнаружить в периферическом кровотоке.

Общепринятым считается представление о том, что аутоантитела не играют решающей роли в деструкции  $\beta$ -клеток. Однако многочисленными исследованиями, проведенными на огромном клиническом материале, четко показано, что определение аутоантител является надежным высокочувствительным и специфичным биомаркером аутоиммунного процесса при сахарном диабете 1 типа и «золотым стандартом» для стратификации риска развития клинического сахарного диабета 1 типа.

В настоящее время обнаружено более 20 типов аутоантител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы, но с целью диагностики сахарного диабета 1 типа на доклинических стадиях рекомендовано определение наиболее информативных: аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GADA), аутоантител к тирозинфосфатазе (IA-2A), аутоантител к транспортеру цинка 8 (ZnT8), аутоантител к инсулину (IAA), аутоантител к структурам остров-

ковых клеток (ICA) [6]. Совокупность отдельных видов аутоантител у конкретного ребенка различна, зависит от возраста и генотипа, и поэтому определение всех доступных аутоантител позволит улучшить стратификацию риска заболевания.

Не существует четкой последовательности появления аутоантител, которая бы окончательно предсказывала заболевание, однако количество аутоантител рассматривается в качестве предиктора сахарного диабета 1 типа; так наиболее значимым фактором риска развития заболевания считается присутствие множественных ( $\geq 2$ ) аутоантител. При первом положительном результате скрининга на аутоантитела необходимо повторное исследование в течение трех месяцев в стандартизированных лабораториях для подтверждения отклонения и исключения реверсии аутоантител [7]. У детей и подростков с наличием множественных островковых аутоантител отмечается более высокая скорость и риск прогрессирования (88 %) сахарного диабета 1 типа до клинической манифестации по сравнению с детьми с наличием только одного типа аутоантител (18%). Причем у лиц, имеющих  $\geq 2$  типов антител, риск прогрессирования до клинического сахарного диабета (3-й стадии) является самым низким при наличии GADA и самым высоким при наличии IA-2A [8].

Результаты проспективных исследований у лиц с повышенным риском развития сахарного диабета 1 типа показали, что заболевание представляет собой непрерывный процесс, который последовательно прогрессирует через различные идентифицируемые стадии до появления клинических симптомов. В зависимости от степени нарушений углеводного обмена выделяют 3 стадии сахарного диабета 1 типа [6, 9, 10].

Стадия 1 — аутоиммунный процесс с нормогликемией, отсутствуют клинические проявления. Стадия 1 характеризуется наличием признаков  $\beta$ -клеточного аутоиммунного процесса, определяемого по наличию  $\geq 2$  аутоантител. Количество и функция  $\beta$ -клеток начинают снижаться, при этом показатели гликемии не превышают норму (уровень глюкозы плазмы натощак  $< 6,1$  ммоль/л, в пероральном глюкозотолерантном тесте уровень глюкозы плазмы на 120 минуте  $< 7,8$  ммоль/л,  $HbA1c < 5,7\%$ ), клинические проявления сахарного диабета отсутствуют.

Длительность 1-й стадии может составлять месяцы или годы. В проспективных исследованиях у детей из групп высокого риска развития сахарного диабета 1 типа пятилетний риск симптоматического заболевания составляет приблизительно 44%, а 10- и 15-летний 70% и 85% соответственно.

Стадия 2 — аутоиммунный процесс с дисгликемией, отсутствуют клинические проявления. На 2-й стадии к признакам  $\beta$ -клеточного аутоиммунного процесса, определяемого по наличию  $\geq 2$  положительных титров аутоантител, присоединяются

нарушения углеводного обмена. Продолжающееся повреждение  $\beta$ -клеток нарушает выработку инсулина и поддержание уровня глюкозы в пределах оптимального диапазона, что приводит к развитию дисгликемии (глюкоза плазмы натощак составляет 6,1–6,9 ммоль/л, в пероральном глюкозотолерантном тесте на 120 минуте 7,8–11,0 ммоль/л, на 30, 60 и 90 минутах  $\geq 11,1$  ммоль/л, HbA1c 5,7–6,4% или повышение HbA1c на  $>10\%$ ).

В зависимости от показателя глюкозы плазмы крови натощак предлагается эту стадию подразделять на 2a — ранняя, легкая дисгликемия (глюкоза плазмы натощак 5,6–6,4 ммоль/л) и 2b — поздняя, выраженная дисгликемия (глюкоза плазмы натощак 6,5–6,9 ммоль/л). Однако в клинической практике не всегда можно выявить последовательное развитие этих стадий. На 2-й стадии пятилетний риск развития клинического сахарного диабета 1 типа составляет примерно 75%, а риск на протяжении жизни приближается к 100%.

Стадия 3 — аутоиммунный процесс, гипергликемия, клинический сахарный диабет 1 типа. На 3-й стадии аутоантитела  $\geq 1$  типа к островковым клеткам определяются у большинства пациентов, но могут отсутствовать. Функция  $\beta$ -клеток снижается до такой степени, что уровень глюкозы в крови достигает диагностических значений по одному или нескольким критериям (глюкоза плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л, или в пероральном глюкозотолерантном тесте на 120 минуте или случайное определение гликемии  $\geq 11,1$  ммоль/л, или HbA1c  $\geq 6,5\%$ ). Появляется классическая клиническая картина заболевания, которая может включать полиурию, полидипсию, потерю массы тела и др. В зависимости от наличия симптомов и потребности в инсулине предлагается эту стадию подразделять на 3a — отсутствие симптомов диабета, инсулин может не потребоваться и 3b — клиническая симптоматика сахарного диабета, требуется инсулин.

Таким образом, лица с  $\geq 2$  положительными аутоантителами уже имеют диагноз сахарного диабета 1 типа на ранней стадии и их больше не следует относить к группе риска по развитию сахарного диабета. В Американской версии международной классификации болезней (МКБ-10) включены доклинические стадии сахарного диабета 1 типа, которые отсутствуют в версии МКБ-10, одобренной Минздравом России: E10.A0 — Сахарный диабет 1 типа, доклинический, неуточненный; E10.A1 — Сахарный диабет 1 типа, доклинический, 1 стадия; E10.A2 — Сахарный диабет 1 типа, доклинический, 2 стадия. Однако в настоящее время рассматривается вопрос по добавлению дополнительных кодов диагнозов в Международную классификацию болезней 10 пересмотра, действующую в Российской Федерации.

Стоит отметить, что во многих странах мира в рамках научных исследований реализуются между-

народные и национальные программы по изучению возможностей ранней диагностики и прогнозирования прогнозирования риска развития сахарного диабета 1 типа с самого раннего до пожилого возраста, а также патофизиологических механизмов развития диабета на доклинических стадиях. Программы проводятся с использованием различных моделей скрининга, основанных на генетическом скрининге или скрининге аутоантител, а также на комбинированном подходе, включающим тестирование на аутоантитела и генетические маркеры. В некоторых программах исследования проводятся у лиц с отягощенным семейным анамнезом (TrialNet, INNODIA, TRIADA), в других — в общей популяции населения (GPPAD, ASK DIPP, FRIDA и многие другие инициативы).

Вместе с тем, на сегодняшний день в клинической практике отсутствуют единые рекомендации и подходы по раннему выявлению (скринингу) сахарного диабета 1 типа в отношении целевой популяции, времени и частоты его проведения. Безусловно оптимальные программы скрининга для выявления людей с риском сахарного диабета 1 типа в значительной степени зависят от доступных ресурсов в конкретной стране и особенностей ее системы здравоохранения.

Принимая во внимание масштабность задач по ранней диагностике и лечению сахарного диабета 1 типа 17 декабря 2024 года в г. Москве, в Национальной Медицинской палате состоялось заседание экспертного совета, на котором ведущие специалисты в области эндокринологии, организации здравоохранения, представители лабораторной службы и эксперты по оценке медицинских технологий обсудили и выработали рекомендации для организации доступа к ранней диагностике и лечению сахарного диабета 1 типа [11]. Поддерживая резолюцию Экспертного совета, в настоящее время в различных регионах Российской Федерации проводятся скрининговые программы с разными источниками финансирования — исследования на наличие аутоантител у лиц с высоким риском развития сахарного диабета 1 типа: родственников первой степени родства пациентов с сахарным диабетом 1 типа (сibsы, родители, дети). Кроме того, разработан и внедрен четкий алгоритм маршрутизации пациентов с семейным анамнезом сахарного диабета 1 типа для прохождения скрининга на базе Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. академика И.И. Дедова Минздрава России. Участие в программе для пациентов, включенных в скрининг, доступно из всех регионов России на бесплатной основе.

Также в большинстве городов России на базе лабораторий Инвитро доступна «Бесплатная программа ранней диагностики доклинических стадий сахарного диабета 1 типа для детей», имеющих гражданство Российской Федерации, у которых ранее определялось наличие положительного анализа на 1 или более

антител, ассоциированных с развитием сахарного диабета 1 типа (IAA, IA-2, GADA, ICA, ZnT8). Пациентам предоставляется возможность повторного определения антител к IAA, IA-2, GADA, ICA и контроля уровня глюкозы плазмы натощак и HbA1c. В настоящее время по инициативе Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. академика И.И. Дедова Минздрава России решаются вопросы о повышении доступности диагностических исследований островковых аутоантител в рамках Программы государственных гарантий и целесообразности включения ранней диагностики сахарного диабета 1 типа в профилактические медицинские осмотры и диспансерное наблюдение.

Обозначенные перспективы скрининга сахарного диабета 1 типа согласуются с реализуемым в нашей стране федеральным проектом по борьбе с сахарным диабетом, ключевой целью которого является повышение продолжительности и качества жизни, которые во многом определяются особенностями дебюта сахарного диабета. Кроме того, проведенный в условиях Российского здравоохранения клинко-экономический анализ внедрения раннего скрининга на сахарный диабет 1 типа у детей продемонстрировал, что экономический эффект скрининга в течение 1 года составит 225,5 млн руб. или 57,6 тыс. руб. на 1 ребенка, успешного прошедшего скрининг [12].

Таким образом несмотря на то, что развитие сахарного диабета 1 типа предотвратить в полной мере в настоящее время не представляется возможным, однако можно обеспечить более мягкое начало заболевания и избежать манифестации в виде диабетического кетоацидоза. К сожалению, диабетический кетоацидоз регистрируется до 80% случаев при дебюте заболевания и является основной причиной смертности среди детей с сахарным диабетом 1 типа. В свою очередь ранняя доклиническая диагностика сахарного диабета 1 типа позволяет снизить риск развития диабетического кетоацидоза до 90%. Диабетический кетоацидоз в дебюте 3-й стадии сахарного диабета 1 типа может иметь долгосрочные последствия, включая нейрокогнитивный дефицит, повышенный риск рецидива диабетического кетоацидоза и риск гипогликемий, неудовлетворительный гликемический контроль, что повышает риск развития микрососудистых и макрососудистых осложнений, смертности и снижения продолжительности жизни. Дети с сахарным диабетом 1 типа, выявленным по данным скрининга, имеют более благоприятное начало и течение болезни в первые годы после диагностики заболевания. Выявление сахарного диабета 1 типа на доклинической стадии также позволяет психологически подготовить пациентов и родителей, обучить их основам контроля сахарного диабета и инсулинотерапии, что приводит к снижению психологической нагрузки и тревоги при развитии заболевания [13, 14].

Именно поэтому для лиц, у которых выявлены аутоантитела к островковым клеткам, скрининг должен сопровождаться программами мониторинга метаболических показателей и обучением, что в перспективе позволит улучшить качество оказания медицинской помощи на этапе клинических проявлений. В настоящее время предложены программы по ведению пациентов с 1-й и 2-й стадиями сахарного диабета 1 типа, включающие наблюдение врача-детского эндокринолога с оценкой динамики уровня аутоантител, степени нарушений углеводного обмена на основании исследования глюкозы плазмы натощак или случайного измерения уровня глюкозы, перорального глюкозотолерантного теста, HbA1c каждые 3–6–12 месяцев в зависимости от стадии, возраста и количества антител [6, 7, 9, 10]. Заболевание прогрессирует быстрее у детей более раннего возраста, при наличии более высокого уровня или большего количества аутоантител, что может потребовать индивидуальной программы наблюдения.

Важным аспектом раннего выявления сахарного диабета 1 типа является потенциальная возможность профилактики прогрессирования заболевания. Сейчас, после десятилетий сосредоточения внимания почти исключительно на разработке новых инсулинов и средств их доставки, мировое научное сообщество объединило свои усилия на изучении болезнью-модифицирующей терапии сахарного диабета 1 типа, которая направлена на сохранение остаточной массы  $\beta$ -клеток, предотвращение дальнейшей аутоиммунной агрессии и улучшение долгосрочного прогноза. К настоящему времени известно несколько иммунотерапевтических препаратов, показавших свою эффективность в отношении сохранения (замедления снижения) остаточной секреции С-пептида. Наибольший интерес в настоящее время представляют препараты моноклональных антител против иммунокомпетентных клеток, участвующих в патогенезе сахарного диабета 1 типа (анти-CD20, анти-CD3).

Одним из таких иммунотерапевтических препаратов является ритуксимаб (анти-CD20). Ритуксимаб — это химерные моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с антигенами CD20 на мембране В-лимфоцитов и инициируют их элиминацию, что способствует сохранению популяции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Опубликованные работы показали, что у пациентов с недавно начавшимся сахарным диабетом 1 типа, получивших один курс ритуксимаба, секреторная активность  $\beta$ -клеток была выше, а уровень гликированного гемоглобина HbA1c ниже, чем у пациентов, получавших только инсулинотерапию [15].

В настоящее время на базе Российской детской клинической больницы (филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) проводится клиническая апробация метода иммунотера-



пии ритуксимабом в сочетании с инсулинотерапией у подростков 12–17 лет с сахарным диабетом 1 типа, у которых с момента проявления болезни прошло не более четырех месяцев. Предлагаемый метод предусматривает многократное в/в введение ритуксимаба на протяжении нескольких месяцев. Ожидается, что предлагаемый метод иммунотерапии сахарного диабета 1 типа позволит на длительное время подавлять аутоиммунную деструкцию  $\beta$ -клеток и сохранять их способность к секреции инсулина, что в свою очередь позволит инициировать и продлевать ремиссию, уменьшать дозы инсулина и снижать риск осложнений.

Вместе с тем, учитывая, что клиническая стадия сахарного диабета 1 типа характеризуется значительным снижением функциональных резервов  $\beta$ -клеток, предпринимаются усилия, направленные на более раннюю терапию заболевания — на первой и второй стадиях сахарного диабета 1 типа с целью замедления прогрессирования диабета до клинической стадии (стадия 3). В ноябре 2022 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) одобрило теплизумаб (анти-CD3) для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет с высоким риском сахарного диабета 1 типа.

Теплизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, направленное против молекулы CD3 на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Механизм действия теплизумаба заключается в связывании с белковыми комплексами CD3 (молекула, участвующая в распознавании антигенов и активации Т-клеток) на поверхности Т-клеток и изменении иммунного поведения Т-клеток для снижения цитотоксичности. Теплизумаб показал эффективность однократного применения 14-дневным курсом в виде замедления прогрессирования сахарного диабета 1 типа со 2-й до 3-й

стадии в среднем на два года у 43% ближайших родственников больных сахарным диабетом 1 типа. Препарат активно используется в клинических исследованиях и терапии за рубежом. Следует отметить, что на текущий момент теплизумаб не зарегистрирован в России [16, 17].

В настоящее время причины и способы преодоления селективности ответа на иммунотерапевтическое вмешательство остаются предметом дальнейших исследований. Запланированы и проводятся новые клинические исследования, предусматривающие оценку профилактической эффективности последовательного лечения двумя классами иммуносупрессивных моноклональных антител (например, ритуксимаба в комбинации с абатацептом).

### Заключение

Замедление аутоиммунных процессов и задержка прогрессирования сахарного диабета 1 типа имеют большое клиническое значение, особенно для детей, у которых манифестный диагноз связан с прогнозом неблагоприятных исходов и бременем ежедневного контроля заболевания. Ранняя диагностика сахарного диабета 1 типа позволяет предотвратить острую манифестацию заболевания, снизить риск развития диабетического кетоацидоза, а также улучшить метаболические исходы при дебюте и в отдаленном периоде.

Разработка и внедрение программ скрининга доклинических стадий сахарного диабета 1 типа для выявления целевой группы пациентов, организация диспансерного наблюдения и в ближайшей перспективе раннее начало лечения препаратами, воздействующими на регуляцию иммунного ответа, требуют междисциплинарных усилий и прежде всего со стороны врачей первичного звена здравоохранения при поддержке законодательных и исполнительных органов власти на различных уровнях.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В., Шешко Е.Л., Александрова Г.А., Чумакова О.В., Крестовская Н.М. и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы. Проблемы эндокринологии. 2024; 70(5): 76–83. [Laptev D.N., Bezlepkin O.V., Sheshko E.L., Aleksandrova G.A., Chumakova O.V., Krestovskaya N.M. et al. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. Problemy endokrinologii. 2024; 70(5): 76–83. (in Russ)] DOI: 10.14341/probl13515
2. Rawshan A., Sattar N., Franzén S., Rawshani A., Hattersley A.T., Svensson A.-M., et al. Excess mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide study of 27,195 young adults with diabetes. Lancet. 2018; 392(10146): 477–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X
3. Luckett A.M., Weedon M.N., Hawkes G., Leslie R. D., Oram R.A., Grant S.F.A. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. Diabetologia. 2023; 66: 1589–1600. DOI: 10.1007/s00125-023-05955-y
4. Sims E.K., Besser R.E.J., Dayan C., Rasmussen C.G., Greenbaum C., Griffin K.J., et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. Diabetes. 2022; 71(4): 610–623. DOI: 10.2337/dbi20-0054
5. Akil A.A.S., Yassin E., Al-Maraghi A., Aliyev E., Al-Malki K., Fakhro K.A. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. Journal of Translational Medicine. 2021; 19(1): 137. DOI: 10.1186/s12967-021-02778-6
6. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Сахарный диабет 1 типа у детей», 2025. ID 287\_3 [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287_3) [Clinical guidelines of Ministry of Health of Russia «Diabetes mellitus type 1 in childhood», 2025 (in Russ)]. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287_3) \ Ссылка активна на 15.10.2025

7. Phillip M., Achenbach P., Addala A., Albanese-O'Neill A., Battelino T., Bell K.J., et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2024; 67: 1731–1759. DOI: 10.1007/s00125-024-06205-5
8. Jacobsen L.M., Bocchino L., Evans-Molina C., DiMeglio L., Goland R., Wilson D.M., et al. The risk of progression to type 1 diabetes is highly variable in individuals with multiple autoantibodies following screening. *Diabetologia*. 2020; 63(3): 588–596. DOI: 10.1007/s00125-019-05047-w
9. Haller M.J., Bell K.J., Besser R.E.J., Casteels K., Couper J.J., Craig M.E., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Hormone Research in Pediatrics*. 2024; 11: 1–17. DOI: 10.1159/000543035
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(1): 20–42. DOI: 10.2337/dc24-S002
11. Ранняя диагностика и лечение сахарного диабета 1-го типа. Вопросы клинической целесообразности, организации и доступности медицинской помощи. Резолюция по итогам экспертного совета 17 декабря 2024 года, г. Москва. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2025; 47(2): 10–17. [Early diagnosis and treatment of type 1 diabetes mellitus. Issues of clinical feasibility, organization, and accessibility of medical care. Resolution on the results of the Expert Council held on December 17, 2024, Moscow. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2025; 47(2): 10–17. (in Russ.)] DOI: 10.17116/medtech20254702110
12. Недогода С.В., Галстян Г.Р., Лантев Д.Н., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О. и др. Клинико-экономический анализ скрининга на выявление сахарного диабета 1-го типа у детей в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2024; 46(3): 104–114. [Nedogoda S.V., Galstyan G.R., Laptev D.N., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., et al. Clinical and economic analysis of diabetes type 1 screening in children in the Russian Federation. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2024; 46(3): 104–114. (in Russ.)] DOI: 10.17116/medtech202446031104
13. Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W., Dayan C.M., Randal T., Barrett T. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Archives Disease Childhood*. 2022; 107(9): 790–795. DOI: 10.1136/archdischild-2021-321864
14. Insel R.A., Dunne J.L., Atkinson M.A., Chiang J.L., Dabelea D., Gottlieb P.A., et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38(10): 1964–1974. DOI: 10.2337/dc15-1419
15. Чудаков Д.М., Петрайкина Е.Е., Демина Е.С., Лукьянов С.А., Тимофеев А.В. Возможности применения анти-CD20 иммунотерапии для лечения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков (аналитический обзор). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (2): 100–116. [Chudakov D.M., Petraykina E.E., Demina E.S., Lukyanov S.A., Timofeev A.V. Perspectives on the use of anti-CD20 immunotherapy in the treatment of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents (analytical review). *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2023; 102 (2): 100–116. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-100-116
16. Herold K.C., Bundy B.N., Long S.A., Bluestone J.A., DiMeglio L.A., Dufort M.J., et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(7): 603–613. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226
17. Лантев Д.Н., Дедов И.И. На пути к профилактике сахарного диабета 1 типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса. Сахарный диабет. 2022; 25(6): 576–579. [Laptev D.N., Dedov I.I. Towards prevention of type 1 diabetes: FDA approved first drug with potential to delay clinical stage of disease. *Sakharnyj diabet*. 2022; 25(6): 576–579. (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM12988

Поступила: 10.11.25

Received on: 2025.11.10

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Аntenатальная диагностика и применение методов фетальной хирургии обструктивных уропатий

С.П. Яцык<sup>1</sup>, Ю.М. Ахмедов<sup>2</sup>, И.Ю. Ахмедов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Самаркандский Государственный медицинский университет, 140100, Самарканд, Узбекистан

## Antenatal diagnosis and application of fetal surgery methods for obstructive uropathies

S.P. Yatsyk<sup>1</sup>, Yu.M. Akhmedov<sup>2</sup>, I.Yu. Akhmedov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Samarkand State Medical University, 140100, Samarkand, Uzbekistan

Обструктивные уропатии представляют собой группу заболеваний, характеризующихся нарушением нормального оттока мочи через мочевыводящие пути, что может вызвать серьезные патологии у новорожденных и младенцев. Применение малоинвазивных и широко распространенных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование, имеет важное значение для установления правильного диагноза и выбора оптимальной тактики ведения беременности. Целью обзора является проведение комплексного анализа возможностей пренатальной диагностики, критериев прогноза и современных методов внутриутробного лечения обструктивных уропатий для улучшения перинатальных исходов. Проведен систематический обзор данных ультразвукового и магнитно-резонансного исследований плода, оценка эффективности классификационных систем (SFU, UTD), а также анализ результатов внутриутробных вмешательств (везико-амниальное шунтирование, фетальная цистоскопия, нефроамниальное шунтирование).

Аntenатальный гидронефроз встречается с частотой 1:750–1:1500, при этом 50–70% случаев носят транзиторный характер. Ключевые прогностические критерии: диаметр лоханки  $\geq 15$  мм, двустороннее поражение, маловодие, гиперэхогенность паренхимы, наличие кистозных изменений. Современные методы пренатальной диагностики позволяют своевременно выявлять критические формы обструктивных уропатий. Пренатальное ультразвуковое исследование демонстрирует чувствительность 78–91%, однако в сложных случаях требуется дополнительное проведение магнитно-резонансной томографии (чувствительность до 92%). Внутриутробные вмешательства (шунтирование, цистоскопия) повышают перинатальную выживаемость на 20–30%, но их влияние на долгосрочную функцию почек остается предметом дискуссий. Мультидисциплинарный подход, включающий динамическое наблюдение, консультации специалистов и антенатальные вмешательства, способен значительно улучшить перинатальные исходы. Однако для оптимизации тактики ведения необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку отдаленных результатов внутриутробного лечения и разработку новых малоинвазивных технологий.

**Ключевые слова:** уропатии, почки, пренатальная диагностика, фетальная хирургия, гестация.

**Для цитирования:** Яцык С.П., Ахмедов Ю.М., Ахмедов И.Ю. Антенатальная диагностика и применение методов фетальной хирургии обструктивных уропатий. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 11–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-11-20

Obstructive uropathies are a group of diseases characterized by an impairment of the normal outflow of urine through the urinary tract, which can cause serious pathologies in newborns and infants. The use of minimally invasive and widely available diagnostic methods, such as ultrasound, is essential for establishing a correct diagnosis and choosing the optimal management strategy for pregnancy. The aim of this review is to conduct a comprehensive analysis of the possibilities of prenatal diagnosis, prognostic criteria, and modern methods of intrauterine treatment of obstructive uropathies to improve perinatal outcomes. A systematic review of fetal ultrasound and magnetic resonance imaging data was conducted, an assessment of the effectiveness of classification systems (SFU, UTD), and an analysis of the results of intrauterine interventions (vesico-amniotic shunting, fetal cystoscopy, nephro-amniotic shunting). Antenatal hydronephrosis occurs with a frequency of 1:750–1:1500, with 50–70% of cases being transient. Key prognostic criteria include: pelvic diameter  $\geq 15$  mm, bilateral involvement, oligohydramnios, hyperechogenicity of the parenchyma, and the presence of cystic changes. Modern methods of prenatal diagnosis allow for the timely detection of critical forms of obstructive uropathies. Prenatal ultrasound demonstrates a sensitivity of 78–91%; however, in complex cases, it needs to be supplemented with magnetic resonance imaging (sensitivity up to 92%). Intrauterine interventions (shunting, cystoscopy) increase perinatal survival by 20–30%, but their impact on long-term renal function remains a subject of debate. A multidisciplinary approach, including dynamic monitoring, specialist consultations, and antenatal interventions, can significantly improve perinatal outcomes. However, further research aimed at evaluating the long-term results of intrauterine treatment and developing new minimally invasive technologies is necessary to optimize management strategies.

**Key words:** uropathies, kidneys, prenatal diagnosis, fetal surgery, gestation.

**For citation:** Yatsyk S.P., Akhmedov Yu.M., Akhmedov I.Yu. Antenatal diagnosis and application of fetal surgery methods for obstructive uropathies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 11–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-11-20

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Яцык Сергей Павлович — член-корр. РАН, д.м.н., проф. кафедры детской хирургии С.Я. Долецкого Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; ORCID: 0000-0002-8876-6232.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Ахмедов Юсуфжон Махмудович — д.м.н., зав. кафедрой детской хирур-

гии № 2 Самаркандского государственного медицинского университета; ORCID 0000-0001-6893-3737.

Ахмедов Исламжон Юсуфжонович — д.м.н., ассистент кафедры детской хирургии № 2 Самаркандского государственного медицинского университета; ORCID 0000-0001-5943-8208.

E-mail: isiksambo7070@gmail.com

Узбекистан, 140100, г. Самарканд, ул. Амира Темура, д. 18

В последние десятилетия использование ультразвуковой сонографии увеличило частоту обнаружения антенатальной патологии почек. Патология мочевыделительной системы встречается с частотой около 1:250 — 1:1000 беременностей. В то же время аномалии мочевыделительной системы встречаются в 38–80% [1]. Антенатальный гидронефроз чаще является пограничным состоянием, однако в одной трети случаев гидронефроз клинически значим. Дифференциальная диагностика аномалий развития почек доступна в настоящее время у плодов благодаря ультразвуковому исследованию [1–3].

Обструкция может развиваться на любом этапе формирования мочевыводящих путей и затронуть любой их отдел. Она бывает как полной, так и частичной, а проявляться может как в ранние, так и в поздние сроки беременности. Процесс обструкции может быть односторонним и двусторонним. По локализации выделяют обструкцию верхнего отдела, а также нижнего, к которому относят атрезию уретры и клапан задней уретры.

В данном систематическом обзоре представлен комплексный анализ современных подходов к ведению плодов с обструктивными уropатиями. В работе уделяется внимание диагностическим критериям, возможностям антенатального прогноза и оценке эффективности методов внутриутробной хирургии для улучшения перинатальных результатов.

Гидронефроз является одной из наиболее встречающихся обструктивных uropатий, диагностируется в три раза чаще у плодов мужского пола. Как известно, в большинстве случаев гидронефроз имеет спорадический характер и затрагивает одну почку. При вовлечении в процесс обеих почек прогноз может быть неблагоприятным. Типичными сонографическими признаками гидронефроза являются расширение чашечно-лоханочной системы, при этом размер и внешний вид фетального мочевого пузыря обычно нормальный без каких-либо видимых признаков изменений. Разработано несколько систем градации, которые включены в обязательный протокол ультразвукового исследования во многих развитых странах для определения тяжести антенатального гидронефроза и предоставляют информацию о прогнозировании постнатального почечного прогноза. Если обнаружено расширение мочевыводящих путей плода, то следует в обязательном порядке оценить тяжесть гидронефроза, экзогенность почек, имеется ли расширения мочеточника, объем и опорожнение мочевого пузыря, объем амниотической жидкости, наличие сопутствующих пороков развития. В частности, следует обратить внимание на ультразвуковые признаки дисплазии почек, такие как повышенная экзогенность паренхимы почек, истончение коркового вещества почек, наличие корковых кист и сопутствующее маловодие.

Исследование мочевыделительной системы при ультразвуковом сканировании плода в первую очередь включает визуализацию почек и мочевого пузыря [1–5]. Почки плода можно обнаружить методом трансвагинальной ультрасонографии после 11–12 недель при которой они визуализируются в брюшной полости с обеих сторон от позвоночника на аксиальной, продольной и коронарной плоскостях. Почки выглядят как две круглые паравертебральные структуры на аксиальных проекциях, а почечная лоханка ориентирована по направлению к средней линии. В норме почка имеет форму фасоли на продольной и коронарной плоскостях. На коронарной плоскости есть возможность отобразить обе почки в одном и том же сечении и сравнить их друг с другом. Размер оценивается путем измерения длины одной почки и сопоставлением ее с нормальными диаграммами. В норме почки одинаковой экзогенности с печенью и селезенкой. При их высокой экзогенности относительно селезенки или печени подразумевается гиперэкзогенность почек. У плодов старше 18 недель корковое и мозговое вещество почек можно дифференцировать, и отличия становятся значительно более заметными ближе к третьему триместру. Корковое вещество почек имеет незначительную экзогенность на периферии мозгового вещества.

После оценки расположения и паренхиматозных особенностей обеих почек следует провести оценку расширения (пиелоектазии) почечной лоханки. С начала второго триместра почечная лоханка становится обнаруживаемой, и почки, как правило, теряют свой прежний гиперэкзогенный вид. При ультразвуковом исследовании лоханка почки определяется как участок с пониженной экзогенностью, расположенный в ее внутренней части. Пиелоектазия или гидронефроз оцениваются в сечениях поперечных плоскостей брюшной полости плода путем измерения переднезаднего диаметра почечной лоханки, где это возможно, спина плода перпендикулярна датчику. Расширение почечной лоханки может различаться в зависимости от недели беременности, гидратации матери или растяжения мочевого пузыря [4, 5].

Мочевой пузырь определяется в тазу плода уже после 10-й недели беременности, но с 12-й недели развития он должен визуализироваться как звучная кистозная структура между двумя пупочными сосудами [5–8]. Измерение толщины стенки мочевого пузыря максимально доступно рядом с пупочными артериями в аксиальной плоскости тазовой области. Вне зависимости от недели внутриутробного развития в пренатальном периоде толщина стенки мочевого пузыря не превосходит 2 мм. Мочевой пузырь плода в норме опорожняется и наполняется каждые 20–30 минут во втором и третьем триместре. Субъективный анализ дает результативные данные несмотря на возможность оценки размера номограммами.



Мочеточники и уретру часто не удается обнаружить в пренатальном периоде, только при расширении, если имеется обструкция выходного отверстия мочевого пузыря, мегауретере или при наличии высокой степени пузырно-мочеточникового рефлюкса, мочеточники визуализируются.

Основной источник амниотической жидкости после 14–16 недель беременности — это моча плода. Для нормального функционирования почек и правильного развития легких плода необходим нормальный объем амниотической жидкости. Поэтому оценка мочевыделительной системы должна также включать оценку объема амниотической жидкости.

Таким образом, при диагностике антенатального гидронефроза необходимо провести ультразвуковое исследование следующих параметров в определенном порядке:

- тяжесть и прогрессирование гидронефроза. Вероятность сопутствующих врожденных аномалий мочевыделительной системы возрастает пропорционально прогрессированию патологии. Необходимо оценить наличие расширения чашечек и вовлечение центральных или периферических чашечек. Повторные ультразвуковые исследования во втором и третьем триместрах необходимы для постановки неонатального прогноза. Необходимость оперативного лечения в неонатальном периоде значимо при наличии тяжелой пиелозктазии;

- латеральность. Если поражение органа двустороннее, вероятность возникновения дополнительных осложнений и нарушения почечной функции значительно повышается;

- паренхиматозный вид — экзогенная почечная кора является индикатором аномального изменения почечной паренхимы. Истончение паренхимы или кортикальной кисты может являться следствием нарушения функции почек. Приведенные аномалии чаще являются результатом гидронефроза и остальных обструкций нижних мочевыводящих путей, таких как задний уретральный клапан или пузырно-мочеточниковый рефлюкс;

- наличие уриномы/мочеиспускательного асцита. Уринома — это инкапсулированная паранефральная псевдокиста, ограниченная фасцией Героты. Она часто развивается вторично по отношению к обструктивным патологиям. Хотя это довольно редкая патология, она может сочетаться с диспластической нефункционирующей почкой на пораженной стороне в 80% случаев. При обструкции нижних мочевыводящих путей вследствие спонтанного разрыва почки или мочевого пузыря может возникнуть мочеиспускательный асцит;

- исключить расширение мочеточника. Часто расширение является следствием обструкций дистально от мочеточниково-лоханочного сегмента, например инфравезикальные обструкции или пузырно-мочеточниковый рефлюкс;

- оценить характеристики мочевого пузыря и уретероцеле. В норме при гидронефрозе мочевого пузыря имеет стандартные размеры, форму и толщину стенок. Однако, если наблюдается утолщение и трабекулярность стенок, это может указывать на обструкцию, расположенную ниже шейки мочевого пузыря. Уретероцеле представляет собой кистозное расширение мочеточника внутри мочевого пузыря, которое чаще всего встречается при удвоении собирательной системы и связано с растяжением мочеточников;

- оценить объем амниотической жидкости. Маловодие развивается при снижении диуреза, что может быть следствием обструкции мочевыводящих путей или ухудшения функции почек, приводящего к недостаточной выработке мочи. Это состояние рассматривается как предиктор неблагоприятного прогноза, поскольку обычно свидетельствует о тяжелом поражении обеих почек.

При выявлении врожденных аномалий развития, таких как задние уретральные клапаны, другие инфравезикальные обструкции или пузырно-мочеточниковый рефлюкс, будущие родители принимают решение о продолжении беременности после консультации на пренатальном консилиуме. Во время обсуждения их информируют о возможных осложнениях у плода или новорожденного, а также о доступных методах внутриутробного и послеродового лечения [6–8]. В случаях выраженного двустороннего поражения почек, вызванного обструктивными уропатиями, тяжесть патологии может потребовать медицинского прерывания беременности. Если в ходе пренатальной диагностики выявляются фатальные аномалии мочевыделительной системы, врачи принимают соответствующее решение о прерывании беременности.

Фатальные пороки развития представляют собой состояния, несовместимые с жизнью, приводящие к внутриутробной гибели плода или ранней неонатальной смерти [9–10]. В большинстве случаев такие уропатии сопровождаются мегаистисом, который характеризуется нарушением мочеиспускания у плода (снижение диуреза, отсутствие мочеобразования, маловодие). Специфическими ультразвуковыми признаками тяжелых аномалий мочевыделительной системы являются синдром мегаистис-мегауретер-микроколон, синдром «сливового живота», задние уретральные клапаны в сочетании с двусторонним обструктивным или рефлюксирующим уретерогидронефрозом. Отсутствие визуализации мочевого пузыря, выраженное маловодие и двустороннее поражение почек являются ультразвуковыми показателями фатальных пороков.

При таких аномалиях как детский тип поликистоза почек, агенезия почек, двусторонние почечные аномалии обструктивного характера и инфравезикальная обструкция рекомендуется прерывание беременности. Существуют абсолютно противополож-

ные взгляды по отношению к ведению беременности в таких ситуациях: от эвтаназии новорожденных в Нидерландах до абсолютного запрета прерывания беременности в восточных странах [9–12]. При отказе от прерывания беременности по ряду причин со стороны родителей нужно немедленно рассмотреть методы внутриутробного лечения порока для снижения риска перинатальных осложнений. Но также и встречаются патологии, такие как односторонний гидронефроз, которые довольно успешно поддаются лечению.

Этиология обструкции лоханочно-мочеточникового соединения неясна, собственно обструкция обусловлена наличием адинамического узкого сегмента [13, 14]. Гидронефроз плода обычно выявляется с помощью ультразвукового исследования во втором триместре и диагностируется в случае диаметра почечной лоханки более  $\geq 4$  мм. По мере роста плода определение пороговых значений для расширения почечной лоханки увеличивается в пренатальном периоде. Измерение  $\leq 3$  мм считается нормальным на всех этапах гестации [15].

Легкая пиелюктазия может носить временный характер и лишь в редких случаях ассоциируется с почечными или хромосомными аномалиями. Однако при более выраженной дилатации возрастает вероятность врожденных пороков развития почек и мочевыводящих путей. Согласно данным M. Malaki и соавторов легкая и умеренная пиелюктазия ( $< 10$ – $15$  мм) разрешается самостоятельно в 50–80% случаев [16]. Пренатальная классификация пиелюктазии у плода оценивается по переднезаднему размеру лоханки (APPD, Antero-Posterior Pelvic Diameter) и сопутствующим изменениям и подразделяется на 3 типа. Первый тип — это физиологическая, или пограничная, пиелюктазия при диаметре 4–7 мм во II триместре и  $\leq 10$  мм в III триместре, в большинстве случаев исчезает самостоятельно после рождения. Второй тип — легкая пиелюктазия при переднезаднем размере лоханки 7–9 мм во II триместре и 10–12 мм в III триместре. Третий тип — тяжелая пиелюктазия, при которой переднезадний размер лоханки составляет 7–9 мм  $> 15$  мм [16].

Определение пороговых значений для каждого триместра играет важную роль в оценке частоты, тактики наблюдения и лечения лоханочно-эктазии как до рождения, так и после него. При легкой пренатально выявленной пиелюктазии только небольшая часть новорожденных сталкивается с серьезными осложнениями. В постнатальном периоде почечная патология подтверждается в 12–14% случаев легкой, в 45% случаев умеренной и в 90% случаев тяжелой пиелюктазии, диагностированной во втором и третьем триместрах беременности [17]. Наличие расширения чашечек и определение паренхиматозной эктогенности важно для прогнозирования клинически значимых случаев гидронефроза. Когда расширение

чашечек (каликоэктазия) сопровождается расширением почечной лоханки, местоположение также следует определять как центральное или периферическое.

Прогноз зависит от точного выявления причин и выраженности обструкции мочевыводящих путей у плода, что позволяет выбрать оптимальную тактику ведения беременности, включая своевременное решение о ее прерывании. Однако при выявлении пороков развития других органов и систем прогнозирование состояния ребенка после родов может быть осложнено [17, 18].

Для планирования послеродового наблюдения было предложено несколько систем классификации дилатации мочевыводящих путей, основанных на результатах ультразвукового исследования: SFU (Society for Fetal Urology, Общество фетальной урологии), ONEN (Общенациональная нефрологическая экспертная сеть), RAD (Radiological Association Degree), UTD (Urinary Tract Dilation classification). Наиболее часто используемой классификацией является система классификации гидронефроза Общества фетальной урологии — SFU [19, 20]. Система SFU имеет пять степеней (0–4). В этой системе классификации субъективно определяется интра- и экстраренальная дилатация почечной лоханки, оценивается дилатация центральных и периферических чашечек, а также субъективно описывается толщина паренхимы.

Пренатальная диагностика обструктивных уropатий методом ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии дает возможность не только установить диагноз, но и позволяет проводить динамическое наблюдение за состоянием органов мочевого выделения плода и осуществлять навигацию при внутриутробных хирургических вмешательствах, которые предотвращают дальнейшее прогрессирование почечной недостаточности. Ультразвуковое исследование принято в качестве наиболее информативного метода для выявления врожденных патологий мочевыделительной системы плода, чувствительность метода составляет 78–91%. Но существует проблема ложноположительных результатов при данном виде исследования, число которых может достигать 22% [21].

Основной причиной гидронефроза является обструкция на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента. Некоторые обструктивные изменения могут развиваться очень рано в фетальной жизни и могут вызвать кистозно-диспластическую патологию в почке плода. Гидронефроз является одной из наиболее распространенных причин обструктивных уropатий, другие причины включают пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкцию уретро-везикального соединения, задний уретральный клапан и другие редкие патологии [22]. Все эти патологии вызваны обструкциями на различных

уровнях и отличаются ультразвуковыми признаками. Корректная пренатальная диагностика дает возможность для последующего наблюдения и подготовки к послеродовому периоду пациента. Типичным признаком гидронефроза при пренатальном ультразвуковом исследовании является расширение почечной лоханки с каликозектазией или без нее, в то время как мочеточник не расширен, а толщина стенки и размеры мочевого пузыря не изменяются. По мере прогрессирования пиелозектазии/каликозектазии толщина паренхимы уменьшается, а эхогенность увеличивается на пораженной почке.

Большинство аномалий мочевыделительной системы можно диагностировать с помощью пренатального ультразвукового исследования. Однако при ожирении матери, поздней неделе беременности или наличии маловодия визуализация структур может быть затруднена. Магнитно-резонансная томография плода является важным дополнением к ультразвуковому исследованию при оценке мочеполовой системы. Несмотря на то, что ультразвуковое исследование является основным методом исследования, к магнитно-резонансной томографии прибегают при более тяжелых случаях или при наличии технических неполадок, таких как плохое акустическое окно. Магнитно-резонансная томография плода может быть рекомендована при выявленной пиелозектазии для уточнения диагноза и оценки состояния мочевыделительной системы в следующих случаях [24]:

- выраженная или прогрессирующая пиелозектазия (расширение лоханки  $\geq 10$  мм во II триместре или  $\geq 12$  мм в III триместре);
- подозрение на обструкцию мочевыводящих путей (например, при гидронефрозе, уретерогидронефрозе, мегацитисте);
- двустороннее поражение почек (для оценки степени повреждения паренхимы и прогнозирования функции почек после рождения);
- сочетанные аномалии (при подозрении на синдромы, затрагивающие другие органы, или при выявлении дополнительных пороков развития);
- олигогидрамнион (маловодие, которое может указывать на тяжелую обструкцию и гипоплазию легких);
- сомнительные или неоднозначные данные ультразвукового исследования, когда требуется уточнение анатомии мочевого тракта и окружающих структур.

Также магнитно-резонансная томография позволяет детально оценить такие показатели как степень расширения чашечно-лоханочной системы, состояние почечной паренхимы (истончение, дисплазия), наличие обструкции (уровень и возможные причины), сопутствующие аномалии (например, позвоночника или других систем). Более того, пренатальная магнитно-резонансная томография также необходима при дифференциальной диагностике

мегауретера от гидронефроза, особенно в положениях, когда таз плода затрудняет визуализацию расширенного мочеточника. [23, 24].

Визуализация в последовательностях магнитно-резонансных томограмм с взвешиванием T1-T2 является скорее руководством для оценки функционального состояния почек плода. А.М. Kajbafzadeh с соавт. сообщили, что чувствительность пренатальной магнитно-резонансной томографии при дифференциальной диагностике аномалий мочевыделительной системы составила 92% в их исследовании [2]. В частности, магнитно-резонансная томография информативна, когда тип расширения чашечек трудно различить в случаях пренатального гидронефроза.

Для возможности оценки кровоснабжения паренхимы почек плода применяется режим доплеровского сканирования. Истончение паренхимы может быть вызвано обструкцией мочевыводящих путей. В данном случае кровоток в паренхиме обеднен, а сосудистый рисунок выражен слабо и поэтому не доходит до почечной капсулы. Могут визуализироваться лишь расширенные элементы собирательной системы, смещающие сегментарные и междольевые ветви кровеносных сосудов почки.

Дородовое наблюдение за пациентами с патологией почек зависит от срока беременности, прогрессирования обструкции, наличия расширения в чашечковой системе и состояния почечной паренхимы, также важную роль занимает наличие одностороннего или двустороннего поражения и других сопутствующих пороков. При выявлении двусторонней обструкции, аномалий развития в других органах, аномалий другой почки или маловодия прогноз неблагоприятный.

L. Jiang с соавт. выявили спонтанную частоту регрессии (61%) и частоту сохранения (23%) в случаях, когда был диагностирован антенатальный двусторонний гидронефроз [26]. Постнатальные хирургические вмешательства выполнялись в 15% случаев, когда диаметр почечной лоханки был  $\geq 15$  мм. При диаметре чашечек  $\geq 10$  мм число случаев спонтанного разрешения составило 37%, а потребность в хирургическом вмешательстве — около 33%. Однако в случаях, когда расширение чашечек было  $< 5$  мм, а диаметр лоханки был  $< 10$  мм, сообщалось о 90–100% регрессии, и фактически не было необходимости в хирургическом вмешательстве (0–3,7%). Это исследование показало, что диаметр лоханки играет основную роль наряду с расширением чашечек в определении процесса последующего наблюдения и необходимости вмешательства [25].

Плодам с диагностированным гидронефрозом требуется регулярный ультразвуковой мониторинг для динамической оценки состояния мочевыводящих путей, рекомендуемый интервал — 4–6 недель [26, 27]. Спонтанное разрешение гидронефроза часто связано с небольшим расширением диаметра почечной

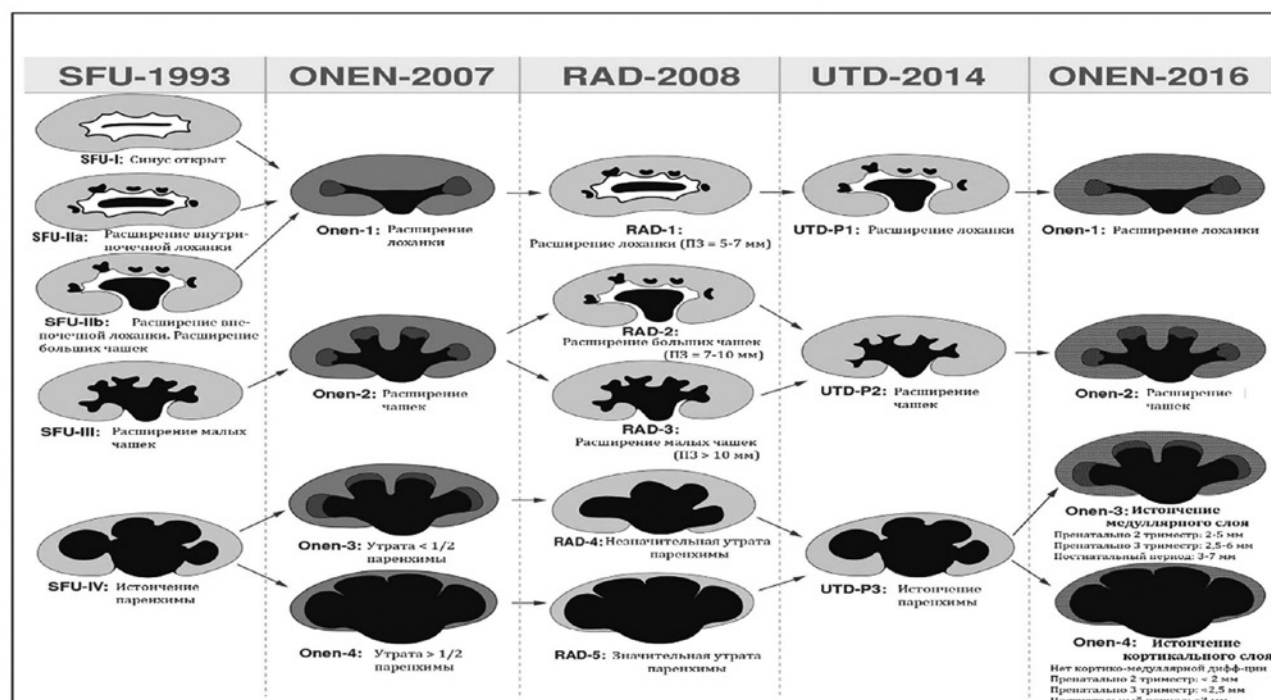


Рисунок 1. Классификации, используемые для определения степени расширения чашечно-лоханочной системы [20]  
Figure 1. Classifications used to assess the severity of calyceal-pelvic system dilatation [20]

лоханки. При расширении диаметра лоханки в пределах от 4 до 8 мм регресс происходит в 80% случаев, тогда как при расширении на более, чем 9 мм, регресс происходит менее, чем в 15% случаев во втором триместре. Группа низкого риска включает пациентов с нормальной экзогенностью почек, нормальной кортико-медуллярной дифференцировкой, отсутствием периферического расширения чашечек, поэтому может быть целесообразно повторно обследовать плод из группы низкого риска всего дважды и второй раз в третьем триместре. Неблагоприятные прогностические факторы: тяжелая дилатация почечной лоханки ( $\geq 7$  мм до 28 недели или  $\geq 10$  мм после), повышенная экзогенность почки, истончение паренхимы, периферическая дилатация чашечки, наличие маловодия, аномалия в контралатеральной почке и наличие двустороннего поражения почек. Большинство авторов рекомендуют пренатальное ультразвуковое исследование в группе с высоким риском с интервалом в две недели.

Необходимо привлекать детских хирургов к определению тактики ведения в пренатальном периоде. Положительный послеродовой исход во многом зависит от многопрофильного подхода при ведении таких случаев.

Несколько исследований показали, что время или тип родов не влияют на постнатальное течение в случаях с почечной патологией. R.H. Benjamin с соавт. исследовали влияние гестационного возраста на урологические исходы для плодов с гидронефрозом и пришли к выводу, что поздние преждевременные или ранние срочные роды приводят

к худшим краткосрочным постнатальным почечным исходам [14]. В то же время, при двусторонних патологиях, приводящих к снижению почечной функции в третьем триместре, иногда предлагают более раннее родоразрешение, но его эффективность сомнительна.

В настоящее время, при наличии большого количества методов пренатального лечения обструктивных поражений мочевыделительной системы, есть шанс улучшить перинатальные исходы при тяжелых односторонних и двусторонних патологиях. Обструктивные уropатии ассоциируются с увеличением риска перинатальной и младенческой смертности, а также высокой заболеваемостью, что требует либо тщательного мониторинга, либо проведения родовых вмешательств для предупреждения осложнений мочевыделительной системы у новорожденных. После диагностики с применением неинвазивных методов и оценки почечной функции следует определить целесообразность дальнейшего наблюдения или необходимости внутриутробного исправления патологии. Сегодня доступны различные методы внутриутробной коррекции обструктивных нарушений в мочевыделительной системе, способствующие формированию нормального оттока мочи в амниотическую полость, к ним относятся везико-амниальное шунтирование, внутриутробная цистоскопия у плода и малоинвазивное нефроамниальное шунтирование.

Везико-амниальное шунтирование наиболее часто применяется при клапанах задней уретры. Впервые о данном методе оперативного вмешательства было упомянуто M.S. Golbus и его коллегами в 1982 году, когда они внедрили шунт в мочевой пузырь плода



мужского пола [3]. Однако операция на этапе внутриутробного развития при обструкции выхода мочевого пузыря у плодов мужского пола увеличивает вероятность выживания после рождения, но не улучшает функцию почек в долгосрочной перспективе и не препятствует прогрессированию терминальной почечной недостаточности. Операция представляет собой размещение двойного катетера с заостренным концом (шунты Родека/Ракетта или Харрисона) под ультразвуковым контролем и местной анестезией, с дистальным концом в плодном пузыре и проксимальным концом в амниотической полости, чтобы обеспечить дренаж плодной мочи. В случаях тяжелого маловодия перед введением шунта часто рекомендуется инфузия амниотической жидкости, чтобы обеспечить пространство для введения [28–30]. Исследования показывают, что перинатальная выживаемость плодов после выполнения везико-амниального шунтирования выше, чем при применении консервативной тактики. В 2017 году A.A. Nassr вместе с коллегами опубликовали новый систематический обзор и мета-анализ эффективности везико-амниального шунтирования [31]. Основными критериями оценки были показатели перинатальной и послеродовой выживаемости, а вторичным результатом стало исследование влияния процедуры на функцию почек после рождения и его сравнение с результатами выжидательной тактики. По первичным критериям оценки (перинатальной и послеродовой выживаемости) исследование продемонстрировало четкое и статистически значимое преимущество шунтирования по сравнению с выжидательной тактикой. Процедура достоверно повышала

общие шансы ребенка на выживание. Более того, была доказана повышенная выживаемость без необходимости заместительной почечной терапии, такой как диализ. Это означает, что дети не только рождались живыми, но и их состояние позволяло избежать немедленного начала диализа в неонатальном периоде. Однако оценка вторичного результата — сохранности функции почек после рождения — показала иной результат. Исследование не выявило статистически значимого улучшения функции почек у детей после шунтирования по сравнению с теми, кто находился под наблюдением.

Внутриутробная цистоскопия у плода представляет собой инновационный подход к лечению инфравезикальной обструкции. Она используется для диагностики и лечения обструктивных уropатий. В отличие от везико-амниотического шунтирования, цистоскопия выделяется рядом таких преимуществ постановка точного пренатального диагноза, визуализирование уретры плода и проведение лечения. Эта процедура сочетает в себе элементы диагностики и лечения, позволяя не только визуализировать анатомические структуры мочевой системы плода, но и в ряде случаев устранять причину обструкции. Такое вмешательство может привести к восстановлению нормального развития мочевого пузыря, так как сохраняется его естественный цикл наполнения и опорожнения.

Перед проведением вмешательства осуществляется комплексное обследование, включающее детальное ультразвуковое исследование плода с оценкой размеров мочевого пузыря, степени расширения мочеточников и чашечно-лоханочной системы

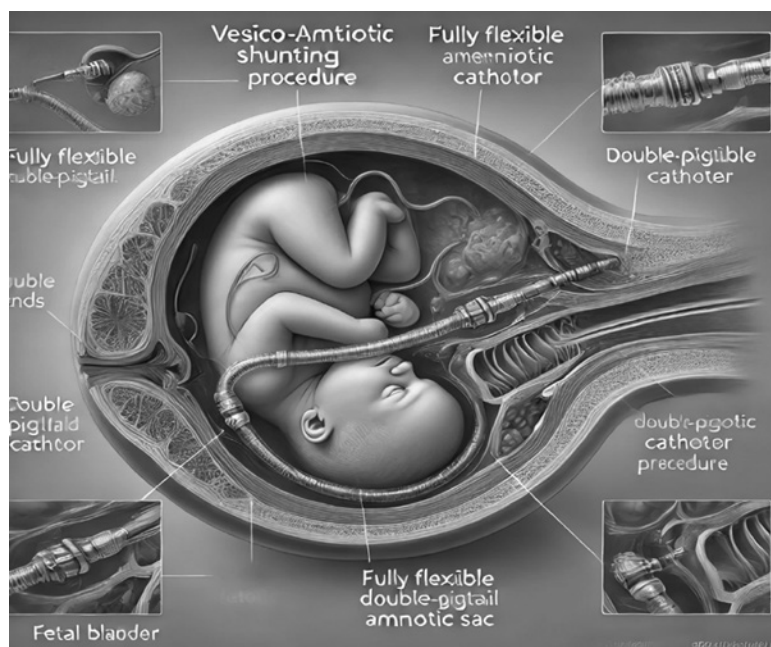


Рисунок 2. Схематическое изображение везико-амниотического шунтирования [сгенерировано искусственным интеллектом по запросу автора]

Figure 2. Schematic representation of vesicoamniotic shunting [Generated by artificial intelligence at the author's request]

почек, а также объема околоплодных вод. В обязательном порядке выполняется фетальная эхокардиография для исключения сопутствующих пороков развития сердца и медико-генетическое консультирование с кариотипированием при наличии показаний. Современные подходы предполагают проведение магнитно-резонансной томографии плода, которая предоставляет дополнительную информацию о состоянии паренхимы почек и топографии мочевыводящих путей. На основании полученных данных мультидисциплинарный консилиум, включающий фетального хирурга, акушера-гинеколога, детского уролога и неонатолога, принимает решение о целесообразности вмешательства.

Вмешательство выполняется в условиях операционной под комбинированным ультразвуковым и эндоскопическим контролем. После обработки операционного поля и проведения местной анестезии осуществляется пункция полости матки через переднюю брюшную стенку матери специальным троакаром диаметром 1,2–2,0 мм. Под постоянным ультразвуковым контролем хирург проводит фетоскоп к мочевому пузырю плода. Для улучшения визуализации полость мочевого пузыря заполняется стерильным физиологическим раствором. Используя миниатюрную оптическую систему, хирург последовательно осматривает устья мочеточников, шейку мочевого пузыря и проксимальный отдел уретры. При выявлении задних уретральных клапанов, которые являются наиболее частой причиной обструкции у мальчиков, выполняется их лазерная абляция с использованием диодного или гольмиевого лазера. В случаях, когда восстановление проходимости уретры невозможно, рассматривается вариант установки везикоамниотического шунта для обеспечения оттока мочи в околоплодные воды.

В раннем послеоперационном периоде осуществляется тщательный мониторинг состояния плода с ежедневным ультразвуковым контролем в течение первых 48 часов. Оценивается динамика размеров мочевого пузыря, состояние верхних мочевых путей и количество околоплодных вод. Дальнейшее наблюдение предполагает регулярные ультразвуковые исследования с интервалом 2–4 недели до момента родоразрешения. Особое внимание уделяется оценке сохранности почечной паренхимы и признакам маловодия, которое может негативно влиять на развитие легких плода. Несмотря на минимально инвазивный характер, процедура сопряжена с определенными рисками. Наиболее частым осложнением является преждевременный разрыв плодных оболочек, который встречается в 5–10% случаев. Существует риск развития хориоамнионита, кровотечения и ятрогенного повреждения органов плода.

Несмотря на выше приведенные преимущества, для определения эффективности этого метода лечения необходимо проведение дополнительных

исследований в связи с высокой вероятностью возникновения осложнений. Фетальная цистоскопия показывает высокую диагностическую точность: чувствительность метода достигает 100%, а специфичность — 85,7% в определении этиологии обструктивной уропатии у плода, наиболее распространенной из которых является клапан задней уретры [31]. Однако показатели перинатальной смертности и заболеваемости при цистоскопии для лечения обструкции нижних мочевыводящих путей могут быть сопоставимы с показателями при применении данной процедуры [32].

С 2017 года исследовательская группа под руководством R. Ruano проводит пилотное исследование, которое направлено на определение безопасности и эффективности чрескожной цистоскопии плода под ультразвуковым контролем (фетоскопии) [33]. Эта экспериментальная процедура рассматривается как способ предотвращения перинатальной смертности и почечной недостаточности у плодов с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря. Первые результаты клинических испытаний показали обнадеживающие данные.

Современные методы внутриутробной коррекции врожденных аномалий активно развиваются, и одним из перспективных направлений является малоинвазивное нефроамниальное шунтирование. Этот метод используется не только для устранения инфравезикальной обструкции, но и при тяжелых формах гидронефроза (III–IV степень) у плодов. Его применение снижает вероятность формирования вторично сморщенных почек, в том числе при односторонних поражениях. Однако, несмотря на очевидные преимущества, в мировой медицинской практике он пока не получил широкого распространения среди стандартных методов лечения обструктивных поражений мочевыводящих путей у плода.

Определение наиболее эффективного способа терапии врожденной обструктивной уропатии плода остается серьезной проблемой фетальной медицины. Пренатальная диагностика на ранних стадиях, своевременные внутриутробные вмешательства и последующее хирургическое лечение после рождения позволяют в большинстве случаев предотвратить осложнения и улучшить прогноз заболеваний мочевыделительной системы у младенцев.

## Заключение

Обструктивные уропатии считаются одной из главных причин формирования хронической почечной недостаточности у детей. Именно точное и своевременное выявление патологии в период внутриутробного развития играет ключевую роль в прогнозировании возможных неблагоприятных последствий.

Внутриутробное шунтирование при подобных патологиях значительно снижает риски тяжелых осложнений, способствует предотвращению наруше-

ний в работе других органов и систем, а также уменьшает вероятность развития инвалидности у ребенка по сравнению с консервативными методами наблюдения. Однако необходимы дополнительные исследования для более точной оценки эффективности подобных вмешательств и их отдаленных последствий.

Развитие новых диагностических методов, направленных на изучение кровоснабжения почеч-

ной паренхимы, а также поиск биохимических маркеров тяжести обструктивных уропатий позволят не только оптимизировать тактику лечения пациентов, но и вовремя принимать решение о внутриутробной коррекции. Это может стать важным шагом в профилактике тяжелых форм почечной недостаточности и улучшении качества жизни пациентов в будущем.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лолаева Б.М., Джелиев И.Ш., Дзуцева М.Р., Кесаева М.М., Габисова Ю.В. Роль антенатальной ультразвуковой диагностики в лечении врожденной патологии мочевыделительной системы. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020; 10(3S): 96. [Lolaeva B.M., Dzheliev I.S., Dzutseva M.R., Kesaeva M.M., Gabisova Y.V. The Role of Antenatal Ultrasound Diagnosis in the Management of Congenital Abnormalities of the Urinary System. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2020; 10(3S): 96 (in Russ)]
2. Kajbafzadeh A.M., Emami S.H., Esfahani S.A. Prenatal diagnosis of urinary tract anomalies: the role of MRI. Pediatric Radiology. 2018; 48(4): 534–542. DOI: 10.1007/s00247-017-4010-0
3. Sinha R., Sharma A., Gupta A., Wakhlu A., Kureel S.N., Tandon A., et al. Fetal urinary tract anomalies: Review of pathophysiology, imaging, and postnatal management. American Journal of Roentgenology. 2018; 210(5): 1007–1017. DOI: 10.2214/AJR.17.18371
4. Гус А.И., Костюков К.В. Значение современных трехмерных эхографических технологий в диагностике врожденных обструктивных уропатий у плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 63(1): 50–51. [Gus A.I., Kostyukov K.V. The Value of Modern Three-Dimensional Ultrasonic Technologies in Diagnosing Congenital Obstructive Uropathies in the Fetus. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei 2014; 63(1): 50–51. (in Russ)] DOI: 10.17816/JOWD63150-51
5. Zhang L., Wang Y., Li Y., Liu Y., Zhang Q., Li H., et al. Application of 3D multislice ultrasound in analysis of fetal urinary tract anomalies. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2017; 49 (Suppl. 1): 182. DOI: 10.1002/uog.18493
6. Столова Э.Н., Имельбаев А.И. Роль ультразвукового исследования в диагностике обструктивной уропатии у детей. Визуализация в медицине. 2020; 2(2): 26–33. [Stolova E.N., Imelbaev A.I. The role of ultrasonography in diagnostics of obstructive uropathy in children. Vizualizatsiya v meditsine 2020; 2(2): 26–33. (in Russ)]
7. Khan A., Khan F., Ahmed S., Ali S., Khan M., Hussain S., et al. Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations. Radiology Research and Practice. 2014; 2014: 723021. DOI: 10.1155/2014/723021
8. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(2): 78–86. [Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Y.L., Pekareva N.A. Congenital Malformations of the Kidneys and Urinary Tract: Analysis of Current Diagnostic Principles and Prognostically Significant Markers of Renal Tissue Damage. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2018; 6(2): 78–86 (in Russ)] DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00020
9. Chow J.S., Koning J.L., Back S.J., Nguyen H.T., Phelps A., Darge K. Classification of pediatric urinary tract dilation: the new language. Pediatric Radiology. 2017; 47(9): 1109–1115. DOI: 10.1007/s00247-017-3883-0
10. Mileto A., Itani M., Katz D.S., Siebert J.R., Dighe M.K., Dubinsky T.J., Moshiri M. Fetal urinary tract anomalies: review of pathophysiology, imaging, and management. AJR American Journal of Roentgenology. 2018; 210(5): 1010–1021. DOI: 10.2214/AJR.17.18371
11. Robinson R., Woodward A.J., Whitten M.J. Fetal lower urinary tract obstruction: a review of the literature and proposed multidisciplinary approach to management. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019; 32(5): 785–792. DOI: 10.1080/14767058.2017.1399121
12. Capone V., Gacci A.P., Giannotti M.L. Prenatal diagnosis and management of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Journal of Pediatric Urology. 2021; 17(2): 145–153. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.12.005
13. Farrugia M.K., Braga J.C., Drake A.J. Fetal bladder outlet obstruction: embryopathology, in utero intervention, and outcome. Journal of Pediatric Urology. 2016; 12(5): 296–303. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.05.047
14. Benjamin R.H., Stephenson A.J., Sajous M.S. Gestational age at delivery and neonatal outcomes in fetuses with hydronephrosis. Journal of Urology. 2020; 203(4): 789–795. DOI: 10.1097/JU.0000000000000615
15. Döbert M., Wright A., Varouxaki A.N., Wright D., Nicolaidis K.H., Akolekar R., et al. STATIN trial: predictive performance of competing-risks model in screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2023; 62(3): 359–365. DOI: 10.1002/uog.26218
16. Malaki M.Dr. Mild Renal Pyelectasis: A Practical and Simple Approach in Neonate and Infant. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2017; 28(5): 1201–1202. DOI: 10.4103/1319-2442.215127
17. Braga L.H., McGrath M., Farrokhhyar F., Jegatheeswaran K., Lorenzo A.J. Society for Fetal Urology classification vs. urinary tract dilation grading system for prognostication in prenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. Journal of Pediatric Urology. 2017; 13(4): 377.e1–377.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.02.007
18. Elmaci A.M., Dincer S.E., Tarcan A.T. Spontaneous resolution of antenatal hydronephrosis: a single-center experience. Journal of Pediatric Urology. 2019; 15(4): 345–350. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.04.012
19. Jiang X., Zhang L., Wang Y. Antenatal hydronephrosis: a review of current concepts and management strategies. Frontiers in Pediatrics. 2021; 9: 722. DOI: 10.3389/fped.2021.722
20. Onen A. Grading of hydronephrosis: an ongoing challenge. Frontiers in Pediatrics. 2020; 8: 458. DOI: 10.3389/fped.2020.00458
21. Society for Fetal Urology (SFU). Grading system for fetal hydronephrosis. Journal of Pediatric Urology. 2015; 11(3): 123–130. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.01.009
22. Garcia-Rojo E., Cordido A., Garcia-Cenador M.B., Garcia-Criado F.J., Gil M.T., Gonzalez R., et al. International Consensus on Antenatal Hydronephrosis: Definitions, Classifi-

- cation, and Follow-up. *Pediatric Nephrology*. 2022; 37(12): 2859–2871. DOI: 10.1007/s00467-022-05606-1
23. *Lagies R., Udink ten Cate F.E.A., Feldkötter M., Hoppe B., Beck B.B., Habbig S., et al.* Subclinical myocardial disease in patients with primary hyperoxaluria and preserved left ventricular ejection fraction: a two-dimensional speckle-tracking imaging study. *Pediatric Nephrology*. 2019; 34: 2591–2600. DOI: 10.1007/s00467-019-04330-7
  24. *Kermond R., Mallett A., McCarthy H.* A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatric Nephrology*. 2023; 38: 651–662. DOI: 10.1007/s00467-022-05606-1
  25. American College of Radiology (ACR), Society for Pediatric Radiology (SPR). Practice Parameter for the Safe and Optimal Performance of Fetal MRI. 2023. Available from: <https://www.acr.Clinical-Resources/Practice-Parameters>. \ Ссылка активна на 25.10.2025
  26. *Jiang L., Zhao H., Wang C., Zhang Y., Li X.* Predictive value of urinary biomarkers for postnatal surgery in antenatal hydronephrosis. *Urology*. 2020; 136: 210–215. DOI: 10.1016/j.urology.2019.11.018
  27. *Braga L.H., Rickard M., Farrokhyar F., Jegatheeswaran K., Lorenzo A.J., DeMaria J., et al.* Society for Fetal Urology recommendations for postnatal evaluation of prenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2017; 13(3): 221–231. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.02.022
  28. *Sidhu G., Beyene J., Rosenblum N.D.* Antenatal hydronephrosis: An update. *Clin Radiol*. 2019; 74(3): 167–176. DOI: 10.1016/j.crad.2018.09.012
  29. *Morris R.K., Malin J.A., Khan K.S.* Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*. 2013; 382(9903): 1496–1506. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60992-7
  30. *Косовицова Н.В., Павличенко М.В., Макаров Р.А., Поспелова Я.Ю., Чудаков В.Б., Брейник А.Л.* Внутритрубная коррекция обструктивных уropатий способом двустороннего нефроамниального шунтирования почек плода. *Акушерство и гинекология*. 2020;(12): 200–208. [*Kosovtsova N.V., Pavlichenko M.V., Makarov R.A., Pospelova Y.U., Chudakov V.B., Breinik A.L.* Intrauterine correction of obstructive uropathies by bilateral nephroamniotic shunting of the fetal kidneys. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(12): 200–208. (in Russ)] DOI: 10.18565/aig.2020.12.200-208
  31. *Nassr A.A., Saad G.R., Shamshirsaz A.A.* Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(6): 696–703. DOI: 10.1002/uog.17317
  32. *Kilby M.D., Whittle M.J., Beattie B.R., Khan K.S., Morris R.K., Deeks J.J., et al.* Prenatal intervention for isolated congenital hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2017; 389(Suppl. 1): S45. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31135-9
  33. *Ruano R., Duarte A.W., Zugaib M.M.* Fetal cystoscopy for severe lower urinary tract obstruction—initial experience of a single center. *Prenat Diagn*. 2010; 30(1): 30–39. DOI: 10.1002/pd.2392

Поступила: 17.07.25

Received on: 2025.07.17

#### Конфликт интересов:

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

#### Conflict of interest:

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



# Перспективы применения средиземноморской диеты в терапии воспалительных заболеваний кишечника

А.В. Налетов<sup>1</sup>, А.И. Хавкин<sup>2,3</sup>, А.Н. Мацынин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, 283003, Донецк, Российская Федерация

<sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава МО, 115093, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Белгород, Российская Федерация

## Prospects of using the mediterranean diet in the treatment of inflammatory bowel diseases

A.V. Nalyotov<sup>1</sup>, A.I. Khavkin<sup>2,3</sup>, A.N. Matsynin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gorky Donetsk State Medical University, 283003, Donetsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 115093, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Belgorod State National Research University, 308015, Belgorod, Russian Federation

В течение многих лет средиземноморская диета считается образцовым режимом для поддержания здоровья и профилактики хронических заболеваний. Результаты современных исследований показывают, что соблюдение данного типа питания связано с улучшением клинических симптомов, показателей качества жизни и более низкими показателями смертности у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Целью систематического обзора было представление данных недавно проведенных исследований о роли компонентов средиземноморской диеты в отношении их влияния на течение воспалительных заболеваний кишечника. Средиземноморская диета широко известна своей пользой для здоровья, но данные эффекты могут подходить не всем пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника из-за высокой вариабельности течения заболевания. Изучение сложных взаимосвязей между образом жизни, питательными веществами, входящими в состав диеты, и патогенетическими аспектами воспалительных заболеваний кишечника позволит в будущем разработать персонализированную стратегию лечения заболеваний.

**Ключевые слова:** диетотерапия, воспалительные заболевания кишечника, средиземноморская диета, болезнь Крона, язвенный колит.

**Для цитирования:** Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынин А.Н. Перспективы применения средиземноморской диеты в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70(6): 21–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-21-28

For many years, the Mediterranean diet has been considered an exemplary regime for maintaining health and preventing chronic diseases. The results of modern research show that following the Mediterranean diet is associated with improved clinical symptoms, quality of life, and lower mortality rates in patients with inflammatory bowel diseases. The aim of the systematic review was to present data from recent studies on the role of components of the Mediterranean diet in relation to their effect on the course of inflammatory bowel diseases. The Mediterranean diet is widely known for its health benefits, but these effects may not be suitable for all patients with inflammatory bowel diseases due to the high variability of the disease course. Studying the complex interrelationships between lifestyle, nutrients, and pathogenetic aspects of inflammatory bowel diseases will allow us to develop a personalized treatment strategy for the disease in the future.

**Key words:** diet therapy, inflammatory bowel diseases, Mediterranean diet, Crohn's disease, ulcerative colitis.

**For citation:** Nalyotov A.V., Khavkin A.I., Matsynin A.N. Prospects of using the mediterranean diet in the treatment of inflammatory bowel diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70(6): 21–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-21-28

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Налетов Андрей Васильевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии № 2 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького; детский специалист гастроэнтеролог Минздрава Донецкой Народной Республики; ORCID: 0000-0002-4733-3262  
Эл. почта: nalyotov-a@mail.ru;

Мацынин Александр Николаевич — д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького;  
ORCID: 0000-0002-2547-6377  
Эл. почта: anmatsynin@yandex.ru  
283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., рук. Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; проф. кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета; ORCID: 0000-0001-7308-7280  
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

Воспалительные заболевания кишечника, которые традиционно разделяются на язвенный колит и болезнь Крона, представляют собой группу хронических идиопатических рецидивирующих воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. На сегодняшний день все больше внимания исследователей направлено на изучение роли диетических факторов в их патогенезе и использование диетотерапии в качестве дополнительного метода лечения. При этом установлено, что между диетой, кишечным микробиомом и иммунным гомеостазом существует сложная взаимосвязь [1].

В течение многих лет средиземноморская диета считается образцовым режимом для поддержания здоровья и профилактики хронических заболеваний. Данный тип питания характеризуется высоким

потреблением фруктов, овощей, злаков, бобовых, ненасыщенных жиров, таких как оливковое масло первого отжима, орехов, средним потреблением молочных продуктов и рыбы, умеренным потреблением красного вина и низким потреблением красного мяса, насыщенных жиров и сладостей [2].

В недавно проведенном обзоре результатов клинических исследований, посвященных влиянию соблюдения средиземноморской диеты на течение воспалительных заболеваний кишечника, L. Godny и I. Dotan установили обратную связь между средиземноморской диетой и развитием болезни Крона [3]. Кроме того, соблюдение средиземноморской диеты было связано с улучшением клинических симптомов при активной болезни Крона и снижением уровня воспалительных маркеров при язвенном колите, а также с улучшением качества жизни и более низкими показателями смертности у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Исследования выявили потенциальную роль средиземноморской диеты в модулировании экспрессии генов, снижении уровня маркеров воспаления и окислительного стресса, а также нормализации состава микробиоты кишечника у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Исследователи считают, что в клинической практике средиземноморская диета может быть адаптирована к различным фенотипам заболеваний и культурным предпочтениям и является устойчивым, простым в соблюдении диетическим подходом [3]. По сравнению с другими диетами, изучаемыми при воспалительных заболеваниях кишечника, средиземноморская диета менее ограничительна и, следовательно, может обеспечить более длительную приверженность пациентов [4].

Недавно опубликованные обновленные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диетотерапии пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника указывают, что здоровая, сбалансированная средиземноморская диета, богатая разнообразными фруктами и овощами, и сниженное потребление ультраобработанных продуктов связаны с более низким риском развития воспалительных заболеваний кишечника [5]. Важно отметить, что традиционная средиземноморская диета — это больше, чем просто режим питания; это образ жизни, в котором особое внимание уделяется сбалансированному потреблению пищи и регулярной физической активности, что в совокупности способствует ее пользе для здоровья [3].

Целью систематического обзора было представление данных недавно проведенных исследований о роли компонентов средиземноморской диеты в отношении их влияния на течение воспалительных заболеваний кишечника. В РИНЦ, PubMed и Google Scholar был проведен поиск англоязычных публикаций по терминам «Mediterranean diet», «inflammatory bowel disease, воспалительные заболевания кишечника», «Crohn's disease, болезнь Крона»,

или «ulcerative colitis, язвенный колит». Библиографии выбранных исследований и обзоров также были просмотрены вручную для выявления любых других соответствующих исследований, найденных в ходе поиска в нашей базе данных. При поиске не использовались языковые ограничения.

В ряде исследований продемонстрировано положительное влияние средиземноморской диеты на состояние кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и модуляцию патогенеза и течения заболевания [6]. Так, F. Chicco и соавт. провели исследование на 142 пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника, которые соблюдали средиземноморскую диету в течение 6 месяцев. Применение диетотерапии позволило улучшить антропометрические показатели, связанные с развитием метаболического синдрома, уменьшить стеатоз печени и улучшить показатели воспаления и активности заболевания среди пациентов [7]. Результаты исследования, проведенного E. Papada и соавт., установили связь между соблюдением средиземноморской диеты и улучшением качества жизни у пациентов с болезнью Крона, а также снижением уровня фекального кальпротектина [8]. В работе L. Godny и соавт. у пациентов с язвенным колитом после оперативного лечения заболевания установлена взаимосвязь между высокой приверженностью к средиземноморской диете и снижением уровня фекального кальпротектина [9]. Авторы делают вывод, что соблюдение данной диеты может снизить воспалительный процесс в кишечнике. Однако в исследовании J. Vrdoljak и соавт. среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в целом выявлена низкая приверженность к средиземноморской диете [10].

### Фрукты и углеводы

Употребление некоторых фруктов, входящих в состав средиземноморской диеты, за счет содержащихся в них клетчатки, сорбита и полифенолов, может влиять на функцию кишечника, состояние его микробиоты и качество фекалий [11]. Сложная пищевая матрица каждого фруктового продукта может играть важную роль в отношении биодоступности фитохимических соединений. Реакция на пищевые волокна при воспалительных заболеваниях кишечника значительно варьирует. На это влияют индивидуальные различия в исходном составе микробиоты кишечника, активности заболевания, а также в объеме поступившей клетчатки. При этом ферментация волокон кишечной микробиотой толстой кишки приводит к высвобождению фитохимических соединений, повышая биодоступность полифенолов для местных бактериальных сообществ и организма хозяина, оказывая ряд положительных эффектов для здоровья человека [12].

Лишь немногие клинические исследования рассматривали эффективность употребления фрук-

тов в отношении изменений кишечного транзита, состава кишечной микробиоты и динамики гастроинтестинальных симптомов. Так, установлено, что клюква нормализует изменения в составе кишечной микробиоты, вызванные диетой животного происхождения, у здоровых взрослых [13]. Употребление двух киви *Actinidia callosa* в день в течение 4 недель уменьшало время транзита кала по толстой кишке у пациентов с запором [14]. Частота дефекации также увеличилась, а время транзита кала уменьшилось у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора на фоне приема киви [15]. Потребление мякоти двух киви *Zespri Sun Gold* в день в течение 12 недель приводило к увеличению содержания воды в фекалиях на 6 и 12 неделе. Кроме того, на фоне употребления киви увеличивалась численность *Actinobacteria* [16]. Установлено уменьшение времени транзита кала по толстой кишке по сравнению с исходным уровнем после употребления инжирной пасты у пациентов с запором [17].

## Белки

Потребление белков животного происхождения, особенно содержащихся в красном и обработанном мясе, связано с усилением воспаления и обострением симптомов воспалительных заболеваний кишечника в моделях на животных, в то время как белки растительного происхождения обладают противовоспалительными свойствами и могут снизить активность заболевания [18]. Однако в клинических исследованиях соблюдение диеты с низким содержанием красного и обработанного мяса не доказало свою эффективность в отношении профилактики рецидивов болезни Крона [19].

Белки животного происхождения, содержащиеся в рыбе, птице и молочных продуктах, являются важными компонентами средиземноморской диеты, обеспечивающими организм необходимыми аминокислотами, витамином B<sub>12</sub> и гемовым железом, которые имеют решающее значение для метаболических процессов и поддержания развития и функционирования мышечной массы. Другими источниками белка в средиземноморской диете являются кисломолочные продукты. Кефир — ферментированный продукт, богатый *Lactobacillus spp.*, особенно привлекает внимание в качестве компонента диетотерапии при воспалительных заболеваниях кишечника. Клиническое исследование I. Yilmaz и соавт. показало, что потребление кефира (400 мл в день) модулирует микрофлору кишечника и улучшает качество жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [20]. Выявлено, что *Lactobacillus spp.*, содержащиеся в кефире, снижают активность Т-клеток в собственной воспалительной пластинке у пациентов с активным воспалительным заболеванием кишечника [21].

В дополнение к белкам животного происхождения, белки растительного происхождения широко

представлены в средиземноморской диете и содержатся в бобовых, орехах и семенах. Данные нутриенты могут увеличивать количество бактерий — продуцентов бутирата, обладающих противовоспалительными свойствами, повышать бактериальное разнообразие и уменьшать количество бактерий с провоспалительными свойствами [22]. Так, в моделях на животных установлено, что такие аминокислоты как глутамин и глутамат стимулировали рост бактерий — продуцентов бутирата (*Ruminococcaceae*, *Oscillospiraceae* и *Christensenellaceae*) [23, 24].

Изменения в метаболизме триптофана связаны с нарушением регуляции иммунных реакций при воспалительных заболеваниях кишечника. Кишечная микробиота может превращать триптофан в индольные метаболиты, которые повышают барьерные функции эпителия и оказывают противовоспалительный эффект [25]. Исследование С. Zhu и соавт. продемонстрировало изменения в составе микробиоты и увеличение содержания метаболитов триптофана после четырех дней соблюдения средиземноморской диеты [26]. Изучение метаболизма триптофана и влияние на данные механизмы остается многообещающей стратегией для борьбы с воспалением и восстановлением иммунного баланса в организме у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

## Жиры

Использование диеты с высоким содержанием насыщенных жиров (западная диета) в ряде исследований связано с усилением активности воспаления кишечной стенки и обострением симптомов воспалительных заболеваний кишечника в моделях на животных, что вызывает у них дисбаланс кишечной микробиоты и нарушение целостности кишечного барьера [27–29]. Средиземноморская диета содержит малое количество насыщенных жиров, хотя и большее количество ненасыщенных. Показано, что диета с низким содержанием жиров и большим количеством клетчатки снижает уровень маркеров воспаления и повышает качество жизни пациентов с язвенным колитом, а также вызывает быстрый клинический ответ у детей с активным течением болезни Крона [28].

Некоторые жирные кислоты, такие как  $\Omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты, получаемые из рыбы, обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [29]. Выявлено, что ректальное введение рыбьего жира (2 мл), который, как известно, содержит большое количество  $\Omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот, оказывает противовоспалительное воздействие на стенку кишки, аналогичное лечению месалазином [30]. Показано, что регулярный прием эйкозапентаеновой кислоты (500 мг два раза в день) снижает уровень фекального кальпротектина и предотвращает рецидивы язвенного колита [31]. Однако

недавний мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что добавки полиненасыщенных жирных кислот практически не влияли на профилактику или лечение воспалительных заболеваний кишечника [32].

### Другие биологически активные вещества

**Кверцетин** — растительный пигмент и мощный антиоксидантный флавоноид, который содержится в основном в луке, винограде, ягодах, вишне, брокколи и цитрусовых [36]. Вещество обладает защитными механизмами от повреждения тканей, вызванного токсичностью различных лекарственных средств, а также антиканцерогенными, противовоспалительными, антидиабетическими и антигипертензивными свойствами [33]. Результаты исследований на животных показали, что кверцетин защищает энтероциты от апоптоза, вызванного окислительным стрессом, что предотвращает развитие колита [34]. Кроме того, он увеличивает разнообразие кишечной микробиоты, способствуя росту *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Clostridium spp.*, одновременно снижая уровни *Fusobacterium spp.* и *Enterococcus spp.* [35]. Кверцетин уменьшает проницаемость кишечника за счет усиления экспрессии плотных контактов и обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действиями, уменьшая инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами стенки толстой кишки, снижая уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17), активируя секрецию IL-10 в тканях толстой кишки в моделях на мышах [36].

**Астаксантин** — мощный антиоксидант, относящийся к семейству каротиноидов. Его получают в основном из микроводорослей, лосося, креветок и криля. Астаксантин обладает выраженным противовоспалительным свойством, что обусловлено его антиоксидантной способностью и иммуномодулирующим эффектом. Средиземноморская диета рекомендует употребление примерно трех порций рыбы или морепродуктов в неделю, что может привести к увеличению потребления астаксантина [37]. В доклинических исследованиях астаксантин продемонстрировал свою эффективность в отношении уменьшения воспаления, сохранения целостности слизистой оболочки и регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов и медиаторов, участвующих в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [38, 39]. Клинические исследования, оценивающие применение добавок астаксантина при других заболеваниях, таких как сахарный диабет 2 типа, артрит и эндометриоз, показали многообещающие результаты в модулировании воспаления и снижении тяжести заболевания [40–42].

**Ликопин** — каротиноидный пигмент, который в основном содержится в помидорах и других красных фруктах, обладает противовоспалительными свойствами [43]. Ликопин может поглощать актив-

ные формы кислорода, подавлять эффекты провоспалительных цитокинов и изменять сигнальные пути, связанные с иммунными реакциями. Существуют многообещающие результаты в отношении влияния ликопина на снижение окислительного стресса и поддержание целостности кишечного барьера. Исследования в моделях на мышах показали положительные результаты в отношении способности ликопина уменьшать воспаление и тяжесть заболевания за счет улучшения барьерных функций эпителия и ингибирования адгезии *E. coli* [44].

**Куркумин** все чаще используется в средиземноморской диете и завоевал интерес благодаря своему возможному благотворному воздействию при различных заболеваниях, включая воспалительные заболевания кишечника [45]. Противовоспалительные эффекты куркумина опосредуются несколькими путями, включая регуляцию функции иммунных клеток, ингибирование воспалительных цитокинов и подавление сигнального пути NF- $\kappa$ B. Кроме того, куркумин обладает антиоксидантными свойствами, нейтрализуя свободные радикалы и снижая окислительный стресс — два важных аспекта патогенеза воспалительных заболеваний кишечника [46, 47]. Так, T. Zheng и соавт. проанализировали результаты шести клинических исследований с участием 349 пациентов с язвенным колитом, и показали, что терапия месалазином с добавлением куркумина является безопасной и эффективной стратегией в отношении индукции клинической и эндоскопической ремиссии заболевания [48]. M.R. Coelho и соавт. в своем систематическом обзоре провели анализ шести клинических исследований с участием 372 пациентов с язвенным колитом. Исследования показали хорошую переносимость куркумина в сочетании со стандартными методами лечения у пациентов с легкой и умеренной активностью заболевания. Кроме того, пять из шести исследований продемонстрировали хорошие результаты, связанные с достижением клинической и/или эндоскопической ремиссии заболевания [49]. R.A. Goulart и соавт. в своем мета-анализе провели изучение четырех клинических исследований с участием 238 пациентов с легкой и умеренной тяжестью язвенного колита, где оценили эффективность перорального приема куркумина в отношении индукции ремиссии заболевания. Авторы пришли к выводу, что добавление куркумина в качестве дополнения к стандартной терапии язвенного колита оказало благотворное влияние в отношении развития клинической ремиссии [50]. Недавний систематический обзор, выполненный J. Yin и соавт., посвященный оценке эффективности и безопасности терапии куркумином у пациентов с язвенным колитом, включал 6 клинических исследований с общим участием 385 пациентов. Авторы сообщили, что прием куркумина в дополнение к стандартной терапии язвенного колита может быть эффективной стратегией в отношении достижения клинической



ремиссии заболевания, не вызывая развития серьезных побочных эффектов [51].

**Витамин D.** Средиземноморская диета по своей сути не обеспечивает высокий уровень витамина D. Однако потребление витамина D было положительно связано с более строгим соблюдением средиземноморской диеты несмотря на то, что продукты, богатые витаминами, такие как сыр, говяжья печень, яичный желток, тунец, макрель и лосось, сами по себе не являются типичными компонентами средиземноморской диеты, за исключением некоторых специфических сыров и рыбы [52]. Данная диета повышает усвояемость витамина D, что может быть обусловлено ролью кишечной микробиоты. В частности, соблюдение средиземноморской диеты, по-видимому, оказало большее влияние на бактериальные популяции основных типов — с увеличением *Firmicutes* и снижением *Proteobacteria* [53].

**Оливковое масло первого отжима,** которое содержит высокую концентрацию полифенолов, токоферолов, моновенасыщенных жирных кислот, является одним из основных биологически активных компонентов, входящих в состав средиземноморской диеты и оказывающих положительное влияние на здоровье. Уникальная комбинация моно- и полиненасыщенных жирных кислот, входящая в состав оливкового масла первого отжима, связана с защитными свойствами организма при сердечно-сосудистой патологии, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Содержание жирных кислот в оливковом масле первого отжима часто различается в зависимости от района производства, его широты, климата, сорта и стадии созревания плодов. Полифенолы оливкового масла первого отжима, достигая высокой концентрации в кишечнике, могут оказывать прямое противовоспалительное и антиоксидантное действия, модулируя гомеостаз эпителия кишечника, положительно влияя на состояние кишечной микробиоты [6].

В перекрестном рандомизированном клиническом исследовании М. Morvaridi и соавт. изучено влияние оливкового масла первого отжима и рапсового масла на течение язвенного колита. После потребления оливкового масла у пациентов наблюдалось достоверное снижение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка [54]. Кроме того, установлена регрессия таких симптомов, как метеоризм, запор, позывы к дефекации и чувство неполного опорожнения кишечника. Общие эффекты употребления оливкового масла первого отжима могут быть сведены к противовоспалительному действию, которое заключается в подавлении провоспалительных сигнальных путей (уменьшение экспрессии COX-2 (циклооксигеназа-2), iNOS, p38MAPK, а также сигнального пути NF-κB) и выработки цитокинов (TNF-α, IL-6), улучшении гистологических признаков воспаления в стенке кишки, нормализации биоразнообразия микробиоты кишечника [6].

**Орехи.** Орехи широко используются в средиземноморской диете. Большинство орехов богато липидами и содержат высокие концентрации моно- и полиненасыщенных жирных кислот. Во многих исследованиях сообщается о благотворном влиянии потребления орехов на здоровье человека, включая кардиопротекторные, нейропротекторные, противодиабетические, противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Данные положительные для здоровья эффекты прежде всего обусловлены наличием большого количества полифенолов в их составе. При этом каждый вид орехов имеет свой отличительный профиль биологически активных соединений [55]. Высказано предположение, что питательные вещества, находящиеся в орехах, особенно грецких, в процессе переваривания могут улучшить целостность структуры клеточной стенки, тем самым защищая кишечный барьер и нормализуя проницаемость слизистой оболочки кишечника, что является важным аспектом лечения пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника [56]. Клинические исследования показали, что рацион, обогащенный грецкими орехами, увеличивает выработку полиненасыщенных жирных кислот и повышает в кишечнике относительное содержание *Prevotellaceae* и *Allobaculum*. Так, в клиническом исследовании, проведенном С. Bamberger и соавт., которое включало 194 взрослых, выявлено, что употребление грецких орехов (43 г в сутки) длительно — в 8 недель значительно повысило количество *Ruminococcaceae* на фоне снижения видов *Clostridium* sp. XIV кластера (*Blautia*; *Anaerostipes*) [57].

**Красное вино.** Исследования показали, что умеренное потребление красного вина, характерное для средиземноморской диеты, может оказывать защитное действие в отношении развития и прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника [58]. Важно отметить, что в некоторых клинических исследованиях сообщалось о связи между умеренным потреблением красного вина и снижением риска возникновения и тяжести течения воспалительных заболеваний кишечника, что объясняется его противовоспалительным и антиоксидантным действием. **Ресвератрол** — соединение, входящее в состав красного вина, обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиоксидантным свойствами и, таким образом, может уменьшать воспаление. Однако следует помнить, что чрезмерное употребление алкоголя, включая красное вино, может усугубить симптомы воспалительного заболевания кишечника и увеличить тяжесть заболевания [59].

Средиземноморская диета богата различными потенциально полезными соединениями, которые, согласно доклиническим исследованиям, в совокупности оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действия, а также регулируют состояние микрофлоры кишечника. Тем не менее, следует отме-

тить, что понимание роли определенного компонента диеты в отношении полезных его свойств в отношении здоровья организма является трудной задачей, учитывая сложную химическую структуру пищевых продуктов и различия в суточном количестве потребляемых компонентов диеты. Часто отдельные соединения или продукты, показавшие эффект на доклиническом этапе, не обладают достаточной эффективностью при проведении клинических исследований. Тем не менее, использование средиземноморской диеты связано с положительными результатами в отношении уменьшения воспаления кишечника, особенно в отличие от западных диет. Эпидемиологические данные свидетельствуют о потенциальной связи между соблюдением средиземноморской диеты и снижением риска развития болезни Крона. Кроме того, соблюдение данной диеты показало умеренное улучшение клинических показателей и маркеров воспаления у пациентов с активной формой язвенного колита и помогло поддерживать низкий уровень фекального кальпротектина у пациентов с язвенным колитом в стадии ремиссии [4]. Средиземноморская диета способствует росту полезных бактерий в кишечнике и увеличивает разнообразие микробного сообщества. Соблюдение средиземноморской диеты может предложить разнонаправленный подход к борьбе с воспалением при заболеваниях кишечника благодаря множеству полезных соединений, которые не только формируют микробное сообщество организма, но и изменяют микросреду. Кроме того, наряду со многими потенциально полезными соединениями и питательными веществами, средиземноморская диета содержит ограниченное количество вредных веществ.

Помимо рационального питания, средиземноморский образ жизни характеризуется совместными трапезами, неторопливым ужином и физической активностью, что связано со снижением риска развития хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистая и онкологическая патология, нарушения обмена веществ, а также с увеличением продолжительности жизни и улучшения общего самочувствия. Недавнее клиническое исследование у детей с воспалительными заболеваниями кишечника показало, что 12-недельное изменение образа жизни, включающее физическую активность, улучшило восприятие усталости, качество жизни и симптомы со стороны кишечника [60].

### Заключение

В целом, применение средиземноморского образа жизни характеризуется сбалансированным сочетанием диетической, социальной и физической активности. Однако положительные эффекты от соблюдения средиземноморской диеты могут быть обнаружены не у всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника из-за высокой вариабельности течения заболевания. Изучение влияния образа жизни, употребления ряда продуктов и питательных веществ в отношении течения воспалительных заболеваний кишечника позволит разработать индивидуальную стратегию лечения заболевания с использованием диетотерапии. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, включая доклиническую работу по определению потенциально полезных питательных веществ и оптимальных их доз для оказания полезного эффекта для состояния здоровья пациента с воспалительными заболеваниями кишечника.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А., Слуцкий В.Э. Эффективность энтерального питания в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей: современный взгляд на проблему. *Вопросы практической педиатрии*. 2024; 19 (3): 65–72. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A., Slutskiy V.E. Effectiveness of enteral nutrition in the treatment of inflammatory bowel diseases in children: a modern view of the problem. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2024; 19 (3): 65–72. (in Russ)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-3-65-72
2. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В., Ситкин С.И., Марченко Н.А. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22 (1): 51–62. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Shumilov P.V., Sitkin S.I., Marchenko N.A. Dietary aspects in the treatment of inflammatory bowel disease. *Voprosy detskoy dietologii*. 2024; 22 (1): 51–62. (in Russ)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-1-51-62
3. Godny L., Dotan I. Is the Mediterranean diet in inflammatory bowel diseases ready for prime time? *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2024; 7: 97–103. DOI: 10.1093/jcag/gwad041
4. Lewis J.D., Sandler R.S., Brotherton C., Brensinger C., Li H., Kappelman M.D., et al. A randomized trial comparing the specific carbohydrate diet to a Mediterranean diet in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021; 161: 837–852.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.05.047
5. Hashash J.G., Elkins J., Lewis J.D., Binion D.G. AGA clinical practice update on diet and nutritional therapies in patients with inflammatory bowel disease: expert review. *Gastroenterology*. 2024; 166: 521–532. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.11.303
6. Хавкин А.И., Налетов А.В., Мацынина М.А. Противовоспалительные эффекты оливкового масла и его компонентов. Перспективы применения в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Педиатрическая фармакология*. 2024; 21 (3): 249–255. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Matsynina M.A. Anti-inflammatory effects of olive oil and its components. Prospects of application in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2024; 21 (3): 249–255. (in Russ)]. DOI: 10.15690/pf.v21i3.2754
7. Chicco F., Magri S., Cingolani A., Paduano D., Pesenti M., Zara F., et al. Multidimensional impact of Mediterranean diet on IBD patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2021; 27: 1–9. DOI: 10.1093/ibd/izaa097
8. Papada E., Amerikanou C., Forbes A., Kalliora A.C. Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59: 1115–1121. DOI: 10.1007/s00394-019-01972-z
9. Godny L., Reshef L., Pfeffer-Gik T., Goren I., Yanai H., Tulchinsky H. et al. Adherence to the Mediterranean diet is

- associated with decreased fecal calprotectin in patients with ulcerative colitis after pouch surgery. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59: 3183–3190. DOI: 10.1007/s00394-019-02158-3
10. Vrdoljak J., Vilovič M., Živković P., Tadin Hadjina I., Rušić D., Bukić J. et al. Mediterranean diet adherence and dietary attitudes in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2020; 12: 3429. DOI: 10.3390/nu12113429
11. Хавкин А.И., Налетов А.В., Куропятник П.И. Фрукты и их влияние на состояние кишечной микробиоты и моторику кишечника. *Вопросы диетологии*. 2024; 14(3): 49–56. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Kuropyatnik P.I. Fruits and their effect on the state of the intestinal microbiota and intestinal motility. *Voprosy dietologii*. 2024; 14 (3): 49–56. (in Russ)]. DOI: 10.20953/2224-5448-2024-3-49-56
12. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В., Ситкин С.И. Эффективность пищевых волокон при воспалительных заболеваниях кишечника. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22 (2): 74–81. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Shumilov P.V., Sitkin S.I. The effectiveness of dietary fiber in inflammatory bowel disease. *Voprosy detskoy dietologii*. 2024; 22 (2): 74–81. (in Russ)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-2-74-81
13. Rodríguez-Morató J., Matthán N.R., Liu J., de la Torre R., Chen C-YO. Cranberries attenuate animal-based diet-induced changes in microbiota composition and functionality: A randomized crossover-controlled feeding trial. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 62: 76–86. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.08.019
14. Chan A.O., Leung G., Tong T., Wong N.Yh. Increasing dietary fiber intake in terms of kiwifruit improves constipation in Chinese patients. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 4771–4775. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4771
15. Chang C.C., Lin Y.T., Lu Y.T., Liu Yu.S., Liu J-F. Kiwifruit improves bowel function in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2010; 19: 451–457
16. Wilson R., Willis J., Gearry R.B., Hughes A., Lawley B., Skidmore P., et al. SunGold Kiwifruit supplementation of individuals with prediabetes alters gut microbiota and improves vitamin C status, anthropometric and clinical markers. *Nutrients*. 2018; 10 (7): 895. DOI: 10.3390/nu10070895
17. Baek H.I., Ha K.C., Kim H.M., Choi E-K., Park E-O., Park B.H., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ficus carica paste for the management of functional constipation. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016; 25: 487–496. DOI: 10.6133/apjcn.092015.06
18. Акашева Д.У., Драпкина О.М. Средиземноморская диета: история, основные компоненты, доказательства пользы и возможность применения в российской реальности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020; 16 (2): 307–316. [Akasheva D.U., Drapkina O.M. Mediterranean Diet: Origin History, Main Components, Evidence of Benefits and Feasibility to Adapt to the Russian Reality. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*. 2020; 16 (2): 307–316. (in Russ)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-03
19. Albenberg L., Brensinger C.M., Wu Q., Gilroy E., Kappelman M.D., Sandler R.S. et al. A diet low in red and processed meat does not reduce rate of Crohn's disease flares. *Gastroenterology*. 2019; 157: 128–136.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.015
20. Yilmaz I., Dolar M.E., Ozpinar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019; 30: 242–253. DOI: 10.5152/tjg.2018.18227
21. Curciarello R., Canziani K.E., Salto I., Romero E.B., Rocca A., Doldan I., et al. Probiotic *Lactobacilli* isolated from kefir promote down-regulation of inflammatory lamina propria T cells from patients with active IBD. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 658026. DOI: 10.3389/fphar.2021.658026
22. Di Rosa C., Di Francesco L., Spiezia C., Khazrai Y.M. Effects of animal and vegetable proteins on gut microbiota in subjects with overweight or obesity. *Nutrients*. 2023; 15: 2675. DOI: 10.3390/nu15122675
23. Abbeele P.V.D., Ghyselinck J., Marzorati M., Koch A-M., Lambert W., Michiels J. et al. The effect of amino acids on production of SCFA and bCFA by members of the porcine colonic microbiota. *Microorganisms*. 2022; 10: 762. DOI: 10.3390/microorganisms10040762
24. Ковалева Т.С., Крюкова О.Н., Ежова А.В., Яковлева С.Ф. Влияние рациона питания на состав кишечной микробиоты. *Вестник ВГУИТ*. 2024; 86 (3): 51–58. [Kovalева T.S., Kryukova O.N., Ezhova A.V., Yakovleva S.F. Effect of dietary intake on the composition of the intestinal microbiota. *Vestnik VGUIT*. 2024; 86 (3): 51–58. (in Russ)]. DOI: 10.20914/2310-1202-2024-3-51-58
25. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018; 23: 716–724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003
26. Zhu C., Sawrey-Kubicek L., Beals E., Rhodes C.H., Houts H.E., Sacchi R., et al. Human gut microbiome composition and tryptophan metabolites were changed differently by fast food and Mediterranean diet in 4 days: A pilot study. *Nutr. Res.* 2020; 77: 62–72. DOI: 10.1016/j.nutres.2020.03.005
27. Tian Q.B., Chen S.J., Xiao L.J., Xie J.Q., Zhao H.B., Zhang X. Potential effects of nutrition-induced alteration of gut microbiota on inflammatory bowel disease: A review. *J. Dig. Dis.* 2024; 25: 78–90. DOI: 10.1111/1751-2980.13256
28. Boneh R.S., Van Limbergen J., Wine E., Assa A., Shaoul R., Milman P., et al. Dietary therapies induce rapid response and remission in pediatric patients with active Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 19: 752–759. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.026
29. Smyth M., Lunken G., Jacobson K. Insights into inflammatory bowel disease and effects of dietary fatty acid intake with a focus on polyunsaturated fatty acids using preclinical models. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2024; 7: 104–114. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.026
30. Yorulmaz E., Yorulmaz H., Gökmen E.S., Altınay S., Küçük S.H., Zengi O., et al. Therapeutic effectiveness of rectally administered fish oil and mesalazine in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 118: 109247. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.05.026
31. Scafoli E., Sartini A., Bellanova M., Campieri M., Bazzoli F., Belluzzi A. Eicosapentaenoic acid reduces fecal levels of calprotectin and prevents relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 1268–1275.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.026
32. Ajabnoor S.M., Thorpe G., Abdelhamid A., Hooper L. Long-term effects of increasing omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fats on inflammatory bowel disease and markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Nutr.* 2021; 60: 2293–2316. DOI: 10.1007/s00394-020-02413-y
33. Dodda D., Chhajed R., Mishra J., Padhy M. Targeting oxidative stress attenuates trinitrobenzene sulphonic acid induced inflammatory bowel disease like symptoms in rats: Role of quercetin. *Indian J. Pharmacol.* 2014; 46: 286–291. DOI: 10.4103/0253-7613.132160
34. Jia H., Zhang Y., Si X., Jin Y., Jiang D., Dai Zh., et al. Quercetin alleviates oxidative damage by activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling in porcine enterocytes. *Nutrients*. 2021; 13: 375. DOI: 10.3390/nu13020375
35. Lin R., Piao M., Song Y. Dietary quercetin increases colonic microbial diversity and attenuates colitis severity in citrobacter rodentium-infected mice. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1092. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01092
36. Riemschneider S., Hoffmann M., Slanina U., Weber K., Hauschildt S., Lehmann J. Indol-3-Carbinol and Quercetin ameliorate chronic dss-induced colitis in C57BL/6 mice by AhR-mediated anti-inflammatory mechanisms. *Int. J. Env. Res. Public Health*. 2021; 18: 2262. DOI: 10.3390/ijerph18052262
37. Ambati R.R., Phang S.-M., Ravi S., Aswathanarayana R.G. Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities



- and its commercial applications — a review. *Mar. Drugs*. 2014; 12: 128–152. DOI: 10.3390/md12010128
38. Zhang C., Xu Y., Wu S., Zheng W., Song S., Ai Ch. Fabrication of astaxanthin-enriched colon-targeted alginate microspheres and its beneficial effect on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 205: 396–409. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128494
  39. Luo M., Yuan Q., Liu M., Song X., Xu Y., Zhang T. et al. Astaxanthin nanoparticles ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis by alleviating oxidative stress, regulating intestinal flora, and protecting the intestinal barrier. *Food Funct.* 2023; 14: 9567–9579. DOI: 10.1039/d3fo03331g
  40. Shokri-mashhadi N., Tahmasebi M., Mohammadi-asl J., Zakerkish M., Mohammadshahi M. The antioxidant and anti-inflammatory effects of astaxanthin supplementation on the expression of miR-146a and miR-126 in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75: e14022. DOI: 10.1111/ijcp.14022
  41. Narayanaswam N.K., Caston E., Kumar R.C.S., Vijayakumar T.M., Vanangamudi V.S., Pankaj N., et al. A randomized interventional clinical trial assessing the safety and effectiveness of PeaNoC XL tablets in managing joint pain and inflammation in arthritis patients. *F1000Research*. 2023; 12: 895. DOI: 10.12688/f1000research.138477.1
  42. Rostami S., Alyasin A., Saedi M., Nekoonam S., Khodarahmian M., Moeini A. et al. Astaxanthin ameliorates inflammation, oxidative stress, and reproductive outcomes in endometriosis patients undergoing assisted reproduction: A randomized, tripleblind placebo-controlled clinical trial. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1144323. DOI: 10.3389/fendo.2023.1144323
  43. Story E.N., Kopec R.E., Schwartz S.J., Harris G.K. An update on the health effects of tomato lycopene. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2010; 1: 189–210. DOI: 10.1146/annurev.food.102308.124120
  44. Yue Y., Shi M., Song X., Ma C., Li D., Hu X. Lycopene ameliorated DSS-induced colitis by improving epithelial barrier functions and inhibiting the escherichia coli adhesion in mice. *J. Agric. Food Chem.* 2024; 72: 5784–5796. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c09717
  45. Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынина А.Н. Куркумин — перспективы использования в лечении заболеваний органов пищеварения. *Children's medicine of the North-West*. 2024; 12 (3): 49–56. [Nalyotov A.V., Khavkin A.I., Matsynin N.A. Curcumin — prospects for use in the treatment of diseases of the digestive system. *Children's medicine of the North-West*. 2024; 12 (3): 49–56. (in Russ.)]
  46. Шрайнер Е.В., Николайчук К.М., Хавкин А.И., Веремченко А.С., Левченко И.Д., Платонова П.Я. и др. Фармакодинамические характеристики куркумина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024; (8): 291–306. [Shraïner E.V., Nikolaychuk K.M., Khavkin A.I., Veremchenko A.S., Levchenko I.D., Platonova G.Ya., et al. Pharmacodynamic characteristics of curcumin. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2024; (8): 291–306. (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-291-306
  47. Хавкин А.И., Налетов А.В. Куркумин — новое направление дополнительной терапии язвенного колита. *Педиатрическая фармакология*. 2024; 21 (6): 534–538. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V. Curcumin as a novel trend in adjunctive therapy for ulcerative colitis. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2024; 21 (6): 534–538. (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v21i6.2840
  48. Zheng T., Wang X., Chen Z., Ahmad R., Challa A., Liu G. Efficacy of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 35: 722–729. DOI: 10.1111/jgh.14911
  49. Coelho M.R., Romi M.D., Ferreira D.M.T.P., Zaltman C., Soares-Mota M. The use of curcumin as a complementary therapy in ulcerative colitis: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Nutrients*. 2020; 12: 2296. DOI: 10.3390/nu12082296
  50. Goulart R.A., Barbalho S.M., Rubira C.J., Araújo A.C., Lima V.M., Leoni B.R., et al. Curcumin therapy for ulcerative colitis remission: Systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 14: 1171–1179. DOI: 10.1080/17474124.2020.1808460
  51. Yin J., Wei L., Wang N., Li X., Miao M. Efficacy and safety of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Ethnopharmacol.* 2022; 289: 115041. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115041
  52. Хавкин А.И., Налетов А.В., Масюта Д.И., Махмутов Р.Ф. Роль витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2024; 23 (2): 58–62. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Masyuta D.I., Makhmutov R.F. Role of vitamin D in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: literature review. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2024; 23 (2): 58–62. (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v23i2.2722
  53. Boughanem H., Ruiz-Limón P., Pilo J., Lisbona-Montañez J.M., Tinahones F.J., Indias I.M., et al. Linking serum vitamin D levels with gut microbiota after 1-year lifestyle intervention with Mediterranean diet in patients with obesity and metabolic syndrome: A nested cross-sectional and prospective study. *Gut Microbes*. 2023; 15: 2249150. DOI: 10.1080/19490976.2023.224915
  54. Morvaridi M., Jafarirad S., Seyedian S.S., Alavinejad P., Cheraghian B. The effects of extra virgin olive oil and canola oil on inflammatory markers and gastrointestinal symptoms in patients with ulcerative colitis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74: 891–899. DOI: 10.1038/s41430-019-0549-z
  55. Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынина М.А., Москалюк О.Н. Орехи — важный компонент здорового питания. *Вопросы диетологии*. 2024; 14(4): 42–47. [Nalyotov A.V., Khavkin A.I., Matsynina M.A., Moskaljuk O.N. Nuts are an important component of a healthy diet. *Voprosy dietologii*. 2024; 14(4): 42–47. (in Russ.)]. DOI: 10.20953/2224-5448-2024-4-42-47
  56. Viale P.H. The benefits of nuts for cancer prevention. *J. Adv. Pract. Oncol.* 2019; 10: 102–103
  57. Bamberger C., Rossmeier A., Lechner K., Wu L., Waldmann E., Fischer S., et al. A walnut-enriched diet affects gut microbiome in healthy caucasian subjects: a randomized, controlled trial. *Nutrients*. 2018; 10: 244. DOI: 10.3390/nu10020244
  58. Nunes S., Danesi F., Del Rio D., Silva P. Resveratrol and inflammatory bowel disease: The evidence so far. *Nutr. Res.* 2018; 31: 85–97. DOI: 10.1017/S095442241700021X
  59. White B.A., Ramos G.P., Kane S. The Impact of Alcohol in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2021; 28: 466–473. DOI: 10.1093/ibd/izab089
  60. Scheffers L.E., Vos I.K., Utens E., Dieleman G., Walet S., Escher J.C. et al. Physical training and healthy diet improved bowel symptoms, quality of life, and fatigue in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2023; 77: 214–221. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003816

Поступила: 31.03.25

Received on: 2025.03.31

#### 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.



# Местное применение бактериофагов для лечения остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus*

В.А. Зингис<sup>1,2</sup>, Р.А. Кешишян<sup>1,2</sup>, И.А. Шавырин<sup>1</sup>, И.В. Цибилов<sup>1</sup>, М.А. Чиников<sup>2</sup>, И.В. Копылов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, 119620, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», 119049, Москва, Российская Федерация

## Topical application of bacteriophages for the treatment of osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*

V.A. Zingis<sup>1,2</sup>, R.A. Keshishyan<sup>1,2</sup>, I.A. Shavyrin<sup>1</sup>, I.V. Tsibikov<sup>1</sup>, M.A. Chinikov<sup>2</sup>, I.V. Kopylov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, 119620, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Peoples' Friendship University, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>State Budgetary Institution of Health Care of the City of Moscow «Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department», Moscow, Russian Federation

В настоящем обзоре проведен анализ научных публикаций, представлены современные взгляды по применению бактериофагов для лечения инфекции, локализованной в костной ткани, в частности, остеомиелита. Кратко рассмотрены этапы развития инфекционного процесса, особенности бактериальной инвазии, характерные для костной ткани, механизмы защиты бактериальных клеток, наиболее часто являющихся возбудителями остеомиелита. Такие защитные механизмы, как формирование биопленок, образование новых фенотипов внутри колоний микроорганизмов, значительно снижают эффективность иммунной системы, антибактериальной терапии. Долгосрочное выживание патогенов приводит к значительному ущербу окружающим тканям, потере костной массы.

Бактериофаги — это уникальный терапевтический резерв, они имеют отличный от антибактериальных препаратов механизм развития устойчивости, узко специфичны, способны к эрадикации биопленок и инфицированию патогенов с измененным фенотипом. В нашем обзоре мы пришли к выводу, что, невзирая на доказанную эффективность применения бактериофагов в отдельных исследованиях, методика находится на этапе изучения и ее нельзя масштабировать до отраслевого стандарта, требуется проведение дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** бактериофаги, хронический остеомиелит, биопленки, резистентность, бактериальные фенотипы.

**Для цитирования:** Зингис В.А., Кешишян Р.А., Шавырин И.А., Цибилов И.В., Чиников М.А., Копылов И.В. Местное применение бактериофагов для лечения остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus*. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 29–35. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-29-35

This review analyzes scientific publications and presents current views on the use of bacteriophages for the treatment of infections localized in bone tissue, in particular, osteomyelitis (hereinafter referred to as OMT). The stages of the development of the infectious process, the features of bacterial invasion characteristic of bone tissue, and the mechanisms of protection of bacterial cells, which are the most common causative agents of OMT, are briefly considered. Protective mechanisms such as biofilm formation and the formation of new phenotypes inside microbial colonies significantly reduce the effectiveness of the immune system and antibacterial therapy. Long-term survival of pathogens leads to significant damage to surrounding tissues and loss of bone mass.

Bacteriophages are a unique therapeutic reserve, they have a different mechanism of resistance development from antibacterial drugs, are highly specific, capable of eradicating biofilms and infecting pathogens with an altered phenotype. In our review, we came to the conclusion that, despite the proven effectiveness of the use of bacteriophages in individual studies, the technique is at the stage of study and cannot be scaled up to the industry standard, further research is required.

**Key words:** bacteriophages, chronic osteomyelitis, biofilms, resistance, bacterial phenotypes.

**For citation:** Zingis V.A., Keshishyan R.A., Shavyrin I.A., Tsibikov I.V., Chinikov M.A., Kopylov I.V. Topical application of bacteriophages for the treatment of osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 29–35 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-29-35

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Зингис Валерия Александровна — врач-травматолог-ортопед Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; аспирант Медицинского института Российского Университета Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы; ORCID: 0009-0009-0888-844X  
E-mail: miss.zingis@ya.ru

Кешишян Размик Арамович — д.м.н., проф. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, гл.н.с. кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы; ORCID: 0000-0003-3686-3708

Шавырин Илья Александрович — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям

им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0000-0002-1837-3249

Цибилов Илья Владимирович — врач травматолог-ортопед Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0009-0002-7929-9625  
119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Чиников Максим Алексеевич — д.м.н., проф. кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы; ORCID: 0000-0002-1116-2529

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Копылов Илья Викторович — детский хирург Морозовской детской городской клинической больницы; ORCID: 0000-0001-9983-8660  
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9, стр. 21

Остеомиелит остается актуальной проблемой, является одним из заболеваний, трудно поддающихся лечению [1, 2]. Важно учитывать, что костная ткань имеет особенности строения и течения инфекционного процесса, которые осложняют проникновение антибактериальных препаратов, а также клеток и факторов иммунной системы к очагу воспаления [3–5]. Таким образом, кость является «идеальным» локусом для прикрепления, размножения микроорганизмов и формирования биопленок — колоний микроорганизмов с измененными фенотипами [6–10]. Такие факторы, как рост количества патогенов, устойчивых к антибактериальной терапии, особенности течения инфекционного процесса в костной ткани подчеркивают необходимость разработки новых методов лечения и способов доставки лекарственных средств в очаг воспаления [3, 5, 11–15]. Важно учитывать, что терапевтические средства должны быть высокоспецифичны, не способствовать развитию устойчивости к антимикробным препаратам [16, 17]. Бактериофаги соответствуют вышеперечисленным условиям [18–20]. Согласно доклиническим исследованиям, фаги способны разрушать биопленки, снижать дозу антибактериальных препаратов, необходимую для достижения эффективной концентрации [17, 21–23]. Эти результаты дают основание полагать, что потенциальный синергизм фаговой и антибактериальной терапии позволит повысить эффективность лечения инфекционных заболеваний [17–19, 24]. Вышеперечисленные факторы являются мотивацией для проведения исследований в области фаготерапии [16, 17, 25].

Бактериофаги были открыты в начале 20 века [16, 20]. Фаготерапия имела многообещающие перспективы [20, 23]. По данным отечественной литературы бактериофаги успешно применялись для лечения раневых и кишечных инфекций, в том числе для локализации вспышек холеры в 20 веке, например, во время Великой Отечественной Войны [17, 20]. После изобретения антибактериальных препаратов интерес к изучению фаготерапии постепенно угас, так как антибиотики более просты в изготовлении, применении и хранении, обладают широкой специфичностью и относительно дешевы [14, 16]. Несмотря на это в СССР были продолжены исследования этой темы, налажено промышленное производство препаратов бактериофагов [17]. В настоящий момент единственной страной, производящей бактериофаги в медицинских целях в промышленных масштабах, является Российская Федерация [16, 20].

На фоне глобализации проблемы антибиотикорезистентности возрождается интерес к исследованию потенциальной пользы применения фагов и как монотерапии, и в сочетании с антибиотиками [3, 18, 25]. Учитывая развитие генной инженерии, возможность производить синтетические бактериофаги с необходимыми свойствами и вносить изме-

нения в геном уже существующих видов бактериофагов, открываются новые перспективы для, казалось бы, закрытой темы фаготерапии [25]. В настоящее время все чаще появляются отдельные сообщения об эффективности применения бактериофагов у пациентов, инфицированных патогенами с множественной антибиотикоустойчивостью [21, 23].

Данный литературный обзор был написан на основании систематического анализа и обобщения современных научных данных об эффективности, безопасности, методологии применения и перспективах использования бактериофагов и фаговых продуктов в терапии остеомиелита. Для выявления релевантных публикаций был проведен комплексный поиск в следующих электронных базах данных: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, ScienceDirect, Google Scholar (для поиска «серой» литературы и актуальных препринтов). Поиск ограничивался публикациями на английском и русском языках, без строгих ограничений по дате публикации, но с акцентом на работы, опубликованные за последние 10 лет (2015–2025 гг.), для отражения наиболее современных подходов. Дополнительно проводился ручной поиск ссылок в найденных обзорных статьях и клинических случаях.

### Особенности течения воспалительного процесса в костной ткани, обусловленного *Staphylococcus aureus*

Золотистый стафилококк — наиболее часто встречающийся возбудитель инфекционного процесса в костной ткани. Согласно данным различных исследований, он является причиной развития остеомиелита более чем в 50% случаев [1, 2, 8]. Существует множество известных факторов патогенности стафилококков — внутриклеточное персистирование, препятствие и резистентность к фагоцитозу, индуцированный лизис клеток, инактивация антимикробных пептидов, разрыв бета-лактамового кольца в составе антибиотиков, ингибирование систем комплемента, хемотаксис нейтрофилов, формирование биопленок и другие [3, 7, 14, 15]. Наиболее полный набор факторов встречается именно у золотистого стафилококка [2, 3]. Например, *St. aureus* образует каталазу, которая защищает бактерии от воздействия активных форм кислорода, так как разрушает перекись водорода, что делает возможным выживание бактерий в фагоцитах, эпителиальных клетках, остеоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках [3, 14]. Также поверхностные белки стафилококка напрямую взаимодействуют с остеокластами и остеобластами, активируя и ингибируя их соответственно [3, 4]. Способность к внутриклеточной персистенции способствует рецидиву инфекционного процесса. По данным различных источников, частота хронизации остеомиелита составляет от 20% до 65% [1–3].

Однако, особенности течения инфекционного процесса обусловлены не только факторами патогенности микроорганизма, но и строением костной ткани. Так, остеоциты лежат в трехмерной сети, в которой лакуны — пространства, содержащие тела остеоцитов — соединены каналами, которые представлены цитоплазматическими отростками остеоцитов. Так называемая лакуноканаликулярная сеть образована клетками, выстилающими поверхность кости, остеоцитами и клетками костного мозга [4, 5]. Совокупность сообщающихся между собой каналовцев и лакун является «идеальным» локусом для адгезии и размножения бактерий и образования биопленок [3, 6, 18]. Вероятно, что внутри лакуноканаликулярной сети невозможно достичь минимальной ингибирующей концентрации антибактериальных препаратов [11, 15].

В модели остеомиелита *in vivo* было задокументировано не только попадание золотистого стафилококка внутрь лакуноканаликулярной сети, но и передвижение бактерий внутри (несмотря на неподвижную природу *St. aureus* — предполагается, что это происходит посредством асимметричного бинарного деления) [4]. Стоит отметить, что длительное персистирование инфекционных агентов в костной ткани приводит к активации остеокластов, ингибированию остеобластов, индукции экспрессии цитокинов и, как следствие, к потере костной ткани [3, 4]. Факторы воспаления (IL-1, 6, 12) также способствуют разрушению костного матрикса и трабекул. Нарушение васкуляризации в связи с выраженной деструкцией окружающих тканей затрудняет попадание антибактериальных препаратов и факторов иммунной защиты в очаг воспаления [5, 11].

Но одна из главных причин формирования инфекционного очага и рецидивирования воспалительного процесса в костной ткани — биопленкообразование патогенов. Биопленки — микробные сообщества, встроенные во внеклеточную матрицу, продуцируемую патогенами, могут состоять из полисахаридов, липидов, белков и внеклеточной ДНК [6, 9, 10]. Состояние биопленки позволяет патогенам быть устойчивыми к лечению антибиотиками (бактерии внутри биопленки в 10–1000 раз устойчивее к антибиотикам) и воздействию факторов иммунной системы из-за структурной и метаболической гетерогенности, которая обусловлена одновременным сосуществованием микробных клеток в различных состояниях, сочетающихся с активным синтезом межклеточного матрикса [15, 25].

Внутрибиопленочная среда характеризуется недостатком питательных веществ и кислорода, что приводит к возникновению так называемых «спящих» клеток — персистентов. Персистенты — клетки в состоянии сниженной метаболической активности, характеризующиеся повышенной устойчивостью к антибиотикам:

SCV — small colony variants — характерны колонии небольшого размера, медленный рост и обменные процессы (в частности, снижение выработки АТФ), сниженный мембранный потенциал (важно в контексте устойчивости к антибиотикам — может уменьшиться поступление внутрь клетки аминокликозидов), а также усиленное образование биопленки [14, 26];

VBNC — viable but non-culturable — метаболически наименее активны, не растут на питательных средах, возникают под действием антибиотиков, из всех фенотипов наиболее устойчивы [3, 25].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что лечение остеомиелита должно быть комбинированным и направленным не только на вне- и внутриклеточную активность бактерий, но и на формирование биопленок, а также диффузию через них и их деструкцию [18, 19, 21]. Одним из терапевтических резервов для разработки такого лечения могут стать бактериофаги [10, 16–18, 20, 23].

### Свойства бактериофагов, достоинства и недостатки фаготерапии

Бактериофаги — вирусы бактерий, они являются одной из древнейшей форм жизни на земле и возникли примерно в одно время с бактериями [7, 16]. В течение своей эволюции бактериофаги приспосабливались преодолевать механизмы защиты своих клеток-хозяев и, как следствие, показывают высокую бактерицидную активность. Но и бактерии также выработали механизмы защиты, блокирующие бактериофагов на различных этапах их действия [3, 14].

В норме множество видов бактериофагов присутствуют в организме человека, например, в кишечнике, и регулируют популяцию микробиома, убивая целевые патогенные бактерии, при этом не нанося вреда нормальной микрофлоре [10, 20]. Для транспорта внутри организма фаги используют механизм транскитоza, который позволяет им мигрировать через слои клеток эпителия и способствует попаданию к месту локализации бактериального очага в организме [5, 11]. Также бактериофаги способны проникать через гематоэнцефалический барьер и попадать в инфицированную костную ткань [4, 18].

Из преимуществ бактериофагов хочется отметить их природное происхождение, отсутствие вреда для организма человека (они классифицированы FDA как «Generally Recognized As Safe»), высокую специфичность, размножение только в присутствии бактериального хозяина и самостоятельную элиминацию после уничтожения целевых клеток [16, 18, 24]. В процессе утилизации фагов участвуют тканевые макрофаги. В некоторых исследованиях отмечалось, что при введении бактериофагов в очаг воспаления происходило снижение уровня провоспалительных цитокинов и инфильтрации лейкоцитов в окружающих тканях [21].

Очень важным преимуществом фагов является способность отдельных видов к разрушению биопленок [6, 9, 25]. На данном этапе не существует препаратов, обладающих таким свойством, хотя ведется большое количество исследований в этом направлении [25].

Существуют три категории ферментов бактериофагов, способных влиять на биопленку: ферменты, подвергающие гидролизу внеклеточные полимерные вещества биопленки; ферменты, разрушающие капсулу бактериальной клетки, и ферменты, разрушающие клеточную стенку бактерий [9, 10, 26]. Также существует по крайней мере один вид фага, продуцирующий ДНКазу, что, вероятно, обеспечивает большую скорость продвижения по биопленке, так как в ее состав может входить внеклеточная ДНК [15, 26].

Исходя из результатов анализа доступной нам литературы, эффективность эрадикации биопленок с помощью фагов может быть значительной, особенно в случае, если направлять их не на среду, а на сами биопленки [6, 26]. Отдельное внимание уделено тому, что для полного разрушения биопленок требуется применение высоких доз бактериофагов, должны использоваться концентрации не менее  $10^8$  фагов/мл и даже более высокие дозировки [22, 26].

Хочется отметить, что существует искусственно синтезированный штамм стафилококкового фага, способный к эрадикации биопленок и обладающий широким спектром литической активности в отношении бактерий рода *Staphylococcus*. Данный штамм запатентован (RU 2565824 C1) и хранится в коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» под номером Ph-1312. Похожими свойствами обладает штамм бактериофага SA18, но он специфичен только для золотистого стафилококка. Он депонирован в Государственной Коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур (ГКПМ — ОБОЛЕНСК) Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии (ФБУН ГНЦ ПМБ) под регистрационным номером Ph 62.

Но есть также и отрицательные стороны применения бактериофагов. Так, высокая специфичность может быть не только плюсом, но и минусом [16, 17]. Определенный штамм бактериофага будет эффективен против узкого ряда микроорганизмов, и незначительная мутация в них в ходе развития инфекционного процесса может привести к неэффективности применяемого бактериофага [3, 14]. В случае, если возбудителями инфекции являются несколько видов бактерий, требуется применение фагового коктейля, в котором будут специфичны для каждого вида микроорганизмов бактериофаги [18, 23]. Существенным минусом является дороговизна и сложность производства, требующая использования методов генной и биоинженерии, а также неустойчивость препаратов при хранении [16, 22]. Стоит отметить, что при введении бактериофагов в организм развивается иммун-

ный ответ и, как следствие, выработка антител, инактивирующих бактериофаг, но по результатам ряда экспериментов было выяснено, что для достижения клинически значимого иммунного ответа требуется введение больших доз, чем нужно для фаготерапии [17].

Также нельзя не сказать о бюрократических сложностях, возникающих при попытке использовать бактериофаги в медицинских целях [16, 24]. Из-за узкой специфичности фагов невозможно разработать стандартизированный препарат, который будет подходить большинству пациентов. Зачастую требуется разработка индивидуального фагового коктейля для конкретного больного, и, соответственно, получение разрешения на его использование [18, 24]. Значит, необходима разработка упрощенных правил, которые позволили бы быстро решать вопрос о возможности применения персонализированного препарата. К сожалению, в нашей стране применение таких индивидуальных препаратов запрещено [16, 20].

Бактериофаги могут быть введены в организм любым из известных методов — местно или системно. В нашем обзоре мы уделяем внимание способам местного применения препаратов бактериофагов. В таблице 1 представлены результаты экспериментов на животных по применению бактериофагов для лечения остеомиелита.

В 2020 году было проведено экспериментальное исследование на мышах, в котором исследовалась эффективность монотерапии бактериофагами при хроническом 14-дневном остеомиелите, вызванном метициллин-резистентным *St. aureus* [26, 27]. Животные были разделены на две группы: контрольная — со стандартными методами лечения, и группа, в которой применялись только бактериофаги, использовалось системное и местное применение. В группе с фагами количество бактерий в кости уменьшилось на 99% по сравнению с контрольной группой. Также отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов и меньшая деструкция костной ткани, не было выявлено развития устойчивости MRSA (метициллин-резистентный золотистый стафилококк) к применяемым фагам. В таблице 2 представлены клинические примеры использования бактериофагов у людей с остеомиелитом.

Хотелось бы сказать о результатах комплексного лечения хронического остеомиелита с применением бактериофагов, выполненное нашими соотечественниками в 2013 году [17]. В исследовании участвовали 40 пациентов с хроническим остеомиелитом. Пациенты были разделены на три группы: первая группа получала комплексное лечение, включающее хирургическую санацию, антибиотики, введение специфического бактериофага и озонотерапию. Вторая группа получала только хирургическое лечение и антибиотики, а третья — только антибактериальную терапию. В первой группе положительный результат (купирование



инфекционно-воспалительного процесса) был достигнут у 82,4% пациентов, во второй группе — у 31,3%, а в третьей — у 14,2%. Это может свидетельствовать о высокой эффективности применения бактериофагов в совокупности с другими методами лечения.

В систематическом обзоре клинических случаев остеомиелита, для лечения которого использовалась фаготерапия как в моноварианте, так и в комбина-

ции с антибиотиками, общий показатель успеха лечения хронического остеомиелита составил 71% [18].

## Заключение

Фаготерапия представляет собой уникальный терапевтический резерв для пациентов, страдающих от инфекций, вызванных патогенами с множественной антибиотикоустойчивостью, а также для больных

Таблица 1. Результаты экспериментов на животных по применению бактериофагов для лечения остеомиелита

Модель заболевания	Инфекционный агент	Модельное животное	Способ введения бактериофага	Результат лечения	Ссылка
Острый остеомиелит	<i>St. aureus</i>	Кролик	Инъекции в область поражения	Полное излечение	[23]
Хронический остеомиелит	<i>St. aureus</i>	Кролик	Инъекции в область поражения	Клиническое улучшение, подтвержденное гистологически	[23]
Хронический остеомиелит (множественная устойчивость к антибиотикам)	<i>St. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Собака	Инъекции в область поражения и внутривенные инъекции	Полное излечение, подтвержденное микробиологическим и лучевыми методами	[28]

Таблица 2. Клинические примеры использования бактериофагов у людей с остеомиелитом

Заболевание	Возбудитель	Анамнез	Способ введения	Результат лечения
Хронический остеомиелит на фоне диабетической язвы голени [23].	<i>Staphylococcus aureus</i>	Рецидив язвенных дефектов после хирургического лечения, неэффективность применения антибактериальных препаратов. В период лечения фагами не получала антибиотики.	Перорально - Интестифаг и Стафилофаг Местно — Стафилофаг 10 мл на марлевой салфетке каждый день	Полное излечение на 18-ой неделе лечения, по данным рентгенографии голени в течение 2 лет после терапии рецидива остеомиелита нет.
Хронический остеомиелит на фоне диабетической язвы стопы [23].	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> Все выявленные возбудители обладали множественную устойчивость к антибиотикам.	Незаживающая в течение нескольких месяцев диабетическая язва стопы, неэффективность антибактериального лечения. Рентгенография стопы выявила типичные признаки остеомиелита. В период лечения фагами не получал антибиотики.	Перорально Интестифаг и Стафилофаг Местно Стафилофаг инъекция в область поражения 20 мл (фаг против <i>Burkholderia cepacia</i> не был найден)	Клиническое улучшение, через 6 недель наблюдалось значительное уменьшение площади раневой поверхности, по данным КТ стопы признаков остеомиелита не было выявлено. В течение года после терапии рецидива нет.
Хронический остеомиелит на фоне диабетической язвы первого пальца стопы [21].	<i>Staphylococcus aureus</i>	Пациент в течение длительного времени получал терапию антибиотиками без выраженной положительной динамики, была угроза ампутации дистальной фаланги. В период лечения фагами не получал антибиотики.	Инъекция в область поражения Стафилофага 0,7 куб.см. один раз в неделю.	Полное излечение, закрытие раневой поверхности. По данным рентгенографии стопы, признаков остеомиелита нет. В течение трех лет после терапии признаков рецидива нет.

с рецидивирующими гнойными инфекциями, в частности, инфекциями костной ткани. Однако внедрение фаготерапии в клиническую практику сдерживается множеством факторов.

Необходима стандартизация фаговых препаратов, включая определение спектра их активности, стабильности и безопасности. Важным аспектом является также разработка эффективных методов доставки фагов к очагу инфекции, особенно в случае глубоко расположенных или труднодоступных поражений. Кроме того, необходимо преодолеть регуляторные барьеры, препятствующие широкому внедрению фаготерапии в клиническую практику. Разработка четких протоколов применения, основанных на принципах доказательной медицины, и получение разрешений от регулирующих органов являются ключевыми шагами в этом направлении.

Хотя бактериофаги не могут полностью заменить антибиотики, их потенциальный синергизм открывает многообещающие горизонты, а примеры успешного

излечения пациентов с помощью фаговой терапии впечатляют. Несмотря на доказанную эффективность бактериофагов в отдельных исследованиях, на данном этапе требуется более углубленное изучение их свойств и механизмов взаимодействия с колониями бактерий и биопленками. Таким образом, фаготерапия, как один из инновационных подходов к борьбе с инфекциями, нуждается в дальнейшем исследовании, чтобы полностью раскрыть свои возможности.

Повышение осведомленности врачей и пациентов о преимуществах и ограничениях фаготерапии также играет важную роль. Необходимо проводить образовательные программы и научные конференции для распространения информации о современных достижениях в области фаговой терапии и развеивания существующих мифов и предубеждений. Только комплексный подход, включающий научные исследования, стандартизацию препаратов и образовательные инициативы, позволит раскрыть весь потенциал фаготерапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Nasser A., Azimi T., Ostadmohammadi S., Shariati A., Asadollahi P., Soroush S. A comprehensive review of bacterial osteomyelitis with emphasis on *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog.* 2020; 148: 104431. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104431
2. Гришаев В.В., Шамсиев А.М. Современные представления о метафизарно-эпифизарном остеомиелите. Обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2021; 18(3): 149–156. [Grishaev V.V., Shamsiev A.M. Modern concepts of metaphyseal-epiphyseal osteomyelitis. Literature review. *Khirurgiya Pozvonochnika (Spine Surgery)*. 2021; 18(3): 149–156 (in Russ.)] DOI: 10.14531/ss2021.3.149-156
3. Gimza B.D., Cassat J.E. Mechanisms of Antibiotic Failure During *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis. *Front Immunol.* 2021; 12: 638085. DOI: 10.3389/fimmu.2021.638085
4. de Mesy Bentley K.L., Trombetta R., Nishitani K., Ito H., Giddings V.L., Kates S.L. Evidence of *Staphylococcus aureus* Deformation, Proliferation, and Migration in Canaliculi of Live Cortical Bone in Murine Models of Osteomyelitis. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(5): 985–990. DOI: 10.1002/jbmr.3055
5. Крупаткин А.И., Дорохин А.И., Адрианова А.А. Роль микроциркуляции костной ткани в ее жизнедеятельности и репаративной регенерации. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022; 21(1): 12–17. [Krupatkin A.I., Dorokhin A.I., Adrianova A.A. The role of bone tissue microcirculation in its vital activity and reparative regeneration. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2022; 21(1): 12–17 (in Russ.)] DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-12-17
6. Гордина Е.М., Божкова С.А. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. Медицинское обозрение. 2021; 8: 29–32. [Gordina E.M., Bozhkova S.A. Bacterial biofilms in orthopedics: the problem and possible prospects for prevention. *Meditsinskoe Obozrenie (Medical Review)*. 2021; 8: 29–32 (in Russ.)] DOI: 10.32364/2587-6821-2021-8-29-32
7. Литусов Н.В. Частная бактериология. Екатеринбург: УГМУ; 2017. 707 с. [Litusov N.V. *Chastnaya bakteriologiya (Private Bacteriology)*. Yekaterinburg: UGMU; 2017. 707 p. (in Russ.)]
8. Zhang K., Bai Y.Z., Liu C., Wang Y., Zhang K., Wang L. et al. Composition of pathogenic microorganism in chronic osteomyelitis based on metagenomic sequencing and its application value in etiological diagnosis. *BMC Microbiol.* 2023; 23(1): 313. DOI: 10.1186/s12866-023-03046-x
9. Сытачева Н.А., Сакаева Э.Х. Биопленки: структура, этапы формирования и методы борьбы. Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. 2024;(1): 45–52. [Sytacheva N.A., Sakayeva E.Kh. Biofilms: structure, formation stages and control methods. *Vestnik Permskogo Natsional'nogo Issledovatel'skogo Politekhnikeskogo Universiteta (Bulletin of Perm National Research Polytechnic University)*. 2024;(1): 45–52 (in Russ.)]
10. Дрюккер В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках. Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. 2012; 5(3): 45–52. [Dryukker V.V., Gorshkova A.S. Bacteriophages and their functioning in biofilms. *Izvestiya Irkutskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya. Ekologiya (Bulletin of Irkutsk State University. Series: Biology. Ecology)*. 2012; 5(3): 45–52 (in Russ.)]
11. Cobb L.H., McCabe E.M., Priddy L.B. Therapeutics and delivery vehicles for local treatment of osteomyelitis. *J Orthop Res.* 2020; 38(10): 2091–2103. DOI: 10.1002/jor.24689
12. Huang Z.D., Zhang Z.J., Yang B., Wang W.Y., Zhang Y.Q., Liu J.H. Pathogenic detection by metagenomic next-generation sequencing in osteoarticular infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 471. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00471
13. Malandain D., Bémer P., Leroy A.G., Lombart E., Brochard J., Hamdad F. Assessment of the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI® cartridge system to diagnose prosthetic joint infection: A multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(1): 83.e1–83.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.017
14. Ellington J.K., Harris M., Hudson M.C., Webb L.X., Shertertz R., Moon R.E. Intracellular *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance: Implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res.* 2006; 24(1): 87–93. DOI: 10.1002/jor.20003

15. Jefferson K.K., Goldmann D.A., Pier G.B. Use of confocal microscopy to analyze the rate of vancomycin penetration through *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(6): 2467–2473. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2467-2473.2005
16. Власов В.В., Тикунова Н.В., Морозова В.В. Бактериофаги как лечебные средства: что мешает их применению в медицине. *Биохимия*. 2020; 85(11): 1587–1600. [Vlasov V.V., Tikunova N.V., Morozova V.V. Bacteriophages as therapeutic agents: what hinders their use in medicine. *Biokhimiia* (Biochemistry). 2020; 85(11): 1587–1600 (in Russ.)]. DOI: 10.31857/S0320972520110068
17. Шевалаев Г.А., Ефремов И.М. Комплексное применение антибиотика, озона и фаготерапии для лечения пациентов с хроническим остеомиелитом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2013;(2): 104–114. [Shevalaev G.A., Efremov I.M. Complex application of antibiotic, ozone and phage therapy for treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Izvestiia Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Povolzhskii Region. Meditsinskie Nauki* (University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences). 2013;(2): 104–114 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/2072-2354.2013.0.2.104-114
18. Genevière J., McCallin S., Huttner A., Bassetti S., Esseiva C., Guery P. A systematic review of phage therapy applied to bone and joint infections: An analysis of success rates, treatment modalities and safety. *EFORT Open Rev*. 2021; 6(12): 1148–1156. DOI: 10.1302/2058-5241.6.210073
19. Akanda Z.Z., Taha M., Abdelbary H. Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections. *J Orthop Res*. 2018; 36(4): 1051–1060. DOI: 10.1002/jor.23755
20. Хайруллин И.Н., Поздеев О.К., Шаймарданов Р.Ш. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2002; 83(4): 256–260. [Khairullin I.N., Pozdeev O.K., Shaimardanov R.Sh. Effectiveness of specific bacteriophages application in treatment and prevention of surgical postoperative infections. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal* (Kazan Medical Journal). 2002; 83(4): 256–260 (in Russ.)]
21. Fish R., Kutter E., Bryan D., Wheat G., Kohler T., Townsend E. et al. Resolving Digital Staphylococcal Osteomyelitis Using Bacteriophage-A Case Report. *Antibiotics* (Basel). 2018; 7(4): 87. DOI: 10.3390/antibiotics7040087
22. Kishor C., Mishra R.R., Saraf S.K., Kumar D., Kumar S., Singh W.N. Phage therapy of staphylococcal chronic osteomyelitis in experimental animal model. *Indian J Med Res*. 2016; 143(1): 87–94. DOI: 10.4103/0971-5916.178615
23. Nadareishvili L., Hoyle N., Nakaidze N., Nizharadze D., Kutateladze M., Balarjishvili N. et al. Bacteriophage Therapy as a Potential Management Option for Surgical Wound Infections. *PHAGE* (New Rochelle). 2020; 1(3): 123–135. DOI: 10.1089/phage.2020.0010
24. Amankwah S., Abdella K., Kassa T. Bacterial Biofilm Destruction: A Focused Review On The Recent Use of Phage-Based Strategies With Other Antibiofilm Agents. *Nanotechnol Sci Appl*. 2021; 14: 161–177. DOI: 10.2147/NSA.S325594
25. Брюсов П.Г., Лищук А.Н., Потанов В.А. Развитие концепции комплексного лечения послеоперационного стерномедиастинита. *Клиническая медицина*. 2022; 100(9–10): 45–50. [Briusov P.G., Lishchuk A.N., Potanov V.A. Development of the concept of complex treatment of postoperative sternomediastinitis. *Klinicheskaiia Meditsina* (Clinical Medicine). 2022; 100(9–10): 45–50 (in Russ.)]
26. Gibb B.P., Hadjiargyrou M. Bacteriophage therapy for bone and joint infections. *Bone Joint J*. 2021; 103-B(2): 234–244. DOI: 10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0452.R2
27. Hawkins C., Harper C., Jones B., Lang A., Laird T., Maddox T. et al. Case Report: Successful Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Osteomyelitis in a Dog Using Phage Therapy. *J Vet Intern Med*. 2022; 36(5): 1783–1787. DOI: 10.1111/jvim.16521

Поступила: 02.09.25

Received on: 2025.09.02

*Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.*

*Funding source. The authors declare that there is no external funding for the research and publication of this article.*

*Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.*

*Conflict of interest. The authors declare that there are no apparent or potential conflicts of interest related to the research and publication of this article.*

## Долгосрочное влияние железа, витамина Е и фолиевой кислоты на показатели красного ростка кроветворения у детей, родившихся недоношенными

Н.В. Коротаева<sup>1,2</sup>, Л.И. Ипполитова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, Российская Федерация

<sup>2</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», 394066, Воронеж, Российская Федерация

## Long-term effects of iron, vitamin E, and folate on hematopoiesis red germ parameters in preterm infants

N.V. Korotaeva<sup>1,2</sup>, L.I. Ippolitova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, 394036, Voronezh, Russian Federation

<sup>2</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital № 1, 394066, Voronezh, Russian Federation

Ранняя анемия недоношенных — одно из наиболее частых патологических состояний, встречающихся у недоношенных новорожденных. В настоящее время остаются актуальными исследования, направленные на выявление новых методов консервативной коррекции анемий у недоношенных новорожденных с целью предотвращения прогрессирования данного патологического процесса и снижения частоты инвазивных методов коррекции тяжелого анемического синдрома.

Цель исследования: оценка сравнительной эффективности применения железа, витамина Е и фолиевой кислоты в качестве препаратов выбора для профилактики и лечения анемии недоношенных детей.

Материалы и методы. Исследование включало в себя 85 недоношенных детей из группы риска по развитию ранней анемии, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. В рамках стандартного протокола лечения и выхаживания данного контингента детей, были назначены лекарственные препараты (витамин Е, фолиевая кислота, препараты железа). В установленные декретированные сроки — 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев — у вошедших в исследование детей производилась оценка уровней гемоглобина, эритроцитов и ферритина.

Результаты исследования. Было установлено, что в долгосрочной перспективе использование препаратов железа в дозе 2 мг/кг/сут с целью профилактики развития анемии у недоношенных новорожденных имело наибольшую эффективность (показатели ферритина к концу 7 недели жизни в данной группе детей имели самые максимальные значения,  $p < 0,05$ ). В отношении использования витамина Е и фолиевой кислоты наблюдалась обратная динамика — у новорожденных, не получавших рутинно данные лекарственные препараты, показатели ферритина, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита преобладали или же оставались в равных значениях с аналогичными показателями у детей, получавших данные лекарственные средства рутинно ( $p < 0,05$ ).

Заключение. Определены наиболее эффективные дозы препаратов, используемые для профилактики развития анемии недоношенных, согласно установленным стандартным протоколам лечения.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные, ранняя анемия, фолиевая кислота, витамин Е, препараты железа, первый год жизни, катамнез

**Для цитирования:** Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И. Долгосрочное влияние железа, витамина Е и фолиевой кислоты на показатели красного ростка кроветворения у детей, родившихся недоношенными. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 36–43. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-36-43

Early anemia of premature infants is one of the most common pathological conditions found in premature newborns. Currently, there are still relevant studies aimed at identifying new methods of conservative correction of anemia in premature newborns in order to prevent the progression of this pathological process and reduce the frequency of invasive methods of correction of severe anemia syndrome.

The aim of the study was to evaluate the comparative effectiveness of iron, vitamin E and folic acid as drugs of choice for the prevention and treatment of early anemia in premature infants.

Materials and methods. The study included 85 premature infants at risk of developing early anemia who were treated in the Department of Pathology of newborns and premature infants. As part of the standard protocol for the treatment and care of this contingent of children, medications (vitamin E, folic acid, iron preparations) were prescribed in appropriate preventive dosages. Within the prescribed time limits — 3 months, 6 months, 9 months and 12 months — the children included in the study were assessed for hemoglobin, erythrocytes and ferritin levels.

The results of the study. It was found that in the long term, the use of iron preparations at a dose of 2 mg/kg/day to prevent the development of early anemia in premature newborns was most effective (ferritin values by the end of the 7th week of life in this group of children had the highest values,  $p < 0.05$ ). With regard to the use of vitamin E and folic acid, the opposite dynamics were observed — in newborns who did not receive these medications on a routine basis, the indicators of ferritin, erythrocytes, hemoglobin and hematocrit prevailed or remained in equal values with similar indicators in children who received these medications on a routine basis ( $p < 0.05$ ).

Conclusion. The most effective doses of drugs that are routinely used as drugs of choice for the prevention of early anemia in newborns have been determined.

**Key words:** newborns, early anemia, folic acid, vitamin E, iron preparations.

**For citation:** Korotaeva N.V., Ippolitova L.I. Long-term effects of iron, vitamin E, and folate on hematopoiesis red germ parameters in preterm infants. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 36–43 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-36-43

© Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И., 2025

Адрес для корреспонденции: Коротаева Наталья Владимировна — к.м.н., доцент кафедры неонатологии и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; врач неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра Воронежской областной клинической больницы № 1; ORCID: 0000-0001-5859-7717

E-mail: korotaeva.nv@mail.ru

Ипполитова Людмила Ивановна — д.м.н., зав. кафедрой неонатологии и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, внештатный неонатолог Воронежской области; ORCID: 0000-0001-7076-0484  
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д.10



**В** настоящее время наиболее проблемным направлением практической неонатологии является изучение особенностей выхаживания глубоко недоношенных детей в связи с развитием у данной когорты огромного количества осложнений [1]. Одним из таких осложнений является развитие ранней анемии недоношенных [2]. Основными причинами реализации данного патологического состояния является недостаточная выработка эритропоэтина, флеботомические потери ввиду плановых заборов анализов крови (с целью проведения необходимого спектра лабораторно-диагностических исследований), неблагоприятные факторы пре- и постнатального периода (например, тяжелый врожденный инфекционный процесс, геморрагическое поражение ЦНС и т.д.) [3]. Длительное существование у недоношенного ребенка анемического синдрома приводит к нарушению адекватной перфузии в различных органах и тканях, что приводит к их кислородному голоданию [5, 6]. При тяжелом течении данного патологического состояния таким детям часто требуется проведение трансфузии донорских эритроцит-содержащих сред, что сопряжено с большим количеством осложнений [7]. Таким образом, в настоящее время все еще остаются актуальными исследования, направленные на выявление новых методов консервативной коррекции анемий у недоношенных новорожденных с целью предотвращения прогрессирования данного патологического процесса и снижения частоты инвазивных методов коррекции тяжелого анемического синдрома [8].

**Цель исследования:** оценка сравнительной эффективности применения железа, витамина Е и фолиевой кислоты в качестве препаратов выбора для профилактики и лечения анемии недоношенных детей.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено рандомизированное проспективное исследование с участием 85 детей с весом при рождении менее 1500 г (гестационный возраст 24–33 недели), находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. Исследование инициировано на кафедре неонатологии и педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет». Забор и проведение всех необходимых лабораторных исследований проводились в рамках стандартных протоколов лечения. Набор участников исследования и регистрация результатов проводились с января 2022 по январь 2024 года. Пациенты наблюдались с момента установления диагноза «ранняя анемия новорожденных» и до достижения ими возраста 12 месяцев. Критериями исключения были отказ официальных законных представителей ребенка в участие на каком-либо этапе исследования; отсутствие необходимых данных в медицинской документации ребенка; нали-

чие в анамнезе у детей информации о трансфузиях эритроцит-содержащих компонентов.

У новорожденных в возрасте 7–8 недель с установленным диагнозом «ранняя анемия недоношенных» или находящихся в группе риска по развитию данного состояния был произведен забор крови с целью определения уровня ферритина (повторные заборы уровня ферритина не производились ввиду технических возможностей лаборатории). Согласно стандартному протоколу лечения с профилактической целью у данной группы новорожденных были назначены витамин Е – 5–10 мг/сут, фолиевая кислота – 100 мкг/сут, препараты железа – 2–5 мг/кг/сут после окончания курса эритропоэтина в дозе 750 ЕД/кг/нед в течение 6 недель (оценивалась эффективность использования данных лекарственных средств в качестве меры профилактического лечения поздней анемии новорожденных). В установленные декретированные сроки – 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев – у вошедших в исследование детей производилась оценка уровней гемоглобина, эритроцитов и ферритина в соответствии со стандартным протоколом ведения данной когорты детей. Необходимые лабораторные показатели брались из данных медицинской документации отделения катамнеза.

По каждому из оцениваемых критериев были сформированы по 2 исследуемые группы. Для препаратов железа: 1 группа – дети, получившие препараты железа в дозе 2 мг/кг/сут, 2 группа – 5 мг/кг/сут. Для витамина Е и фолиевой кислоты: 1 группа – дети, получавшие выбранный препарат, 2 группа – дети, в чье лечение данный препарат не был включен.

Все новорожденные, вошедшие в исследование, получали необходимую нутритивную поддержку в виде энтерального кормления (при наличии грудного молока – вскармливание проводилось с использованием данного субстрата, при недостаточной белково-энергетической нагрузке – с добавлением фортификатора; при отсутствии грудного молока – специализированной смесью для недоношенных новорожденных). Дополнительное разделение в исследуемых группах по виду энтерального вскармливания не проводилось. Прикормы вводились согласно национальному календарю в специально установленные декретированные сроки с 4 месяцев.

Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» (ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 246000, Российская Федерация), протокол № 4 от 05.12.2019 года).

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывали. В случае отсутствия информации по какому-либо из оцениваемых критериев данные новорожденные исключались из исследования. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6

(разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1$  —  $Q3$ ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью  $t$ -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Статистически значимые показатели определялись при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Была произведена оценка лабораторных показателей 85 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом от 27 до 33 недель ( $Me$  29,5 [28, 00; 31,00]), с весом менее 1500 г ( $Me$  1240 [997,50; 1405,00]), из которых на мужской пол приходится — 48% ( $n=41$ ), на женский — 52% ( $n=44$ ). Средние значения окружности головы при рождении 26,00 [24, 00; 28,00], окружности грудной клетки 25,00 [22, 50–26,00]. Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте 4,00 [3, 00–5,00], на 5 минуте 6,00 [5, 00–6,00].

Нами был проведен анализ влияния различных профилактических доз препаратов железа (2 мг/кг и 5 мг/кг) на показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Было установлено, что дети, получавшие препараты железа в дозе 2 мг/кг/мин, имели более высокие показатели ферритина в возрасте 7–8 недель, чем те, кто получал препарат в дозе 5 мг/кг ( $p < 0,01$ ). При оценке взаимосвязей между показателями гемоглобина/эритроцитов у детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев и дозой препарата железа статистически значимые различия получены не были. Шансы на наступление комбинированного исхода (снижение гемоглобина ниже 105 г/л и/или ферритина ниже 15 мкг/л

на 1 году жизни) в группе детей, которые получали железо в дозе 5 мг/кг, были ниже в 1,946 раза по сравнению с группой получавших 2 мг/кг (различия шансов не были статистически значимыми —  $OШ = 0,514$ ; 95% ДИ: 0,179 — 1,479).

Также нами был проведен анализ влияния назначения витамина Е в профилактической дозе 5–10 мг/сут на показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита у детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Было установлено, что у детей, получавших витамин Е в дозе 5–10 мг/сут показатели ферритина в возрасте 7–8 недель были в 2 раза выше, чем у тех, кто не получал профилактически данный препарат. Шансы на наступление комбинированного исхода (снижение гемоглобина ниже 105 г/л и/или ферритина ниже 15 мкг/л на 1 году жизни) в группе детей, которые получали витамин Е, были ниже в 2,738 раза, по сравнению с группой не получавших данный лекарственный препарат, различия шансов были статистически значимыми ( $OШ = 0,365$ ; 95% ДИ: 0,135 — 0,992). Однако если детально изучить полученные средние значения оцениваемых показателей между исследуемыми группами детей, то можно увидеть, что у тех новорожденных, кто рутинно не получал с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных препараты витамина Е, значения гемоглобина, эритроцитов, ферритина и гематокрита практически не отличались, причем в большинстве случаев у детей из 1 группы (дети, не получавшие рутинно данный лекарственный препарат) оцениваемые показатели были выше. Исходя из вышесказанного можно сделать вывод о том, что выраженной эффективности витамина Е в качестве препарата выбора в профилактике ранней анемии недоношенных нет.

Также нами был проведен анализ влияния применения фолиевой кислоты в дозе 1 мг на показатели ферритина, гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев. Данные представлены в таблице 3.

При детальном изучении полученных результатов можно сделать вывод о том, что дети, получавшие в качестве профилактики ранней анемии недоношенных препараты фолиевой кислоты, имели более высокие показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в возрасте 3 мес. Однако в динамике данная тенденция изменяется. При физиологическом росте ребенка оцениваемые показатели в группе детей, не получавших рутинно препараты фолиевой кислоты, имели более высокие абсолютные значения. На основании данного заключения можно сделать вывод, что рутинное применение данного препарата в качестве препарата-выбора для профилактики анемии у недоношенных новорожденных обосновано только до достижения ими трехмесячного возраста, дальнейшее его использование нецелесообразно.

## Обсуждение

В настоящее время существует ограниченное количество данных, отражающих влияние витамина Е на показатели красного роста крови. Изучено только лишь несколько основополагающих механизмов: во-первых, витамин Е в организме ребенка выполняет роль антиоксиданта, защищающего мембрану эритроцитов от внешних экзогенных агрессивных воздействий; во-вторых, он незначительно стимулирует процессы эритропоэза плода и новорожденного. В данных современной литературы единого мнения об эффективности применения данного лекарственного средства в качестве препарата выбора для лечения и профилактики анемии на данный момент нет [9, 10].

По результатам проведенного нами исследования было установлено, что средние значения гемо-

глобина, эритроцитов, ферритина и гематокрита у детей, рутинно получавших витамин Е, в сравнение с теми, кто не получал данного препарат, практически не отличались. В исследовании, проведенном М.А. Pathak и соавторами, были получены аналогичные данные. Авторы установили, что пероральный прием витамина Е в дозе 50 ЕД/сут не усиливает реакцию показателей красного роста крови у недоношенных новорожденных на проводимую терапию. В том числе не было выявлено положительного эффекта от комплексного применения данного препарата в комбинации с препаратами железа и эритропоэтина в сравнении с группой плацебо [10]. Ретроспективный анализ 70 испанских младенцев, поступивших в отделение интенсивной терапии IV уровня с установленным диагнозом гемолитическая анемия, показал, что у детей, в чье лечение рутинно

Таблица 1. Анализ лабораторных показателей в зависимости от дозы препаратов железа,  $M \pm SD / Me$  ( $n=85$ )

Table 1. Analysis of laboratory parameters depending on the dose of iron preparations,  $M \pm SD / Me$  ( $n=85$ )

Показатели	Категории	Доза препаратов железа			<i>p</i>
		$M \pm SD / Me$	95% ДИ $Q_1 - Q_3$	<i>n</i>	
Ферритин в 7–8 недель (мкг/л)	2 мг/кг	79,33 ± 12,83	65,87 — 92,80	6	< 0,001*
	5 мг/кг	34,77 ± 13,18	26,81 — 42,73	13	
Hb 3 мес. (г/л)	2 мг/кг	109,37 ± 13,87	105,38 — 113,35	49	0,635
	5 мг/кг	111,38 ± 12,17	104,03 — 118,74	13	
Hb 6 мес. (г/л)	2 мг/кг	120,00	111,00 — 129,00	45	0,313
	5 мг/кг	117,50	112,00 — 124,25	12	
Hb 9 мес. (г/л)	2 мг/кг	124,00	117,00 — 129,00	39	0,628
	5 мг/кг	119,50	118,00 — 127,00	10	
Hb 12 мес. (г/л)	2 мг/кг	124,37 ± 10,11	121,37 — 127,37	46	0,128
	5 мг/кг	129,23 ± 9,65	123,40 — 135,06	13	
Эр 3 мес. (10*12/л)	2 мг/кг	3,64 ± 0,49	3,50 — 3,78	49	0,846
	5 мг/кг	3,67 ± 0,42	3,42 — 3,93	13	
Эр 6 мес. (10*12/л)	2 мг/кг	3,96 ± 0,45	3,83 — 4,09	45	0,403
	5 мг/кг	4,03 ± 0,20	3,91 — 4,16	12	
Эр 9 мес. (10*12/л)	2 мг/кг	4,06 ± 0,45	3,91 — 4,20	39	0,677
	5 мг/кг	4,12 ± 0,30	3,90 — 4,34	10	
Эр 12 мес. (10*12/л)	2 мг/кг	4,11 ± 0,60	3,93 — 4,28	46	0,303
	5 мг/кг	4,31 ± 0,66	3,91 — 4,70	13	
Ht 3 мес. (%)	2 мг/кг	31,57 ± 3,45	27,94 — 35,19	6	0,627
	5 мг/кг	32,58 ± 2,38	28,79 — 36,36	4	
Ht 6 мес. (%)	2 мг/кг	31,83 ± 5,64	22,86 — 40,80	4	0,679
	5 мг/кг	33,06 ± 2,79	29,59 — 36,53	5	
Ht 9 мес. (%)	2 мг/кг	36,00	35,42 — 36,95	6	0,302
	5 мг/кг	33,60	32,45 — 36,30	3	
Ht 12 мес. (%)	2 мг/кг	37,37 ± 3,22	34,39 — 40,35	7	0,412
	5 мг/кг	35,00 ± 6,11	25,27 — 44,73	4	

Примечание: Hb — уровень гемоглобина, Эр — показатель эритроцитов, Ht — показатель гематокрита; \* —  $p < 0,05$ .

был включен витамин Е, лабораторные показатели быстрее выравнивались до нормативных, причем наиболее выраженный лечебный эффект наблюдался у тех новорожденных, кто исходно имел показатели гематокрита  $\leq 26\%$  и ретикулоциты более  $36,1\%$  [9].

Аналогичная картина складывается и в отношении фолиевой кислоты. В организме недоношенного новорожденного фолиевая кислота выполняет роль кофактора, стимулирующего процессы пролиферации эритроцитов на всех этапах их дифференцировки. По результатам проведенного нами исследования, было установлено, что до 3 месяцев дети, получавшие в качестве профилактики ранней анемии недоношенных препараты фолиевой кислоты, имели более высокие показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. При последующем постнатальном росте и развитии статистически значимой разницы

в значениях оцениваемых лабораторных маркеров выявлено не было, что косвенно может говорить о нецелесообразности использования данного препарата у более старших возрастных групп детей. В данных современной литературы сведения о терапевтической эффективности применения фолиевой кислоты у новорожденных очень ограничены. Так, в ранее проведенных исследованиях было установлено, что использование комбинации таких препаратов как витамин В12 (в дозе 3 мкг/кг/сут), фолиевой кислоты (в дозе 100 мкг/кг/сут) и эритропоэтина способствует более эффективному лечению анемии у новорожденных детей [11]. Помимо этого, были найдены данные о том, что у детей с длительно сохраняющимися признаками анемического синдрома на протяжении 3 месяцев ряд европейских медицинских центров использует фолиевую кислоту в дозе

Таблица 2. Анализ динамики лабораторных показателей в зависимости от применения витамина Е,  $M \pm SD / Me$  ( $n=85$ )  
Table 2. Analysis of the dynamics of laboratory parameters depending on the use of vitamin E,  $M \pm SD / Me$  ( $n=85$ )

Показатели	Категории	Витамин Е			
		$M \pm SD / Me$	95% ДИ $Q_1 - Q_3$	$n$	$p$
Ферритин в 7–8 недель (мкг/л)	2 группа	86,50	85,25 — 87,75	2	0,045*
	1 группа	40,00	30,00 — 55,00	17	
Hb 3 мес. (г/л)	2 группа	$108,98 \pm 13,85$	104,82 — 113,14	45	0,444
	1 группа	$111,94 \pm 12,51$	105,51 — 118,37	17	
Hb 6 мес. (г/л)	2 группа	120,00	112,50 — 129,25	40	0,432
	1 группа	118,00	110,00 — 125,00	17	
Hb 9 мес. (г/л)	2 группа	126,00	117,00 — 129,50	35	0,268
	1 группа	119,50	118,00 — 123,25	14	
Hb 12 мес. (г/л)	2 группа	$124,47 \pm 9,70$	121,37 — 127,58	40	0,292
	1 группа	$127,47 \pm 11,00$	122,17 — 132,78	19	
Эр. 3 мес. ( $10 \times 12/\text{л}$ )	2 группа	$3,65 \pm 0,50$	3,50 — 3,80	45	0,915
	1 группа	$3,64 \pm 0,42$	3,42 — 3,85	17	
Эр. 6 мес. ( $10 \times 12/\text{л}$ )	2 группа	$4,01 \pm 0,43$	3,87 — 4,15	40	0,300
	1 группа	$3,90 \pm 0,33$	3,73 — 4,07	17	
Эр. 9 мес. ( $10 \times 12/\text{л}$ )	2 группа	$4,09 \pm 0,45$	3,94 — 4,25	35	0,559
	1 группа	$4,01 \pm 0,34$	3,82 — 4,21	14	
Эр. 12 мес. ( $10 \times 12/\text{л}$ )	2 группа	$4,17 \pm 0,60$	3,98 — 4,36	40	0,671
	1 группа	$4,10 \pm 0,66$	3,78 — 4,42	19	
Ht 3 мес. (%)	2 группа	$31,57 \pm 3,45$	27,94 — 35,19	6	0,627
	1 группа	$32,58 \pm 2,38$	28,79 — 36,36	4	
Ht 6 мес. (%)	2 группа	$31,83 \pm 5,64$	22,86 — 40,80	4	0,679
	1 группа	$33,06 \pm 2,79$	29,59 — 36,53	5	
Ht 9 мес. (%)	2 группа	36,00	35,42 — 36,95	6	0,302
	1 группа	33,60	32,45 — 36,30	3	
Ht 12 мес. (%)	2 группа	$37,37 \pm 3,22$	34,39 — 40,35	7	0,412
	1 группа	$35,00 \pm 6,11$	25,27 — 44,73	4	

Примечание: Hb — уровень гемоглобина, Эр — показатель эритроцитов, Ht — показатель гематокрита; \* —  $p < 0,05$ .



250 мкг/сут [10]. Еще в одном исследовании, проведенном на базе НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова в 2022 году, было установлено, что на фоне применения фолиевой кислоты в установленных профилактических дозах (дети менее 1500 г получали по 100 мкг/сут) значения уровней фолатов в сыворотке крови и эритроцитах были несколько выше установленных референсных диапазонов, в связи с чем был сделан вывод о том, что грамотная и корректная нутритивная поддержка полностью обеспечивает суточную потребность в фолатах и дополнительное рутинное назначение фолиевой кислоты в данной когорте детей не требуется [4].

В настоящее время существует большое количество работ, показывающих влияние препаратов железа на процессы кроветворения и эритропоэза. Это связано с тем, что недоношенные новорожден-

ные находятся в группе высокого риска по развитию железодефицитной анемии, [12]. В настоящее время установлено, что наиболее активно передача данного минерала от матери к плоду происходит на протяжении 3 триместра беременности, достигая своего максимума непосредственно к 41 неделе. Соответственно, преждевременное родоразрешение препятствует формированию полноценного депо в организме ребенка, что в последующем значимо повышает риски развития железодефицитной анемии у данного контингента детей [13].

В проведенном нами исследовании было установлено, что препараты железа являются значимым фактором, влияющим на показатели красного роста крови. Дети, получавшие препараты железа в дозе 2 мг/кг/мин, имели более высокие показатели ферритина в возрасте 7–8 недель чем те, кто полу-

Таблица 3. Анализ динамики лабораторных показаний в зависимости от применения фолиевой кислоты (n=85)

Table 3. Analysis of the dynamics of laboratory indications depending on the use of folic acid (n=85)

Показатели	Категории	Фолиевая кислота в дозе 1 мг			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Ферритин в 7–8 недель (мкг/л)	2 группа	62,00 ± 35,99	17,31 – 106,69	5	0,173
	1 группа	44,14 ± 19,02	33,16 – 55,13	14	
Hb 3 мес. (г/л)	2 группа	106,98 ± 12,38	103,26 – 110,70	45	0,006*
	1 группа	117,24 ± 13,74	110,17 – 124,30	17	
Hb 6 мес. (г/л)	2 группа	120,00	113,00 – 129,00	41	0,582
	1 группа	118,00	109,75 – 125,25	16	
Hb 9 мес. (г/л)	2 группа	124,50	117,50 – 129,25	36	0,454
	1 группа	120,00	118,00 – 126,00	13	
Hb 12 мес. (г/л)	2 группа	124,91 ± 10,16	121,82 – 128,00	44	0,495
	1 группа	127,00 ± 10,26	121,32 – 132,68	15	
Эр. 3 мес. (10*12/л)	2 группа	3,61 ± 0,50	3,46 – 3,75	45	0,260
	1 группа	3,76 ± 0,41	3,55 – 3,97	17	
Эр. 6 мес. (10*12/л)	2 группа	4,00 ± 0,42	3,86 – 4,13	41	0,537
	1 группа	3,92 ± 0,36	3,73 – 4,11	16	
Эр. 9 мес. (10*12/л)	2 группа	4,09 ± 0,45	3,93 – 4,24	36	0,650
	1 группа	4,02 ± 0,35	3,81 – 4,23	13	
Эр. 12 мес. (10*12/л)	2 группа	4,17 ± 0,58	3,99 – 4,35	44	0,669
	1 группа	4,09 ± 0,70	3,70 – 4,48	15	
Ht 3 мес. (%)	2 группа	31,05 ± 3,17	27,73 – 34,37	6	0,251
	1 группа	33,35 ± 2,33	29,64 – 37,06	4	
Ht 6 мес. (%)	2 группа	33,08 ± 6,27	23,11 – 43,05	4	0,770
	1 группа	32,06 ± 1,57	30,11 – 34,01	5	
Ht 9 мес. (%)	2 группа	35,50	35,25 – 36,80	7	0,770
	1 группа	35,15	33,23 – 37,08	2	
Ht 12 мес. (%)	2 группа	37,37 ± 3,22	34,39 – 40,35	7	0,412
	1 группа	35,00 ± 6,11	25,27 – 44,73	4	

Примечание: Hb — уровень гемоглобина, Эр — показатель эритроцитов, Ht — показатель гематокрита; ФК — фолиевая кислота;

\* — p<0,05.

чал препарат в дозе 5 мг/кг ( $p<0,01$ ). С увеличением постнатального возраста статистически значимых дозозависимых различий выявлено не было. В исследовании, проведенном S. Ruan и соавторами было установлено, что прием препаратов железа в дозе 2–4 мг/кг/сут у недоношенных детей значительно снижает частоту встречаемости железодефицитной анемии [14]. Распространенность дефицита железа у ранних и поздних недоношенных детей составила 11,3% и 5,1% соответственно при скорректированном сроке беременности 3 месяца; при скорректированном сроке беременности 6 месяцев распространенность составила 5,3% и 6,3% соответственно. Ни в одной из групп не было обнаружено детей с дефицитом железа при скорректированном сроке беременности 12 месяцев.

В другом исследовании, включившем в себя 108 недоношенных новорожденных, родившихся на базе клинической больницы в Румынии, оценивались эффекты и потенциальные неблагоприятные исходы введения препаратов железа на 7-й и 21-й дни жизни. Полученные данные указывают на то, что прием добавок железа значительно увеличивал риск развития анемии в период недоношенности (на 21-й день жизни), что подтверждено как однофакторным, так и многофакторным регрессионным анализом с отношением шансов (OR), равным 2.40 (95% ДИ, 1,01–5,68) — скорректированное отношение шансов (AOR) 2,75 (95% ДИ, 1,06–7,11) соответственно. Помимо этого, авторами было установлено,

что прием добавок железа существенно не изменил риск аномальных уровней ферритина или железа в сыворотке крови на 21-й день жизни, согласно однофакторному анализу ( $p=0,380$  и  $p=0,526$  соответственно) [15].

## Заключение

Данное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения препаратов железа в дозе 2 мг/кг/сут с целью профилактики развития ранней анемии у недоношенных новорожденных, так как показатели ферритина к концу 7 недели жизни в данной группе детей имели самые максимальные значения. В отношении использования витамина Е и фолиевой кислоты наблюдалась обратная динамика — у новорожденных, не получавших рутинно данные лекарственные препараты, показатели ферритина, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита превалировали или же оставались в равных значениях с аналогичными показателями у детей, получавших данные лекарственные средства рутинно.

**Ограничение исследования.** Данное исследование имеет ограничения в виде небольшой статистической мощности из-за ограниченного числа пациентов. Уровень ферритина измерялся однократно в рамках стандартного протокола лечения поздней анемии недоношенных, повторные заборы не производились. Тесты оценки концентрации витамина Е, фолиевой кислоты в виду отсутствия технической возможности лаборатории не проводились.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rocha G., Pereira S., Antunes-Sarmiento J., Flôr-de-Lima F., Soares H., Guimarães H. Early anemia and neonatal morbidity in extremely low birth-weight preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34 (22): 3697–3703. DOI: 10.1080/14767058.2019.1689948
2. Шаваева К.А., Беремукова М.А., Погорова М.Р., Жидков Р.С. Ранняя анемия недоношенных. Этиология, клиника, диагностика. Вопросы науки и образования. 2022; 1(157): 38–41. [Shavaeva K.A., Beremukova M.A., Pogorova M.R., Zhidkov R.S. Early Anemia of Prematurity: Etiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *Voprosy nauki i obrazovaniya.* 2022; 1(157): 38–41 (in Russ)]
3. Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Матвеева Е.А. Факторы, влияющие на развитие ранней анемии недоношенных. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (5): 227. [Ivanenkova Ju.A., Harlamova N.V., Kuz'menko G.N., Matveeva E.A. Factors Influencing the Development of Early Anemia of Prematurity. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4 (5): 227 (in Russ)]
4. Лазарева В.В., Нароган М.В., Ведихина И.А., Иванец Т.Ю., Zubkov V.V., Ryumina I.V. и др. Обеспеченность фолатами глубоко недоношенных детей в современных условиях выхаживания и вскармливания. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022; 10 (4): 8–16. [Lazareva V.V., Narogan M.V., Vedixina I.A., Ivanecz T.Yu., Zubkov V.V., Ryumina I.V. et al. Folic acid supply for extremely premature infants under modern conditions of care and feeding. *Neonatology: novosti, mneniya, obuchenie.* 2022; 10 (4): 8–16 (in Russ)] DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-8-16
5. Малюжinskaya Н.В., Петрова И.В., Чебаткова А.В., Полякова О.В., Большакова О.В. Современные подходы к лечению ранней анемии недоношенных детей. Лекарственный вестник. 2023; 24 (2): 19–21. [Maljuzhinskaja N.V., Petrova I.V., Chebatkova A.V., Polyakova O.V., Bol'shakova O.V. Modern Approaches to the Treatment of Early Anemia in Premature Infants. *Lekarstvennyj vestnik.* 2023; 24 (2): 19–21 (in Russ)]
6. Wang X., Jing J., Huang S., He X., Gao P., Li H., et al. Relationship of Early Anemia with Neurodevelopment and Brain Injury in Very Low Birth Weight Preterm Infants-A Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2022; 14 (22): 4931. DOI: 10.3390/nu14224931
7. Skubisz A., de Vries L.S., Jansen S.J., Van der Staaij H., Lopriore E., Steggerda S.J. Early red blood cell transfusion and the occurrence of intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2024; 189 (1): 105926. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105926
8. Sundararajan S., Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res.* 2021; 89 (1): 63–73. DOI: 10.1038/s41390-020-0907-5
9. Gomez-Pomar E., Hatfield E., Garlitz K., Westgate P.M., Bada H.S. Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia. *Am J Perinatol.* 2018; 35 (3): 305–310. DOI: 10.1055/s-0037-1607283

10. Ree I., Smits-Wintjens V., Bom J., Van Klink J.M., Oepkes D., Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10 (7): 607–616. DOI: 10.1080/17474086.2017.1331124
11. Haiden N., Klebermass K., Cardona F., Schwindt J., Berger A., Kohlhauser-Vollmuth C., et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): 180–188. DOI: 10.1055/s-2006-946031
12. Zhao B., Sun M., Wu T., Li J., Shi H., Wei Y. The association between maternal anemia and neonatal anemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024; 24 (1): 677. DOI: 10.1186/s12884-024-06832-1
13. Reibel-Georgi N., Scrivens A., Heeger L., Lopriore E., New H.V., Deschmann E., et al. Neonatal Transfusion Network. Supplemental Iron and Recombinant Erythropoietin for Anemia in Infants Born Very Preterm: A Survey of Clinical Practice in Europe. *J Pediatr.* 276 (1): 114302. DOI: 10.1016/j.jpeds.2024.114302
14. Ruan S., Li J., Xiong F., Lu Y., Yang S., Tang Z., et al. The effect of iron supplementation in preterm infants at different gestational ages. *BMC Pediatr.* 2024; 24 (1): 530. DOI: 10.1186/s12887-024-04996-5
15. Costescu O., Manea A., Cioboata D., Doandes F.M., Zaharie M., Dinu M., et al. The Effects of Iron Administration on Anemia Development during the 7th and 21st Day of Life in Premature Newborns: A Prospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas).* 2024; 60 (5): 684. DOI: 10.3390/medicina60050684

Поступила: 07.07.25

Received on: 2025.07.07

*Авторы выражают признательность коллективу отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра при БУЗ ВО ВОКБ № 1.*

*The authors express their gratitude to the staff of the Department of Neonatal and Premature Infant Pathology at the Perinatal Center of the Voronezh Regional Clinical Hospital №. 1.*

*Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.*

*Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.*

*Конфликт интересов:*

*Все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи и конкурирующих интересов.*

*Competing interests:*

*All authors received no financial support for this manuscript and competing interests.*

## Саркопения, патология печени и билиарного тракта у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

А.Р. Гайфутдинова<sup>1</sup>, И.Х. Валеева<sup>1</sup>, А.А. Малов<sup>1,2</sup>, М.А. Ханафина<sup>1</sup>, А.А. Камалова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», 420138, Казань, Российская Федерация

## Sarcopenia and hepatobiliary disorders in children with inflammatory bowel disease

A.R. Gaifutdinova<sup>1</sup>, I.Kh. Valeeva<sup>1</sup>, A.A. Malov<sup>1,2</sup>, M.A. Khanafina<sup>1</sup>, A.A. Kamalova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup>Republican Children's Hospital, 420138, Kazan, Russian Federation

Саркопения, характеризующаяся снижением мышечной массы и ее функциональной активности, является актуальной, но недостаточно изученной проблемой у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Снижение мышечной массы может неблагоприятно влиять на течение воспалительных заболеваний кишечника, повышать частоту осложнений и снижать эффективность терапии. В последнее время появляются данные о взаимосвязи саркопии и гепатобилиарной патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Однако в связи с ограниченным числом исследований и отсутствием единых критериев диагностики частота саркопии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и сопутствующей гепатобилиарной патологией остается неустановленной.

Цель исследования — оценить частоту саркопии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и определить взаимосвязи между снижением мышечной массы и маркерами поражения печени.

Материалы и методы. Обследованы 36 детей с воспалительными заболеваниями кишечника: 18 с язвенным колитом и 18 с болезнью Крона. Оценены лабораторные показатели состояния гепатобилиарной системы, проведена биоимпедансометрия и оценка площади поясничных мышц (tPMA) по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Результаты. Признаки саркопии по tPMA выявлены у 61% пациентов. Снижение скелетно-мышечной массы по данным биоимпедансометрии отмечалось у 19,4% детей, чаще при наличии гепатобилиарной патологии. Между tPMA и параметрами состава тела установлена высокая степень корреляции.

Выводы. Полученные результаты подчеркивают важность комплексной оценки нутритивного статуса у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно при сочетании с гепатобилиарной патологией. Необходимы дальнейшие проспективные исследования саркопии в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** дети, воспалительные заболевания кишечника, саркопения, печень, биоимпедансометрия, *m. psoas*

**Для цитирования:** Гайфутдинова А.Р., Валеева И.Х., Малов А.А., Ханафина М.А., Камалова А.А., Саркопения, патология печени и билиарного тракта у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 44–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-44-52

Sarcopenia, characterized as a reduction of skeletal muscle mass and functional capacity, remains a relevant but insufficiently studied issue in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Loss of muscle mass may negatively affect the course of inflammatory bowel disease, increase the frequency of complications, and reduce treatment effectiveness. Recent studies have highlighted a possible association between sarcopenia and hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. However, due to the limited number of studies and the absence of diagnostic guidelines, the prevalence of sarcopenia in children with inflammatory bowel disease and concomitant hepatobiliary manifestations remains unclear.

**Objective.** To assess the prevalence of sarcopenia in children with inflammatory bowel disease and to determine associations between reduced muscle mass and laboratory markers of liver injury.

**Materials and Methods.** Thirty-six children with inflammatory bowel disease were examined, including 18 with ulcerative colitis and 18 with Crohn's disease. Laboratory markers were analyzed. Body composition was assessed using bioelectrical impedance analysis, and total psoas muscle area (tPMA) was measured via computed tomography or magnetic resonance imaging.

**Results:** Sarcopenia based on tPMA ( $z$ -score  $< -2$ ) was found in 61% of patients. A decrease of skeletal muscle mass measured by bioimpedance analysis was observed in 19.4% of children, more frequently in those with hepatobiliary manifestations. A strong correlation between tPMA and body composition parameters was found.

**Conclusion:** These findings emphasize the importance of comprehensive nutritional assessment in children with inflammatory bowel disease, especially in the presence of hepatobiliary manifestations. Further prospective studies on sarcopenia in these patients are needed.

**Key words:** inflammatory bowel disease, children, sarcopenia, liver, bioimpedance analysis, *m. psoas*

**For citation:** Gaifutdinova A.R., I.Kh. Valeeva, Malov A.A., Khanafina M.A., A.A. Kamalova, Sarcopenia and hepatobiliary disorders in children with inflammatory bowel disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 44–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-44-52

Саркопения — это прогрессирующее снижение объема и функциональной работоспособности скелетных мышц в организме. Это понятие широко известно в терапевтической практике, особенно в гериатрии, но является новым для педиатрии

и активно изучается в настоящее время. Впервые проблема саркопии в детском возрасте стала подниматься в 2018 году: появились первые научные статьи по изучению влияния снижения мышечной массы на выживаемость детей, перенесших транс-



плантацию печени [1, 2]. Для педиатрических пациентов актуальна вторичная саркопения, возникающая при различных хронических заболеваниях, в том числе при воспалительных заболеваниях кишечника: язвенном колите и болезни Крона. Дефицит мышечной массы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника обусловлен совокупностью факторов. Во-первых, хроническое воспаление сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , интерлейкин-6, интерлейкин-1 $\beta$ ), которые способствуют катаболизму мышечной ткани и блокируют действие инсулиноподобного фактора роста-1. Во-вторых, при воспалительных заболеваниях кишечника часто регистрируется недостаточность питания, связанная со снижением потребления пищи, дефицитом белка, витаминов и микроэлементов, а также мальабсорбцией вследствие воспалительных изменений в кишечнике. В-третьих, применение глюкокортикоидов, особенно при длительности терапии более трех месяцев, оказывает прямой катаболический эффект: подавление синтеза белка в мышцах и усиление их распада. Наконец, к дефициту мышечной массы приводит ограничение физической активности, обусловленное болевым синдромом и частыми рецидивами заболевания, требующими госпитализации [3].

Снижение объема мышечной массы может оказывать негативное влияние на течение воспалительных заболеваний кишечника, увеличивая частоту госпитализаций. Также была выявлена тесная связь саркопении с частотой осложненных форм воспалительных заболеваний кишечника, снижением эффективности проводимой терапии и частотой послеоперационных инфекционных осложнений [4]. По данным исследований, наличие саркопении ассоциировано с повышением риска обострения воспалительного заболевания кишечника в 9 раз, а также с риском утраты ответа на базисную терапию и необ-

ходимостью эскалации с переходом на биологическую терапию [5].

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является одной из наиболее частых патологий печени у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Ее частота колеблется от 20 до 40% в зависимости от применяемых методов диагностики [6]. По данным метаанализа A. Lin и соавт. (2020), распространенность метаболически ассоциированной болезни печени у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника примерно на 30% выше по сравнению с общей популяцией [7]. В отличие от классического метаболического фенотипа метаболически ассоциированной жировой болезни печени, связанного с ожирением, при воспалительных заболеваниях кишечника ее развитие обусловлено дополнительными факторами риска: особенностями применяемой терапии, оперативными вмешательствами на кишечнике и парентеральным питанием в анамнезе, тяжестью течения заболевания, изменениями кишечной микробиоты и сдвигом равновесия в оси «кишечник-печень» [8].

В последнее время появляются новые данные о взаимосвязи между метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и саркопенией у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. В проспективном когортном исследовании M.K. Kang и соавт. (2020) установлено, что саркопения может являться независимым фактором развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени, увеличивая ее риск в три раза [9]. Предполагается, что метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и саркопения могут иметь общие патофизиологические механизмы развития: хроническое системное воспаление, снижение физической активности, нарушения нутритивного статуса и микробиоты; метаболические изменения при воспалительных заболеваниях кишечника способствуют как потере мышечной массы, так и одновременному накоплению жировой массы [10]. Кроме того, у пациентов с болезнью Крона описан феномен «ползучего жира» (*creeping fat*), характеризующийся избыточным отложением висцерального мезентериального жира вокруг воспаленных участков кишечной стенки. Известно, что мезентериальные адипоциты могут секретировать провоспалительные цитокины и свободные жирные кислоты, которые способствуют развитию саркопении и метаболических нарушений, связанных с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Важно отметить, что увеличение количества мезентериального жира не всегда связано с индексом массы тела — оно может наблюдаться даже у пациентов с нормальными показателями или при недостаточности питания [11].

По данным зарубежных исследований саркопения наблюдается у 17% взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, и около

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Гайфутдинова Алия Ринатовна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0002-1835-5649  
E-mail: gaifutdinova.alia@gmail.com

Камалова Азлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы; ORCID: 0000-0002-2957-680X

Валева Илдрия Хайрулловна — д.б.н., с.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0003-3707-6511

Малов Алексей Анатольевич — ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Казанского государственного медицинского университета; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Детской республиканской клинической больницы; ORCID: 0000-0003-3261-9986

Ханафина Марина Алексеевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета; ORCID: 0009-0009-0814-0773

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

34% могут иметь пресаркопению — начальную стадию саркопении, при которой наблюдается снижение мышечной массы без явного ухудшения функционального состояния мышц [4]. По данным метаанализа 2023 года у детей с воспалительными заболеваниями кишечника регистрируется значительное снижение объема мышечной массы по сравнению со здоровыми сверстниками, при этом пациенты с болезнью Крона подвержены большему риску саркопении, чем с язвенным колитом [12]. Однако, распространенность саркопении у детей с воспалительными заболеваниями кишечника точно неизвестна и варьирует в зависимости от применяемого метода диагностики. Были проведены несколько одноцентровых ретроспективных исследований, в которых использовались лучевые методы диагностики. Согласно их результатам, частота саркопении у детей с болезнью Крона составляла около 15% [13]. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника с сопутствующим поражением печени (первичный склерозирующий холангит) саркопении диагностировалась в 4 раза чаще, чем в отсутствие сопутствующей гепатобилиарной патологии [14]. В некоторых исследованиях, где для диагностики саркопении использовали данные биоимпедансометрии и динамометрии, частота выявленных нарушений составляла около 34% [15].

На сегодняшний день не существует единых стандартизованных подходов к диагностике саркопении у детей. Разработанные методы количественной оценки мышечной массы включают: анализ компонентного состава тела с помощью биоимпедансометрии; двухэнергетическую рентгеновскую абсорб-

циометрию (DEXA), а также измерение площади скелетных мышц и оценку их плотности на поперечных срезах на уровне L3-L4 либо L4-L5 на снимках компьютерной или магнитно-резонансной томографии брюшной полости. В большинстве исследований у детей используется показатель площади больших поясничных мышц (m. psoas). В 2019 году по результатам крупного популяционного исследования, проведенного канадскими исследователями среди здоровых детей, были созданы средние нормативные значения суммарной площади m. psoas, измеренной при компьютерной томографии брюшной полости. На основе полученных данных был разработан онлайн-калькулятор (рис. 1) [16].

Одним из косвенных методов оценки мышечной массы, который не является точным, но может играть роль скрининга в рутинной оценке нутритивного статуса, является измерение окружности плеча и толщины кожной складки. Для оценки функционального состояния костно-мышечной системы у детей используется кистевая динамометрия, а также валидированные опросники с оценкой физической активности и риска падения. Оптимально использовать несколько методов одновременно, при этом функциональная оценка также важна в диагностике саркопении, поскольку мышечная сила не имеет линейной зависимости от количества мышечной массы [17].

Каждая из перечисленных методик обладает преимуществами и ограничениями. Так, в отношении количественных методов существует несколько нюансов: 1) не всегда доступны референсные популяционные значения, т.к. существует вариабельность состава тела в зависимости от возраста и пола, а также этни-

## Pediatric Total Psoas Muscle Area (tPMA) z-score Calculator

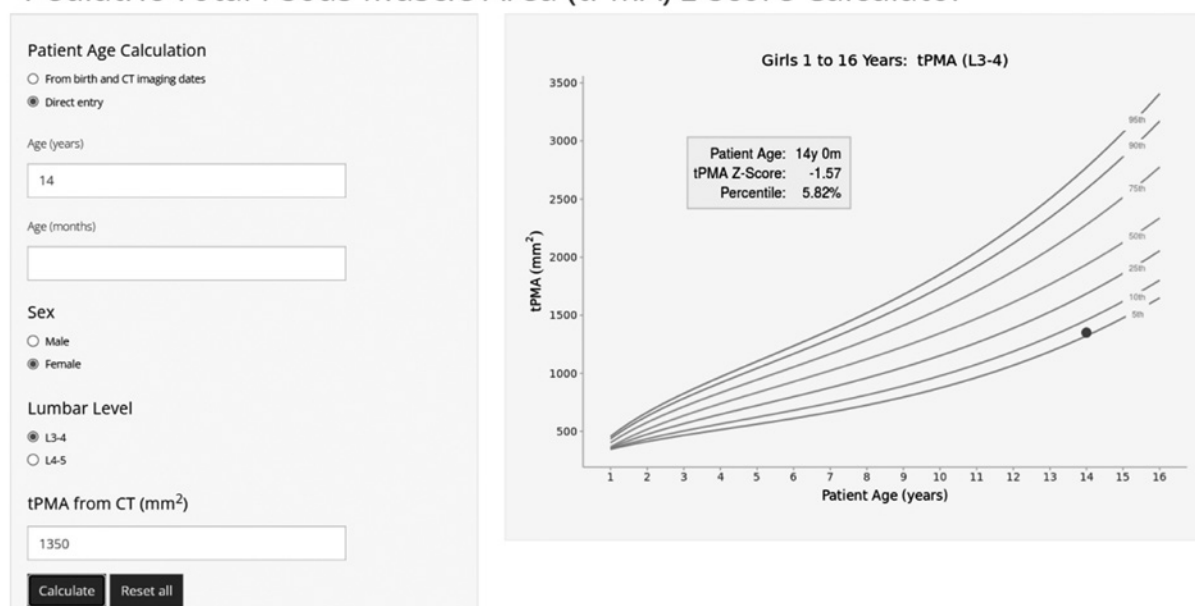


Рис. 1. Интерфейс онлайн-калькулятора для оценки суммы площади поясничных мышц, измеренных по данным компьютерной томографии брюшной полости (<https://ahrc-apps.shinyapps.io/sarcopenia/>)

Fig. 1. Online calculator for the assessment of total psoas muscle area based on computed tomography

ческой принадлежности; 2) малое количество данных, касающихся особенностей состава тела и количества/распределения мышечной массы при воспалительных заболеваниях кишечника в зависимости от стадии заболевания; 3) особенности методов диагностики — необходимость находиться неподвижно при биоимпедансометрии, а также возможный риск искажения результатов при дегидратации и у детей раннего возраста, лучевая нагрузка при компьютерной томографии и денситометрии. Несмотря на перечисленные особенности, исследователи сходятся во мнении, что в клинической практике следует применять все доступные методы диагностики саркопии и оценивать полученные данные комплексно, с учетом дополнительных параметров нутритивного статуса и индивидуальных особенностей пациента.

**Целью** нашего исследования явилась оптимизация диагностики саркопии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с помощью лучевых методов исследования для определения возможной связи между снижением мышечной массы и гепатобилиарной патологией.

#### Характеристика детей и методы исследования

В поперечное наблюдательное ретроспективное исследование вошли 36 детей с установленным диагнозом «язвенный колит» ( $n=18$ ) и «болезнь Крона» ( $n=18$ ). Антропометрические данные пациентов (рост, масса тела) оценивались с помощью программы Anthro Plus. У всех пациентов, вошедших в исследование, определяли лабораторные показатели состояния гепатобилиарной системы (аланин- и аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин). В качестве дополнительного лабораторного маркера гепатобилиарной патологии была выбрана сывороточная 5'-нуклеотидаза (5'-НТ) — фермент, связанный с мембранами гепатоцитов и желчных канальцев. Концентрация 5'-НТ в сыворотке крови определялась у 24 пациентов методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «RayBio Human 5'-Nucleotidase/CD73 ELISA Kit» (США).

Проведена оценка данных лучевых методов исследования (магнитно-резонансная и компьютерная томография брюшной полости), выполненных ранее по различным показаниям: наличие синдрома цитолиза и холестаза в анализах крови, подозрение на свищевую форму болезни Крона, острая почечная патология, патология поджелудочной железы. Исследование было выполнено на томографах Siemens MAGNETOM Aera 1.5T и Siemens SOMATOM Perspective, толщина среза 5 мм.

С целью углубленной диагностики состояния печени была проведена количественная оценка стеатоза печени по данным лучевых методов диагностики ( $n=26$ ). На нативных снимках ком-

пьютерной томографии измерялась плотность печени и селезенки, пороговым значением для диагностики стеатоза считалось снижение плотности печени  $\leq 48$  единиц Хаунсфилда (HU) [18]. На снимках магнитно-резонансной томографии проводилось измерение интенсивности сигнала от печени и селезенки в фазе (in-phase) и противофазе (out-phase). Вычислялся индекс PSIL — процент потери интенсивности сигнала, отражающий степень жировой инфильтрации печени. Данный показатель вычисляли по формуле [19]:

$$PSIL = (SIP - SOP) / 2(SIP) * 100\%,$$

где: SIP — отношение сигнала печени к сигналу селезенки на изображениях в фазу (IP); SOP — отношение сигнала печени к сигналу селезенки на изображениях в противофазу (OP). Пороговым значением диагностики стеатоза печени являлось повышение показателя PSIL более 5% [20].

С целью оценки саркопии площадь m. psoas измерялась на уровне L3-L4 (рис.2), затем полученная сумма мышц с обеих сторон сопоставлялась со значениями z-score, рассчитанными с помощью онлайн-калькулятора tPMA z-score calculator (рис.1). Критерием диагностики саркопии считалось снижение z-score tPMA менее  $-2$ .

Оценка нутритивного статуса и компонентного состава тела с помощью биоимпедансного анализатора ABC01-0362 «Медасс» была проведена 28 пациентам. Оценивали следующие показатели: скелетно-мышечная, жировая, тощая, активная клеточная масса, фазовый угол (рис. 3).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия



Рис. 2. Поперечный срез компьютерной томографии органов брюшной полости (уровень L3-L4), пациентка 10 лет с болезнью Крона (собственные данные). Выделены границы больших поясничных мышц с обеих сторон

Fig. 2. Abdominal computed tomography in 10-year girl with Crohn's disease. The borders of psoas muscle signed at both sides (own data)

Шапиро-Уилка. При нормальном распределении показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения — с помощью медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты и обсуждение

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ). Средний возраст в группе детей с болезнью Крона составил 15 лет, в группе больных язвенным колитом — 11,5 лет. На момент включения большая часть пациентов находилась в активной стадии воспалительного заболевания кишечника — в дебюте (36%,  $n=13$ ) и обострении (30%,  $n=11$ ). По степени тяжести в группе язвенного колита преобладали пациенты с легкой степенью (от 10 до 34 баллов по шкале PUCAI, 38,9%,  $n=7$ ), в группе болезни Крона —

с тяжелым течением заболевания (более 30 баллов по шкале PCDAI, 44,4%,  $n=8$ ). Медиана длительности заболевания на момент включения при болезни Крона составила 17 месяцев, при язвенном колите — 12.

Наиболее распространенной формой язвенного колита являлся тотальный колит (77,8%,  $n=14$ ). При болезни Крона чаще всего диагностировался илеоколит (66,7%,  $n=12$ ), а также воспалительная форма поражения (61,1%,  $n=11$ ).

В группе язвенного колита диагноз недифференцированный гепатит ранее был выставлен 8 пациентам (44,4%), аутоиммунный гепатит — 1 (5,6%), первичный склерозирующий холангит — 3 (16,7%). Аутоиммунный гепатит в группе болезни Крона диагностирован у 2 пациентов (11,1%), первичный склерозирующий холангит — также у 2 пациентов (11,1%). Одному пациенту с язвенным колитом был выставлен диагноз метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Таким образом, в нашей выборке сопутствующая гепатобилиарная патология отмечалась у 17 человек (47,2%).

Белково-энергетическая недостаточность была выявлена у 12 детей с болезнью Крона (66,7%) и у 7 — с язвенным колитом (38,8%). При этом в первой

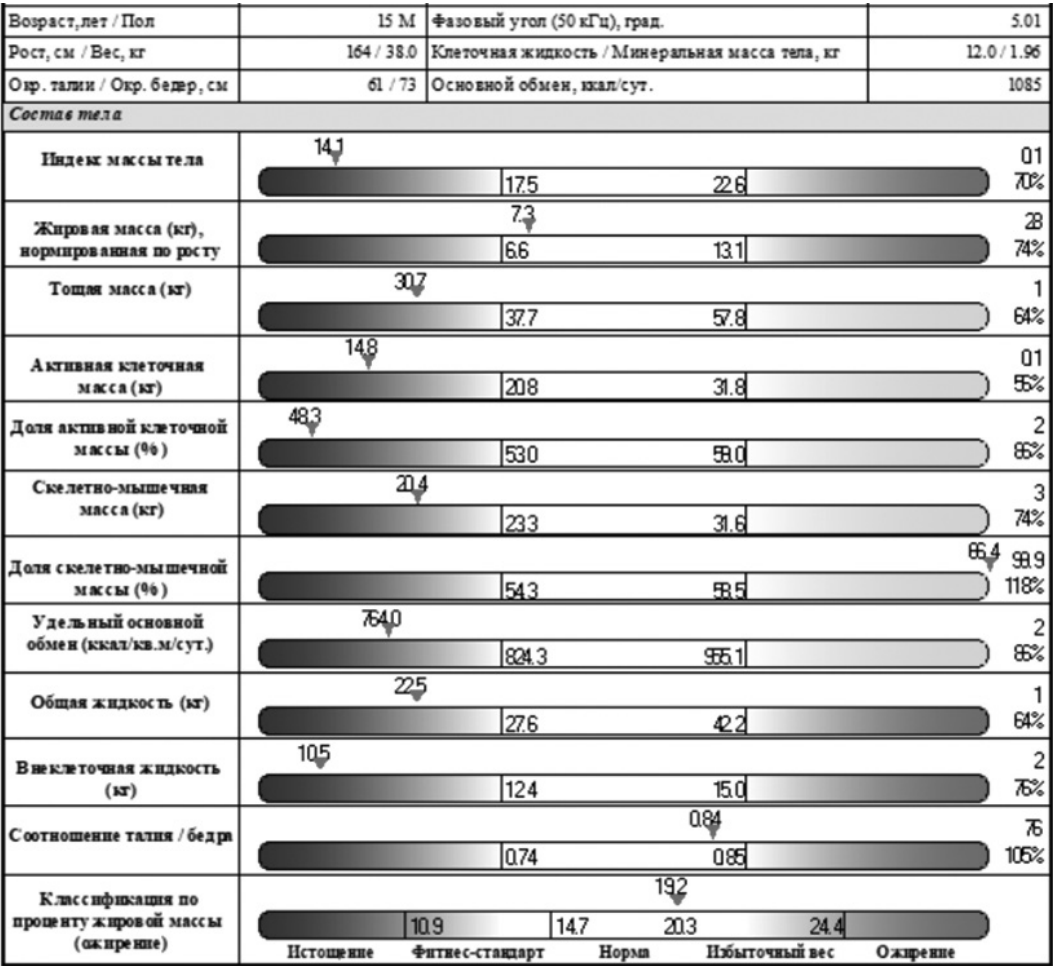


Рис. 3. Протокол биоимпедансного исследования пациента 15 лет с язвенным колитом (собственные данные)  
Fig 3. Bioimpedance analysis protocol in a 15-year-old patient with ulcerative colitis (own data)



группе преобладала белково-энергетическая недостаточность умеренной и тяжелой степени (50%), во второй — легкой степени (27,8%). Избыточная масса тела выявлена у 22,3% пациентов с язвенным колитом ( $n=4$ ), в то время как при болезни Крона — только у одного пациента. Характеристика детей с воспалительными заболеваниями кишечника, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

У пациентов с язвенным колитом сравнительно чаще отмечались изменения биохимических лабораторных показателей по сравнению с группой болезни Крона (табл. 2). Синдром цитолиза в сочетании с холестазом был выявлен у 11 (30%) пациентов. У 2 (5%) пациентов отмечалось изолированное повышение уровня билирубина.

Средний уровень 5'-НТ не имел достоверных различий между группами и также не зависел от возраста, степени тяжести воспалительного заболевания кишечника и фазы заболевания на момент включения. При анализе зависимости 5'-НТ от наличия гепатобилиарной патологии было выявлено значимое различие: у пациентов с ее наличием уровень фермента был достоверно выше (табл. 3).

На основании анализа совокупных данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии, признаки стеатоза печени были выявлены у 10 из 26 пациентов (38%), включая 6 пациентов с язвенным колитом и 4 — с болезнью Крона. Медиана возраста пациентов составила 12,5 года [7, 5–16,0], медиана длительности заболевания — 38 месяцев [8, 25–78,25].

Половина пациентов с признаками стеатоза печени на момент включения в исследование находилась в активной стадии заболеваний. У большей части детей отмечались нарушения нутритивного статуса: белково-энергетическая недостаточность (70%) и избыток массы тела (20%).

У 60% пациентов, имевших стеатоз печени по данным лучевых методов, не отмечалось повышения маркеров цитолиза и холестаза. При анализе концентрации 5'-НТ в зависимости от наличия стеатоза печени выявлено достоверное повышение показателя у пациентов со стеатозом ( $p<0,05$ ) (рис. 4).

По данным биоимпедансометрии, дефицит скелетно-мышечной массы выявлялся в обеих группах с сопоставимой частотой ( $p>0,05$ ) у 7 пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Table 1. Characteristics of patients with inflammatory bowel disease

Параметры		Диагноз		p
		БК ( $n=18$ )	ЯК ( $n=18$ )	
Возраст, полных лет Me [IQR]		15 [11;16]	11,5 [7, 5;14,75]	0,123
Пол, $n$ (%)	Мужской	12 (66,7%)	15 (83,3%)	0,443
	Женский	6 (33,3%)	3 (16,7%)	
Стадия заболевания, $n$ (%)	Дебют	7 (38,9%)	6 (33,3%)	0,920
	Рецидив	5 (27,8%)	6 (33,3%)	
	Ремиссия	6 (33,3%)	6 (33,3%)	
Длительность заболевания на момент включения в месяцах, Me [IQR]		17 [7, 5;62,5]	12 [6, 25; 52,25]	0,612
Степень тяжести по шкалам PCDAI и PUCAI, $n$ (%)	Легкая	-	7 (38,9%)	-
	Умеренная	4 (22,2%)	5 (27,8%)	
	Тяжелая	8 (44,4%)	-	
	Ремиссия	6 (33,4%)	6 (33,3%)	
БЭН, $n$ (%)	Норма	6 (33,3%)	11 (61,1%)	0,088
	Легкая	3 (16,7%)	5 (27,8%)	
	Умеренная	6 (33,3%)	1 (5,6%)	
	Тяжелая	3 (16,7%)	1 (5,6%)	
Избыточный вес, $n$ (%)		1 (5,6%)	4 (22,2%)	0,318
Сопутствующая гепатобилиарная патология, $n$ (%)	НедГ	0	8 (44,4%)	0,003*
	АИГ	2 (11,1%)	1 (5,6%)	1,0
	ПСХ	2 (11,1%)	3 (16,7%)	1,0
	МАЗБП	0	1 (5,6%)	1,0

Примечание: \* — различия статистически значимы; БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит, НедГ — недифференцированный гепатит, АИГ — аутоиммунный гепатит, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, БЭН — белково-энергетическая недостаточность, МАЗБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

из всей выборки (19,4%). Дефицит жировой массы определялся только у пациентов с болезнью Крона (38,5%,  $n=5$ ), в то время как избыток жировой массы встречался преимущественно у пациентов с язвенным колитом (40%,  $n=6$ ). Снижение тощей массы выявлено в обеих группах: 76,9% ( $n=10$ ) при болезни Крона и 46,7% ( $n=7$ ) при язвенном колите. У большинства детей отмечалось снижение активной клеточной массы — у 84,6% ( $n=11$ ) в группе болезни Крона и у 60% ( $n=9$ ) в группе детей с язвенным колитом.

Также по результатам биоимпедансометрии было установлено, что доля скелетно-мышечной

массы у детей с гепатобилиарной патологией (включая наличие стеатоза печени по данным лучевых методов обследования) была ниже по сравнению с группой пациентов, не имеющих изменений со стороны печени и билиарного тракта (табл 4). В отношении других параметров компонентного состава тела достоверных различий получено не было.

Медиана суммарной площади поясничных мышц (tPMA) не имела значимых различий между группами (таблица 5). Саркопения (снижение tPMA < -2) была выявлена у 22 пациентов (61%), с сопоставимой

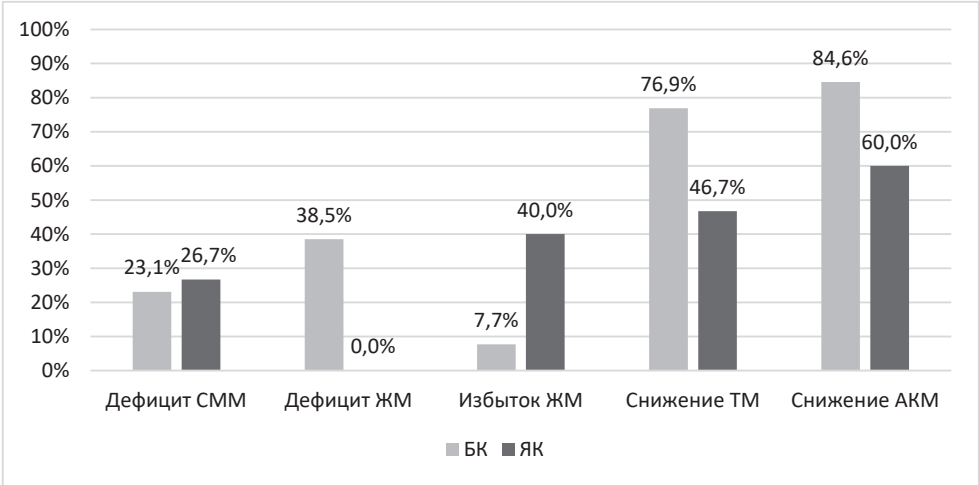


Рис. 4. Характеристики компонентного состава тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника по данным биоимпедансометрии. СММ — скелетно-мышечная масса, ЖМ — жировая масса, ТМ — тощая масса, АКМ — активная клеточная масса

Fig. 4. Results of body composition analysis in children with inflammatory bowel disease. СММ — skeletal muscle mass, ЖМ — fat mass, ТМ — lean mass, АКМ — active cell mass

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Table 2. Biochemical blood test results in children with inflammatory bowel disease

Показатели	БК ( $n=18$ ) Me [IQR]	ЯК ( $n=18$ ) Me [IQR]	$p$
АЛТ, Е/л	8 [6, 0; 12,75]	76,5 [16, 25; 153,0]	< 0,001*
АСТ, Е/л	14,55 [13, 0; 18,3]	49,5 [31, 75; 123,5]	< 0,001*
ГГТП, Е/л	13,0 [11, 3; 17,5]	107,0 [37, 0; 234,0]	< 0,001*
ЩФ, Е/л	116,0 [89, 0; 148,0]	277,0 [153,75; 418,5]	< 0,001*
Билирубин общий, ммоль/л	5,3 [3, 78; 8,88]	8,7 [7, 28; 12,6]	0,028*

Примечание: \* — различия статистически значимы; БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза

Таблица 3. Средние значения 5'-нуклеотидазы в зависимости от диагноза и наличия гепатобилиарной патологии

Table 3. Mean 5'-nucleotidase levels depending on diagnosis and presence of hepatobiliary manifestations

Группа сравнения	Категория	5'-нуклеотидаза, Me [Q1-Q3]	$n$	$p$
Диагноз ВЗК	БК	1633 [531,4 — 8479]	9	0,387
	ЯК	2359,6 [1870,9 — 4036,2]	15	
Сопутствующая ГБП	Отсутствие	1716,5 [531,4 — 1990]	13	0,019*
	Наличие	3456,8 [2602,05 — 7061,9]	11	

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ), ГБП — гепатобилиарная патология, БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит

**Таблица 4. Показатели мышечной массы по данным биоимпедансометрии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии**

**Table 4. Bioimpedance-based muscle mass parameters in pediatric inflammatory bowel disease with and without hepatobiliary involvement**

Показатели	ГБП	Me	95% ДИ Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	p
Скелетно-мышечная масса, кг	Наличие	12,8	8,8–19,5	13	0,147
	Отсутствие	19,9	14,0–22,3	15	
Доля скелетно-мышечной массы, %	Наличие	49,4	46,4–51,9	13	0,016*
	Отсутствие	56,6	52,6–60	15	

Примечание: \* — различия статистически значимы, ГБП — гепатобилиарная патология

**Таблица 5. Средние значения tPMA в зависимости от диагноза воспалительного заболевания кишечника**

**Table 5. Mean tPMA levels depending on inflammatory bowel disease diagnosis**

Показатели	БК, n=18	ЯК, n=18	p
tPMA, мм2 Me [IQR]	1090,00 [924,75; 1375,00]	1005,00 [667,50; 1357,50]	0,527
tPMA z-score Me [IQR]	-2,35 [-2,88; -1,44]	-2,31 [-2,73; -1,45]	0,862

частотой в обеих группах. Частота саркопии не различалась в зависимости от пола, диагноза и степени тяжести заболевания. Однако, снижение tPMA чаще регистрировалось у детей в активную фазу заболевания, в дебюте и при рецидиве ( $p < 0,05$ ).

Выявлена прямая корреляционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока между tPMA и скелетно-мышечной массы по данным биоимпедансометрии ( $\rho = 0,720$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, выявлены связи заметной тесноты между tPMA и объемом тощей и активной клеточной массы ( $\rho = 0,694$  и  $0,693$  соответственно,  $p < 0,05$ ). При анализе корреляции между уровнем 5'-НТ и долей скелетно-мышечной массы (%) по биоимпедансометрии была выявлена обратная связь умеренной силы по шкале Чеддока ( $\rho = -0,331$ ). Однако, она не достигла статистической значимости ( $p = 0,133$ ), что, вероятно, обусловлено ограниченным размером выборки и требует дальнейшего изучения.

Согласно полученным данным, признаки саркопии (tPMA z-score  $< -2$  по результатам лучевых методов диагностики) выявлялись у 61% детей с воспалительными заболеваниями кишечника. По результатам биоимпедансометрии снижение скелетно-мышечной массы отмечалось у 19,4% детей. Несмотря на различия в чувствительности методов, между tPMA и параметрами компонентного состава тела установлена высокая степень корреляции. Это подтверждает возможность использования tPMA в качестве дополнительного достоверного маркера в комплексной оценке саркопии.

Снижение доли скелетно-мышечной массы по данным биоимпедансометрии достоверно чаще встречалось у детей с сопутствующей гепатобилиарной патологией. Стандартные биохимические маркеры цитолиза и холестаза, применяемые в рутинной практике, не отражали степень снижения мышечной

массы. Выявленная обратная корреляционная связь между 5'-нуклеотидазой и долей скелетно-мышечной массы не достигла статистической значимости, что может быть связано с ограниченным объемом выборки.

## Заключение

Саркопения является актуальной проблемой, которая остается недостаточно изученной у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Ее своевременное выявление имеет важное значение, поскольку снижение мышечной массы может неблагоприятно влиять на течение основного заболевания, ухудшать качество жизни и повышать риск развития внекишечной патологии. Особое внимание стоит уделять пациентам с сопутствующей гепатобилиарной патологией, у которых саркопения может быть более выраженной.

Полученные данные подчеркивают необходимость комплексной и углубленной оценки нутритивного статуса у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно при сочетании с гепатобилиарной патологией. Для изучения выявленных закономерностей требуется дальнейшее проведение проспективных исследований в данной группе пациентов.

В связи с установленными взаимосвязями между саркопией и гепатобилиарной патологией, можно предположить, что пациент с ВЗК, имеющий одно из этих состояний, должен быть обследован на наличие другого. Коррекция нутритивного статуса, оптимизация терапии могут способствовать разрыву порочного круга, при котором потеря мышечной массы и поражение печени взаимно усиливают неблагоприятные эффекты друг друга, и улучшить качество жизни пациента и прогноз заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Lurz E., Patel H., Frimpong R., Ricciuto A., Kehar M., Wales P.W. et al. Sarcopenia in children with end-stage liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018; 66(2): 222–226. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001792
2. Mager D.R., Hager A., Ooi P.H., Siminoski K., Gilmour S.M., Yap J.K. Persistence of sarcopenia after pediatric liver transplantation is associated with poorer growth and recurrent hospital admissions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019; 43(2): 271–280. DOI: 10.1002/jpen.1414
3. Steell L., Gray S.R., Russell R.K., MacDonald J., Seenan J.P., Wong C.W. et al. Pathogenesis of musculoskeletal deficits in children and adults with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2899. DOI: 10.3390/nu13082899
4. Fatani H., Olaru A., Stevenson R., Alharazi W., Jafer A., Atherton P. et al. Systematic review of sarcopenia in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2023; 42(8): 1016–1025. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.05.002
5. Atlan L., Cohen S., Shiran S., Sira L.B., Pratt L., Yerushalmi-Feler A. Sarcopenia is a predictor for adverse clinical outcome in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021; 72(6): 883–888. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003091
6. Navarro P., Gutierrez-Ramirez L., Tejera-Munoz A., Arias A., Lucendo A.J. Systematic review and meta-analysis: prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2023; 15(21): 4507. DOI: 10.3390/nu15214507
7. Lin A., Roth H., Anyane-Yeboah A., Rubin D.T., Paul S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021; 27(6): 947–955. DOI: 10.1093/ibd/izaa189
8. Karaivazoglou K., Konstantakis Ch., Tourkochristou E., Assimakopoulos S., Triantos Ch. Non-alcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020; 32(8): 903–906. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001679
9. Kang M.K., Kim K.O., Kim M.C., Park J.G., Jang B.I. Sarcopenia is a new risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases*. 2020; 38(6): 507–514. DOI: 10.1159/000506938
10. Deng C., Ou Q., Ou X., Pan D. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024; 14(5): e078933. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-078933
11. Nishikawa H., Nakamura Sh., Miyazaki T., Kakimoto K., Fukunishi Sh., Asai A. et al. Inflammatory bowel disease and sarcopenia: its mechanism and clinical importance. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(18): 4214. DOI: 10.3390/jcm10184214
12. Aljilani B., Tsintzas K., Jacques M., Radford S., Moran G.W. Systematic review: Sarcopenia in paediatric inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2023; 57: 647–654. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.08.009
13. Daichendt L., Kalia V., Ali A., Sawicka J., Miller M., Wells S. et al. P0312 Sarcopenia as a feature of musculoskeletal manifestations of paediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2025; 19(Suppl 1): i769. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijae190.0486
14. Dahlwi G., Yodoshi T., Church P., Ricciuto A. A230 Sarcopenia in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease in paediatrics and clinical implications. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2024; 7(Suppl 1): 183–184. DOI: 10.1093/jcag/gwad061.230
15. Bezzio C., Brinch D., Ribaldone D.G., Cappello M., Ruzzon N., Vernero M. et al. Prevalence, risk factors and association with clinical outcomes of malnutrition and sarcopenia in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Nutrients*. 2024; 16(23): 3983. DOI: 10.3390/nu16233983
16. Lurz E., Patel H., Lebovic G., Quammie C., Woolfson J.P., Perez M. et al. Paediatric reference values for total psoas muscle area. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020; 11(2): 405–414. DOI: 10.1002/jcsm.12514
17. Merli M. Pediatric sarcopenia: exploring a new concept in children with chronic liver disease. *Journal de Pédiatrie*. 2020; 96(4): 406–408. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.001

Поступила: 07.04.25

Received on: 2025.04.25

## Конфликт интересов:

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

## Conflict of interest:

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



## Особенности течения COVID-19 у детей с гипохромной анемией

С.Г. Горбунов<sup>1,2</sup>, А.В. Бицueva<sup>1</sup>, Н.Д. Одинаева<sup>1,3</sup>, А.А. Чебуркин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Минздрава МО, 115093, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Российская Федерация

## Features of the course of COVID-19 in children with hypochromic anemia

S.G. Gorbunov<sup>1,2</sup>, A.V. Bitsueva<sup>1</sup>, N.D. Odinaeva<sup>1,3</sup>, A.A. Cheburkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research clinical institute of childhood, 115093, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical, 129110, Moscow, Russian Federation

Пациенты с гипохромной анемией согласно литературным данным являются «группой риска» по неблагоприятному течению COVID-19. Установлено, что гипохромная железодефицитная анемия оказывает негативное влияние практически на все звенья иммунитета, играющие важную роль в защите организма от вируса SARS-CoV-2. Развитие COVID-19 приводит к изменениям гомеостаза железа — так называемой анемии воспаления, что негативно отражается на течении этой инфекции. Цель: определение особенностей клинического течения, данных лабораторного и инструментального обследования и анализ эффективности проводимого лечения COVID-19 у детей с гипохромной анемией.

Материалы и методы. В 2022–2024 гг. обследовано 60 детей с COVID-19, страдавших гипохромной анемией (группа наблюдения), и 60 детей с этой инфекцией без анемии (группа сравнения). Всем пациентам проводилось общеклиническое физикальное обследование, выполнялись лабораторные исследования (ПЦР-анализ мазков из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, анализ крови на белки острой фазы воспаления), инструментальные исследования (пульсоксиметрия, компьютерная томография органов грудной клетки, электрокардиография). Результаты. Тяжесть состояния в группе наблюдения определялась степенью поражения респираторного тракта, лихорадкой и интоксикацией, а также диареей. Из лабораторных данных для пациентов с COVID-19 и гипохромной анемией характерна кроме собственно снижения уровня эритроцитов и гемоглобина, склонность к гиперкоагуляции. Выраженность воспалительного процесса у них в большей степени отражал С-реактивный белок, чем ферритин. Для достижения благоприятного исхода пациентам этой группы требовалось более длительное лечение по всем видам проводимой им терапии относительно детей без анемии.

Вывод: COVID-19 у детей с гипохромной анемией протекает более тяжело по сравнению с пациентами, переносящими данную инфекцию без анемии.

**Ключевые слова:** дети, COVID-19, гипохромная анемия, клиническое течение, терапия.

**Для цитирования:** Горбунов С.Г., Бицueva А.В., Одинаева Н.Д., Чебуркин А.А. Особенности течения COVID-19 у детей с гипохромной анемией. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70(6): 53–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-53-60

According to the literature, patients with hypochromic anemia are considered a "risk group" for an unfavorable course of COVID-19. It has been established that hypochromic iron deficiency anemia has a negative impact on virtually all aspects of the immune system, which play a key role in protecting the body from the SARS-CoV-2 virus. The development of COVID-19 leads to changes in iron homeostasis—the so-called inflammatory anemia—which negatively impacts the course of this infection.

**Objective:** to determine the features of the clinical course, laboratory and instrumental examination data, and to analyze the effectiveness of COVID-19 treatment in children with hypochromic anemia.

**Materials and methods:** in 2022–2024, 60 children with COVID-19 suffering from hypochromic anemia (observation group) and 60 children with this infection without anemia (comparison group) were examined in accordance with regulatory documents.

**Results:** The severity of the condition in observation group was determined by the degree of damage to the respiratory tract, fever and intoxication, as well as diarrhea. From laboratory data, patients with COVID-19 and hypochromic anemia are characterized by a decrease in the level of red blood cells and hemoglobin, and a tendency to hypercoagulation. The severity of the inflammatory process in them was more reflected by CRP than ferritin. In order to achieve a favorable outcome, patients in this group needed longer treatment for all types of therapy they receive in children without anemia.

**Conclusion:** COVID-19 in children with hypochromic anemia is more severe than in patients suffering from this infection without anemia.

**Key words:** children, COVID-19, hypochromic anemia, clinical course, therapy.

**For citation:** Gorbunov S.G., Bitsueva A.V., Odinaeva N.D., Cheburkin A.A. Features of the course of COVID-19 in children with hypochromic anemia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2025; 70(6): 53–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-53-60

**Н**овая коронавирусная инфекция COVID-19 продолжает оставаться актуальной для здравоохранения практически всех стран мира, не исключая и Российскую Федерацию [1]. Несмотря на то, что дети и подростки в целом в меньшей степени

вовлекаются в эпидемический процесс и переносят заболевание обычно легче по сравнению со взрослыми, у отдельных их категорий могут наблюдаться особенности COVID-19, которые способствуют большей тяжести клинического течения заболева-

ния и затягиванию процесса выздоровления [2–4]. К таким «группам риска» можно отнести пациентов, страдающих гипохромной анемией, что до настоящего времени недостаточно отражено в медицинской литературе [5].

Согласно метаанализу, опубликованному К. Graff с соавт. в 2021 году, фактором риска тяжелого течения COVID-19 у детей являются ожирение, бронхиальная астма, обструктивное апноэ во сне, сахарный диабет или преддиабет, а также повышенная базовая потребность в кислороде [6]. Исследование также связывает повышенный риск тяжелого течения COVID-19 с легочными, желудочно-кишечными, эндокринными, неврологическими и психическими заболеваниями, нарушениями иммунитета и преждевременными родами в анамнезе. Анемия также связана с тяжелым течением COVID-19 [7–9].

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет анемию как состояние, при котором наблюдается низкая концентрация гемоглобина или низкое количество эритроцитов по сравнению с нормой. Несмотря на очевидный прогресс в медицине и бурное развитие фармакологии, гипохромная железodefицитная анемия в XXI веке стала одной из неинфекционных пандемий. А латентный дефицит железа — сидеропения — по оценкам Всемирной организации здравоохранения сегодня имеется у каждого второго-третьего человека на Земле. Последствия дефицита железа и осложнения этого состояния испытывают люди всех возрастных категорий и социальных групп. Эта проблема давно уже не ассоциируется с низким социальным статусом и недостаточностью питания, являясь своего рода парадоксом цивилизации.

Столь широким распространением анемии у современных людей во многом объясняется беспрецедентный масштаб пандемии COVID-19, многообразие клинических форм, осложнений

и последствий этой инфекции, поскольку железо является незаменимым элементом для функционирования иммунной системы — главной защитницы организма от внешних и внутренних факторов агрессии [8]. Непосредственная зависимость иммунной защиты от уровня железа известна давно. Исследования, проведенные во время пандемии COVID-19, показали, что при недостатке железа в организме снижается синтез молекул неспецифической иммунной защиты, фагоцитарная активность макрофагов и нейтрофилов, пролиферация Т-лимфоцитов и выработка В-лимфоцитами антител, увеличиваются активность перекисного окисления липидов и повреждение тканей. Следовательно, именно гипохромная железodefицитная анемия оказывает негативное влияние практически на все звенья иммунитета, играющие важную роль в защите от вируса SARS-CoV-2 [10].

Анемия воспаления, наблюдаемая при COVID-19, характеризуется снижением уровня сывороточного железа, трансферрина и насыщения трансферрином, повышением уровня белков острой фазы воспаления — ферритина, гепсидина, липокалина-2, а также каталитического железа и растворимого рецептора трансферрина; уровень гемоглобина может быть низким или нормальным, т.е. анемия является гипохромной. Связанный с мембраной рецептор трансферрина может способствовать проникновению вируса SARS-CoV-2 в клетки. Лактоферрин может обеспечивать естественную защиту, предотвращая проникновение вируса SARS-CoV-2 и/или ингибируя его репликацию [11].

Таким образом, корреляция между COVID-19 и гипохромной анемией носит сложный характер. И анемия, и COVID-19 вызывают нарушение иммунной регуляции, предрасполагая пациентов к аутоиммунным осложнениям [12, 13]. Так, у пациентов с COVID-19 может развиться анемия, а пациенты с анемией подвержены риску тяжелой инфекции COVID-19. Более того, COVID-19 клинически связан с тромботическими явлениями, вызываемыми несколькими механизмами [14, 15]. Развитие этой инфекции приводит к типичным изменениям гомеостаза железа — так называемой анемии воспаления [16, 17].

Исходя из перечисленных выше фактов, **целью** настоящего исследования явилось определение особенностей клинического течения, данных лабораторного и инструментального обследования и анализ эффективности проводимого лечения COVID-19 у детей с гипохромной анемией.

#### Характеристика детей и методы исследования

За период с 2020 по 2022 гг. в детском отделении ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области находилось 60 детей с COVID-19, страдавших гипохромной анемией

© Коллектив авторов, 2025

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

115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

Бицуева Аида Владимировна — ассистент кафедры детских инфекционных заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства; ORCID: 0000-0002-1505-0890

Одинаева Нуринисо Джумаевна — д.м.н., проф., директор Научно-исследовательского клинического института детства, зав. кафедрой педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского; ORCID: 0000-0001-5214-8072  
115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

Чебуркин Андрей Андреевич — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; ORCID: 0000-0001-7257-8731  
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

(группа наблюдения), и 60 детей с этой инфекцией без анемии (группа сравнения). В обеих группах дети были сопоставимы по возрасту (от 1 месяца до 17 лет, средний возраст —  $3,1 \pm 0,7$  года в обеих группах) и по полу (в группе наблюдения мальчиков — 56,3%, девочек — 43,7%; в группе сравнения мальчиков — 66,7%, девочек — 33,3%). Все пациенты госпитализировались в среднем на 4-й день от начала болезни. В обеих группах контакт с больным острым респираторным заболеванием имели 65% детей.

Для диагностики анемии использованы критерии ВОЗ (2001 г.): у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет уровень гемоглобина ниже 110 г/л, у детей от 5 до 11 лет — ниже 115 г/л, у детей от 12 лет и старше — ниже 120 г/л. В периферической крови помимо содержания гемоглобина оценивались такие показатели как количество эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW).

Всем пациентам проводилось общеклиническое физикальное обследование, выполнялись лабораторные исследования (ПЦР-анализ мазков из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, анализ крови на белки острой фазы воспаления), инструментальные исследования (пульсоксиметрия, компьютерная томография органов грудной клетки, электрокардиография), по пока-

заниям — консультации различных специалистов. Лечение пациентов проводилось в соответствии с действующими на тот момент временными нормативными документами.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента.

## Результаты

В обеих группах у всех детей отмечались лихорадка и интоксикация, боли в горле — только у 8% пациентов в обеих группах. Явления ринита отмечались несколько реже у детей с анемией относительно группы сравнения (30% против 48%), однако эта разница не была достоверной. Достоверно ( $p < 0,001$  по t-критерию Стьюдента) чаще у пациентов с гипохромной анемией наблюдались такие симптомы поражения респираторного тракта как кашель (91,7% против 66,7%) и одышка (33,3% против 11,7%), а также такой симптом поражения желудочно-кишечного тракта как диарея (38,3% против 5%). Рвота в обеих группах наблюдалась практически с одинаковой частотой (15% и 11,7%) (рис. 1).

Длительность лихорадки и интоксикации в группе наблюдения оказалась достоверно больше относительно группы сравнения: 6 против 4 суток и 8 против 5 суток соответственно ( $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни). Также достоверно дольше у детей с анемией наблюдались кашель и одышка относительно группы

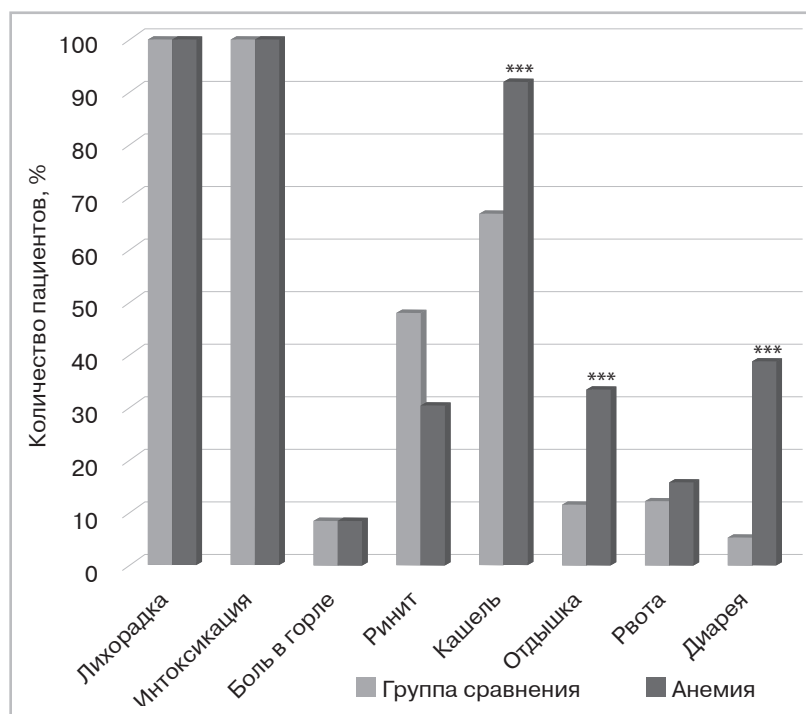


Рисунок 1. Частота развития основных клинических симптомов COVID-19

Примечание: \*\*\* —  $p < 0,001$  по t-критерию Стьюдента к группе сравнения

Figure 1. Incidence of the main clinical symptoms of COVID-19

Note: \*\*\* —  $p < 0,001$  according to the Student's t-criterion belongs to the comparison group

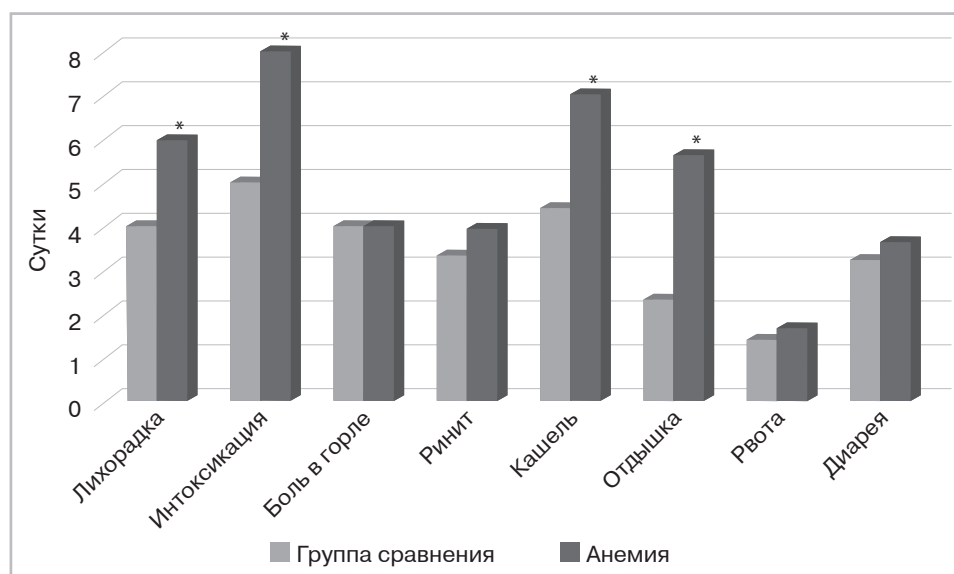


Рисунок 2. Длительность основных клинических симптомов COVID-19

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения

Figure 2. Duration of the main clinical symptoms of COVID-19

Note: \* —  $p < 0,05$  belongs to the comparison group according to the Mann-Whitney criterion

сравнения — 7 против 4,4 суток и 5,6 против 2,3 суток соответственно ( $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни). Катаральные явления и симптомы поражения желудочно-кишечного тракта сохранялись примерно одинаковое время в обеих группах (рис. 2).

В клиническом анализе крови у пациентов группы наблюдения как при поступлении в стационар, так и при выписке выявлены достоверно более низкие показатели количества эритроцитов и гемоглобина относительно группы сравнения. Кроме того, содержание тромбоцитов в динамике у детей с гипохромной анемией достоверно повышалось

по сравнению с пациентами без анемии. По остальным показателям гемограммы достоверных различий не наблюдалось (табл. 1).

В группе наблюдения уровень лактатдегидрогеназы и аминотрансфераз, хотя и не выходил за пределы нормы, однако был достоверно выше при выписке (для лактатдегидрогеназы и при поступлении) относительно группы сравнения (табл. 2). Уровень Д-димера у пациентов с анемией был в 3 раза выше нормы при поступлении, что достоверно отличалось от группы сравнения; при выписке он нормализовывался, но был досто-

Таблица 1. Показатели гемограммы у детей с COVID-19

Table 1. Hemogram indicators in children with COVID-19

Показатель	Группа сравнения, n=60		Анемия, n=60	
	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,85±0,51	4,82±0,51	4,07±0,51 <sup>#</sup>	4,10±0,54*
Гемоглобин, г/л	126±12	125±19	95±11 <sup>#</sup>	95±10*
Тромбоциты, $10^9/л$	276±91	324±126	308±118	378±138*
Лейкоциты, $10^9/л$	7,97±3,32	7,79±2,50	8,97±5,02	8,14±2,66
Нейтрофилы, %	51,5±67,7	31,1±15,4	46,8±19,2	33,0±14,1
Лимфоциты, %	48,5±17,9	59,6±15,2	45,4±18,1	58,0±14,1
Моноциты, %	8,0±2,8	9,1±2,2	7,6±3,2	8,7±2,4

Примечание: <sup>#</sup> —  $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения при поступлении, \* —  $p < 0,01$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения при выписке.



верно выше относительно детей, не страдающих гипохромной анемией.

Изменения уровня белков острой фазы воспаления были следующими: С-реактивный белок у детей с анемией был достоверно повышен как в начале заболевания, так и в динамике, хотя к моменту выписки уже не выходил за нормальные значения; уровень ферритина был выше, чем у детей в группе сравнения как при поступлении, так и при выписке, однако в обоих случаях оставался в пределах нормы (рис. 3).

Поражение легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с гипохромной анемией при COVID-19 наблюдалось достоверно чаще, чем в группе сравнения:  $95,0 \pm 2,8\%$  против  $1,7 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,001$ ). При этом стадия КТ-0 регистрировалась лишь у 5% детей с гипохромной анемией, тогда как в группе сравнения она зафиксирована в 98,3% случаях, КТ-1 — у  $1,7 \pm 1,7\%$  против  $56,7 \pm 6,4\%$ , стадии КТ-2 и КТ-3 встречались только в группе детей с анемией, соответственно, у  $30,0 \pm 5,9\%$  и  $8,3 \pm 3,6\%$  (все различия достоверны по t-критерию Стьюдента при  $p < 0,001$ ) (рис. 4).

По данным пульсоксиметрии минимальная  $SpO_2$  была в среднем достоверно ниже у пациентов с гипохромной анемией относительно детей группы сравнения, однако оставалась в пределах нормы —  $96,0 \pm 0,2\%$  против  $98,1 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни).

Изменения на ЭКГ (в основном в виде экстрасистол, миграции води-

теля ритма, нарушений реполяризации желудочков и неполной блокады ножек пучка Гиса) наблюдались достоверно чаще в группе пациентов с гипохромной анемией относительно группы сравнения —  $45,0 \pm 6,4\%$  против  $26,7 \pm 5,7\%$  ( $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента).

Детям с гипохромной анемией потребовалось достоверно более продолжительное лечение COVID-19 относительно группы сравнения по всем видам проводимой им терапии. В результате эти пациенты провели в стационаре достоверно большее количество койко-дней —  $10,0 \pm 3,0$  против  $5,0 \pm 1,0$ , соответственно ( $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни) (рис. 5).

## Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты преимущественно согласуются с данными других авторов. Так, в литературе сообщалось о более

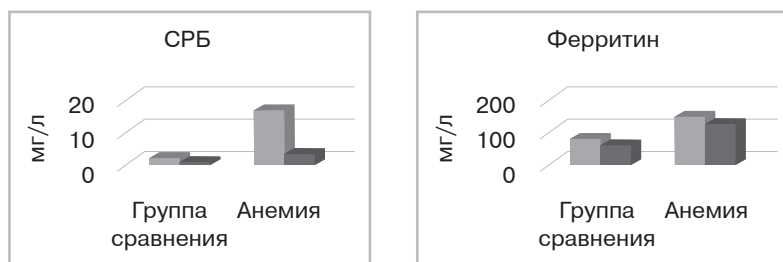


Рисунок 3. Белки острой фазы воспаления у детей с COVID-19

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; # —  $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения при поступлении, \* —  $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения при выписке

Figure 3. Proteins of the acute phase of inflammation in children with COVID-19  
Note: СРБ — C-reactive protein; # —  $p < 0,001$  according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group upon admission, \* —  $p < 0,001$  according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group upon discharge

Таблица 2. Биохимический анализ крови и коагулограмма у детей с COVID-19

Table 2. Biochemical blood analysis and coagulogram in children with COVID-19

Показатель	Группа сравнения, n=60		Анемия, n=60	
	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке
Глюкоза, ммоль/л	$4,49 \pm 0,65$	$4,74 \pm 0,39$	$4,57 \pm 1,11$	$4,70 \pm 0,59$
АЛТ, Ед/л	$18,6 \pm 6,5$	$17,3 \pm 6,1$	$25,8 \pm 19,3$	$26,6 \pm 13,1^*$
АСТ, Ед/л	$37,18 \pm 12,66$	$28,87 \pm 7,75$	$42,82 \pm 20,15$	$44,03 \pm 35,20^*$
ЛДГ, Ед/л	$184,8 \pm 32,5$	$156,8 \pm 20,1$	$292,3 \pm 115,5^{\#}$	$219,8 \pm 60,1^*$
Д-димер, мг/л	$0,501 \pm 0,491$	$0,32 \pm 0,16$	$1,474 \pm 4,889^{\#}$	$0,52 \pm 0,73^*$
АЧТВ, с	$30,8 \pm 4,5$	$33,48 \pm 3,09$	$30,2 \pm 6,2$	$32,47 \pm 5,55$
Фибриноген, г/л	$3,46 \pm 0,93$	$3,14 \pm 0,34$	$3,98 \pm 3,43$	$3,01 \pm 0,53$

Примечание: # —  $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения при поступлении, \* —  $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения при выписке; АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатде-гидрогеназа, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

длительном и тяжелом течении COVID-19 у пациентов с гипохромной анемией относительно тех, кто ей не страдает [5, 18]. Нами также показано, что поражение респираторного тракта у детей с анемией наблюдалось чаще и сохранялось дольше по сравнению с теми, у кого анемия не отмечалась. Кроме того, в группе пациентов с анемией чаще развивалось поражение желудочно-кишечного тракта в виде диареи, что не отмечено ранее в доступных нам литературных источниках.

Как и в других работах, в представленном исследовании в клиническом анализе крови зарегистрированы изменения, характерные для гипохромной анемии — снижение количества эритроцитов и гемоглобина на протяжении всего периода наблюдения, а также тенденция к тромбоцитозу [11, 19, 20]. Наши данные полностью согласуются с материалами других коллег в отношении повышения уровня Д-димера в группе коморбидных пациентов с COVID-19 и гипохромной анемией по сравнению с детьми с этой инфекцией без анемии [21].

В отношении С-реактивного белка все авторы однозначно указывают на его повышение при COVID-19, в том числе и у пациентов с анемией, что подтверждается результатами, полученными в настоящем исследовании [11, 22–24]. Такого же мнения придерживаются специалисты и в отношении ферритина, подчеркивая, что именно он позволяет судить о тяжести течения COVID-19 и его прогнозе [11, 18, 22–24]. Однако, по нашим данным, С-реактивный белок служит более надежным показателем, отражающим выраженность острой фазы воспаления у детей с COVID-19 и гипохромной анемией, поскольку ферритин хотя и тоже был достоверно

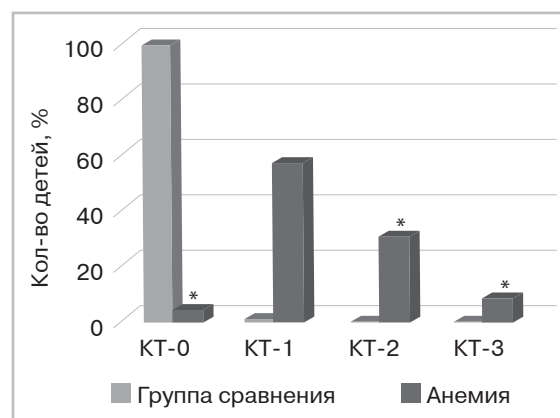


Рисунок 4. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки

Примечание: \* —  $p < 0,001$  по t-критерию Стьюдента к группе сравнения

Figure 4. Computed tomography data of the chest organs

Note: \* —  $p < 0,001$  according to the Student's t-test for the comparison group

повышен, но не превышал нормальных значений в отличие от С-реактивного белка.

Проведенная работа подтвердила тот факт, что поражение легких в большей степени свойственно коморбидным пациентам с COVID-19 и гипохромной анемией [25]. При этом в литературе существует двоякое мнение относительно влияния анемии на развитие дыхательной недостаточности при COVID-19. S. Saks (2024) считает, что анемия способна привести к дыхательной недостаточности и острому респираторному дистресс-синдрому, что требует перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких и ухудшает прогноз [18]. Другие авторы придерживаются мнения, что нет существен-

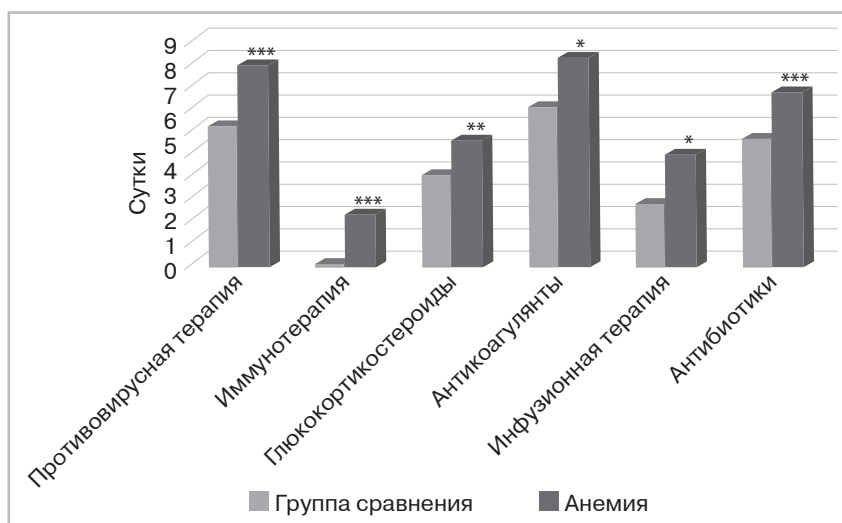


Рисунок 5. Длительность различных видов терапии COVID-19

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения, \*\* —  $p < 0,01$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения, \*\*\* —  $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни к группе сравнения

Figure 5. The duration of various types of COVID-19 therapy

Note: \* —  $p < 0,05$  according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group, \*\* —  $p < 0,01$  according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group, \*\*\* —  $p < 0,001$  according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group

ных различий в выраженности дыхательной недостаточности в зависимости от уровня железа в сыворотке крови [26]. В нашей работе оказалось, что, несмотря на достоверные различия в уровне минимальной  $SpO_2$  по данным пульсоксиметрии между исследуемыми группами, ни один пациент не развил дыхательную недостаточность.

При этом оказалось, что у детей с анемией при COVID-19 достоверно чаще наблюдается поражение миокарда по данным электрокардиографии, что согласуется с данными других специалистов [18]. В нашем исследовании, как и в работах других авторов, коморбидные пациенты с COVID-19 и гипохромной анемией провели в стационаре дольше времени относительно детей, не страдающих анемией [25].

В отношении проводимого лечения существует мнение, что интерферон- $\gamma$  оказывает разнонаправленное действие, способствуя, в зависимости от дозы, как защите макроорганизма от вируса SARS-CoV-2, так и усугублению анемии [11]. В нашем исследовании проводимая противовирусная и иммунотерапия, в том числе и с применением препаратов интерферона- $\alpha_{2b}$ , оказалась досто-

верно более длительной в группе детей с COVID-19 и гипохромной анемией, чем в группе пациентов без анемии.

## Выводы

Коморбидные пациенты, у которых COVID-19 сочетается с гипохромной анемией, требуют особого внимания, поскольку новая коронавирусная инфекция у них протекает более тяжело по сравнению с детьми, не страдающими анемией. Тяжесть состояния у них определяется в первую очередь поражением респираторного тракта, лихорадкой и интоксикацией, в меньшей степени диареей. Из лабораторных данных для пациентов с COVID-19 и гипохромной анемией характерно снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, а также склонность к гиперкоагуляции. Выраженность воспалительного процесса у детей с COVID-19 и гипохромной анемией в большей степени отражает С-реактивный белок, чем ферритин. Для достижения благоприятного исхода коморбидным пациентам требуется более длительное лечение по всем видам проводимой им терапии относительно детей без анемии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> \ Ссылка активна на 31.03.2020
2. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. J. Formos. Med. Assoc. 2020; 119(3): 670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
3. Han X., Li X., Xiao Y., Yang R., Wang Y., Wei X. Distinct characteristics of COVID-19 infection in children. Front. Pediatr. 2021; 9: 619738. DOI: 10.3389/fped.2021.619738
4. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al. SARS-CoV-2 infection in children. N. Engl. J. Med. 2020; 382(17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
5. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Raguindin P.F., Rojas L.Z., Roa-Díaz Z.M. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Epidemiol. 2020; 35: 763–773. DOI: 10.1007/s10654-020-00678-5
6. Graff K., Smith C., Silveira L., Jung S., Curran-Hays S., Jarjour J. et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2021; 40: e137–e145. DOI: 10.1097/INF.0000000000003043
7. Латыпова Л.Ф., Павлова М.Ю., Идиатуллина Н.Н., Платонова Е.О. Значимость железодефицитной анемии в определении характера течения и прогноза новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Научный электронный журнал Innova. 2023; 9 (3): 97–102. [Laty-pova L.F., Pavlova M.Yu., Idiatullina N.N., Platonova E.O. The importance of iron deficiency anemia in determining the course and prognosis of the new coronavirus infection COVID-19 in children. Nauchnyy elektronnyy zhurnal Innova. 2023; 9 (3): 97–102. (in Russ)]
8. Лыткина К.А. Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века? Уникальные возможности ферроцерона. Лечащий Врач. 2022; 5–6 (25): 70–76. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.013 [Lytkina K.A. Iron deficiency and immunity: what's new in the third decade of the 21st century? The unique capabilities of ferrociron. Lechaschiy Vrach. 2022; 5–6 (25): 70–76. (in Russ)]
9. Liapman T.D., Bormotovs J., Reihmane D. Severe COVID-19 pneumonia in a three-year-old with congenital iron and B12 deficiency anemia of unknown etiology: a case report. Children. 2023; 10(4): 616. DOI: 10.3390/children10040616
10. Bassi V., Apuzzi V., Calderaro F., Piroddi M. Successful treatment of iron deficiency anemia with ferric carboxymaltose in an elderly patient with multiple comorbidities and COVID-19. Cureus. 2021; 13 (8): e16997. DOI: 10.7759/cureus.16997
11. Suriawinata E., Mehta K.J. Iron and iron-related proteins in COVID-19. Clinical and Experimental Medicine. 2023. 23: 969–991. DOI: 10.1007/s10238-022-00851-y
12. Gracia-Ramos A.E., Martín-Nares E., Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. Cells. 2021; 10 (12): 3592. DOI: 10.3390/cells10123592
13. Kroll M.H., Rojas-Hernandez C., Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. Blood. 2022; 139 (25): 3594–3604. DOI: 10.1182/blood.2020009016
14. Fletcher-Sandersjö A., Bellander B.M. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. Thromb. Res. 2020; 194: 36–41. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.027
15. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J. Clin. Virol. 2020; 127: 104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362
16. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. Blood. 2019; 133 (1): 40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
17. Bellmann-Weiler R., Lanser L., Barket R., Rangger L., Schapfl A., Schaber M. et al. Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. J. Clin. Med. 2020; 9 (8): 2429. DOI: 10.3390/jcm9082429

18. Saks S. The connection between COVID-19 and anemia. Электронный ресурс <https://healthmatch.io/anemia/covid-cause-anemia> \ Ссылка активна на 25.02.2024
19. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. Clin. Pr. 2020; 10: 1271. DOI: 10.4081/cp.2020.1271
20. Gorog D.A., Storey R.F., Gurbel P.A., Tantry U.S., Berger J.S., Chan M.Y. et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a consensus statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. Nat. Rev. Cardiol. 2022; 19 (7): 475–495. DOI: 10.1038/s41569-021-00665-7
21. Бразгина Я.Е., Бикбулатова В.И., Попова Н.И. Железодефицитная анемия на фоне COVID-19. Клинический случай. Актуальные исследования. 2022; 49 (128), Ч. I: 66–68. [Brazgina Ya.E., Bikbulatova V.I., Popova N.I. Iron deficiency anemia on the background of COVID-19. A clinical case. Aktual'nye issledovaniya. 2022; 49 (128), P. I: 66–68. (in Russ)]
22. Sonnweber T., Boehm A., Sahanic S., Pizzini A., Aichner M., Sonnweber B. et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. Respir. Res. 2020; 21 (1): 276. DOI: 10.1186/s12931-020-01546-2
23. Terpos E., Ntanas-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am.J. Hematol. 2020; 95 (7): 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829
24. Sidhwani S.K., Mirza T., Khatoon A., Shaikh F., Khan R., Shaikh O.A. et al. Inflammatory markers and COVID-19 disease progression. J. Infect. Public. Health. 2023; 16 (9): 1386–1391. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.06.018
25. Abu-Ismael L., Tahab M.J.J., Abuawwadb M.T., Al-Bustanji Y., Al-Shami K., Nashwan A. et al. COVID-19 and anemia: what do we know so far? Hemoglobin. 2023; 47 (3): 122–129. DOI: 10.1080/03630269.2023.2236546
26. Tojo K., Sugawara Y., Oi Y., Ogawa F., Higurashi T., Yoshimura Y. et al. The U-shaped association of serum iron level with disease severity in adult hospitalized patients with COVID-19. Sci. Rep. 2021; 11: 13431. DOI: 10.1038/s41598-021-92921-6

Поступила: 04.07.25

Received on: 2025.07.04

#### 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 характеристики новорожденного с синдромом Лоу

М.В. Артюшевская<sup>1</sup>, А.П. Сухарева<sup>1,2</sup>, Е.П. Михаленко<sup>3</sup>, О.М. Малышева<sup>3</sup>, Ю.С. Станкевич<sup>3</sup>,  
Л.В. Шалькевич<sup>1</sup>, Г.А. Сущеня<sup>4</sup>, А.М. Козарезова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Белорусский государственный медицинский университет», 220013, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Клинический родильный дом Минской области» 220076, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», 220072, Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup>УЗ «Минская областная детская клиническая больница», 223053, Минская область, Республика Беларусь

## Clinical characteristics of a newborn with Lowe syndrome

M.V. Artyushevskaya<sup>1</sup>, A.P. Sukhareva<sup>1,2</sup>, E.P. Mikhaleiko<sup>3</sup>, O.M. Malysheva<sup>3</sup>, Yu.S. Stankevich<sup>3</sup>,  
L.V. Shalkevich<sup>1</sup>, G.A. Sushchenya<sup>4</sup>, A.M. Kozarezova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, 220013, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, 220076, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences, 220072, Minsk, Republic of Belarus

<sup>4</sup>Minsk Regional Children's Clinical Hospital, 223053, Minsk region, Republic of Belarus

Окуло-церебро-ренальный синдром (синдром Лоу) является редким заболеванием с X-сцепленным типом наследования. Синдром Лоу возникает в результате мутаций в гене *OCRL* (Xq25). Заболевание характеризуется поражением глаз, неврологическими нарушениями и почечной дисфункцией, ведущей к почечной недостаточности. Представлено клиническое наблюдение новорожденного ребенка К. с дебютом заболевания и генетической верификацией диагноза в неонатальном периоде. В клинической картине ведущими стали: синдром мышечной гипотонии, врожденная вентрикуломегалия, врожденная катаракта обоих глаз, протеинурия. Заподозрен диагноз: «E72.03 Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу». Диагноз был подтвержден при проведении полноэкзомного секвенирования, обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 16 гена *OCRL* (chrX-129575174-TC-) в гемизиготном состоянии, приводящий к нонсенс-замене (NM\_000276:c.1638\_1639del:p.Phe547Ter). Выявленный вариант верифицировался методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Редкое наследственное заболевание было диагностировано в неонатальном периоде, что позволило обеспечить персонализированный подход в оказании медицинской помощи данному пациенту ввиду его высокой коморбидности, запланировать медико-генетическое обследование семьи.

**Ключевые слова:** новорожденный, окуло-церебро-ренальный синдром, врожденная вентрикуломегалия, врожденная катаракта, протеинурия, полноэкзомное секвенирование.

**Для цитирования:** Артюшевская М.В., Сухарева А.П., Михаленко Е.П., Малышева О.М., Станкевич Ю.С., Шалькевич Л.В., Сущеня Г.А., Козарезова А.М. Клинические характеристики новорожденного с синдромом Лоу. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 61–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-61-67

Oculocerebrorenal syndrome (Lowe syndrome) is a rare disease with an X-linked type of inheritance. Lowe syndrome occurs as a result of mutations in the *OCRL* gene (Xq25). The disease is characterized by eye damage, neurological disorders and renal dysfunction leading to renal failure. A clinical observation of a newborn child K. with the onset of the disease and genetic verification of the diagnosis in the neonatal period is presented. The leading clinical features in the clinical picture were: muscle hypotonia syndrome, congenital ventriculomegaly, congenital cataract of both eyes, proteinuria. The diagnosis is suspected: «E72.03 Lowe oculocerebrorenal syndrome». The diagnosis was confirmed by whole exome sequencing: a variant of the nucleotide sequence in exon 16 of the *OCRL* gene (chrX-129575174-TC-) was detected in the hemizygous state, leading to a nonsense substitution (NM\_000276:c.1638\_1639del:p.Phe547Ter). The identified variant was verified by direct Sanger sequencing. A rare hereditary disease was diagnosed in the neonatal period, which made it possible to provide a personalized approach to providing medical care to this patient due to his high comorbidity, and to plan a medical genetic examination of the family.

**Key words:** oculo-cerebro-renal syndrome, newborn, congenital ventriculomegaly, congenital cataract, proteinuria, whole exome sequencing

**For citation:** Artyushevskaya M.V., Sukhareva A.P., Mikhaleiko E.P., Malysheva O.M., Stankevich Yu.S., Shalkevich L.V., Sushchenya G.A., Kozarezova A.M. Clinical characteristics of a newborn with Lowe syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 61–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-61-67

В Республике Беларусь на фоне низкого показателя младенческой смертности заболеваемость новорожденных не имеет тенденции к снижению [1]. Синдром «вялого ребенка» является одним из наиболее часто встречающихся синдромов у детей в неонатальном периоде и может наблюдаться при различных заболеваниях — как соматических, неврологических, так и наследственных [2, 3]. Проведение дифференциальной диагностики, установление диагноза у новорож-

денного с данным синдромом остается актуальной проблемой, как для неонатолога, так и для педиатра, и невролога. Один из редких наследственных синдромов, протекающий с неврологическими, почечными, глазными аномалиями, был описан У. Lowe, М. Terry и Е. Lachlan и известен в англоязычной литературе как окуло-церебро-ренальный синдром Лоу (OMIM #309000) [4].

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных

со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) диагноз синдром Лоу относится к классу болезней «Нарушения транспорта аминокислот» E72.03. Частота встречаемости в мире составляет менее 1 случая на 500 000 человек. Заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, поэтому проявляется преимущественно у мальчиков. Мутации *de novo* обнаруживаются у 30% пораженных лиц мужского пола. Это заболевание возникает в результате мутаций гена *OCRL*, который содержит 24 экзона и кодирует инозитолполифосфат 5-фосфатазу [5, 6]. Инозитолполифосфат 5-фосфатаза регулирует несколько клеточных процессов, включая пролиферацию клеток, функцию цитоскелета и мембранного транспорта. Именно нарушение регуляции везикулярного транспорта имеет решающее значение для развития дисфункции органов, типичной для синдрома Лоу [7].

Диагностика синдрома Лоу основывается на характерных клинико-лабораторных и инструментальных данных, подтверждается молекулярно-генетическими исследованиями одного гена или мультигенной панели. Симптомы могут варьироваться в зависимости от типа и местоположения мутации [8]. Клиническими неврологическими проявлениями являются врожденная гипотония с отсутствием глубоких сухожильных рефлексов, нарушение питания, связанное с вялым глотанием и сосанием,

судороги. В более старшем возрасте проявляется стереотипное поведение (приступы гнева, агрессивность и обсессивно-компульсивное поведение), а также умственная отсталость от легкой до тяжелой степени тяжести [9]. Со стороны органа зрения наблюдается двусторонняя врожденная катаракта, глаукома, микрофтальмия. В основе развития офтальмологической патологии лежит аномальное ремоделирование актина, приводящее к дезорганизации эмбрионального эпителия хрусталика и аномальному развитию трабекулярной сети, которая регулирует отток водянистой влаги из глаза [10]. Со стороны почек с рождения характерна изолированная протеинурия вследствие нарушения процессов реабсорбции белка из проксимальных канальцев, обусловленных нарушением эндосомного транспорта. Прогрессирующее снижение функции почек приводит к почечной дисфункции типа Фанкони и к терминальной стадии почечной недостаточности во взрослом возрасте, развитию нефротического синдрома [11]. Другие клинические проявления включают лицевой дисморфизм (выступающие лобные бугры, глубоко посаженные глаза, пухлые щеки, светлый цвет лица), низкий рост, кожно-слизистые аномалии (эруптивные кисты пушковых волос, трихоэпителиома, избыточные кожные складки и образование кист в полости рта у пациентов), пороки развития зубов, крипторхизм и склонность к кровотечениям из-за дисфункции тромбоцитов.

С целью демонстрации сложности дифференциально-диагностического поиска представлен генетически верифицированный случай синдрома Лоу.

### Клиническое наблюдение

Мальчик К. родился в Клиническом родильном доме Минской области, с первых суток жизни переведен на обследование в педиатрическое отделение для новорожденных (УЗ «КРДМО»).

Из анамнеза жизни известно, что матери ребенка 32 года, отцу — 31 год, брак неродственный. Настоящая беременность 4-я. По результатам генетической диагностики, выполненной до наступления настоящей беременности, женщина является носителем патогенного варианта в гене *DMD*, отвечающем за развитие мышечной дистрофии Дюшенна. Из акушерского анамнеза матери известно, что беременность в 2012 году закончилась искусственным абортом, в 2014 году — срочными родами (девочка, вес 3700, здорова), в 2020 году — искусственным абортom по медико-генетическим показаниям (у плода выявлено наличие патогенного варианта в гене *DMD*). Настоящая беременность протекала на фоне угрозы прерывания и истмико-цервикальной недостаточности, синдрома гиперэхогенного кишечника у плода в 24–25 и 26–27 недель (стационарное лечение); многоводия в 33–34 недели и 37–38 недель (стацио-

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Артюшевская Марина Владимировна — к.м.н., ассистент кафедры репродуктивного здоровья, перинатологии и медицинской генетики Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования Белорусского государственного медицинского университета, ORCID:0009-0007-5580-729X  
E-mail: 6579542@bk.ru;

Шалькевич Леонид Валентинович — д.м.н., зав. кафедрой детской неврологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования Белорусского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8099-8143  
220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3к3

Сухарева Анастасия Павловна — врач-неонатолог, зав. педиатрическим отделением для новорожденных (с перинатальной патологией и недоношенных) Клинического родильного дома Минской области, ORCID: 0009-0003-4103-7678

Козарезова Анна Михайловна — врач-детский невролог Клинического родильного дома Минской области, ORCID: 0009-0001-9892-8346.

220076, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Франциска Скорины, д.16

Михаленко Елена Петровна — к.б.н., доцент, вед. науч. сотр. лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, ORCID: 0000-0003-4543-2862.

Малышева Ольга Михайловна — научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, ORCID: 0009-0006-8942-509X.

Станкевич Юлия Сергеевна — м.н.с. лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, ORCID: 0009-0004-1675-3987.

220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д.27

Сущеня Галина Анатольевна — к.м.н., врач-офтальмолог кабинета лазерной микрохирургии глаза офтальмологического детского отделения Минской областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2427-1967

223053, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 19Б/5

нарное лечение). При госпитализации в 37–38 недель была диагностирована вентрикуломегалия у плода. Роды 2-е индуцированные в сроке гестации 38 5/7 недель (271 день) с массой тела 2900 г, ростом 55 см, оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов.

**Анамнез заболевания.** Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу был заподозрен по наличию у ребенка К. комплекса клинических и лабораторно-инструментальных данных в неонатальном периоде.

**Патологические проявления со стороны нервной системы.** Состояние ребенка при рождении оценивалось как средней степени тяжести за счет синдрома угнетения центральной нервной системы (ЦНС). В связи с этим на 1-е сутки жизни для дальнейшего наблюдения и лечения ребенок переведен в педиатрическое отделение для новорожденных (с перинатальной патологией и недоношенных) УЗ «КРДМО». При первичном осмотре обращала на себя внимание выраженная мышечная гипотония, отсутствие активных и пассивных движений конечностей. Крик по принуждению. Сухожильно-периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей вызывались, однако были значительно снижены. Следует отметить, что сосательный рефлекс был сохранен, кормление проводилось сцеженным грудным молоком. Рефлексы периода новорожденности угнетены: рефлексы Бабинского, Галанта, Переса слабо выраженные, с тенденцией к угасанию; рефлексы Моро, Робинсона, автоматической опоры и ходьбы не вызывались. Отмечалась выраженная дискомплектация костей черепа по сагитальному, венечному и ламбдовидному швам. Большой родничок 3,0×3,0 см выполнен, не напряжен. Окружность головы 34,5 см. При динамическом наблюдении синдром мышечной гипотонии сохранялся в течение всего неонатального периода. Полный объем кормления энтерально из рожка усваивал стабильно.

При оценке неврологического статуса некоторая положительная динамика наметилась к 28 сут-

кам жизни — мышечный тонус несколько повысился, однако оставался значительно сниженным. Появились активные движения верхних и нижних конечностей, при этом объем этих движений сохранялся на минимальном уровне. Сухожильно-периостальные рефлексы вызывались с верхних и нижних конечностей, но оставались значительно сниженными. К концу неонатального периода рефлексы периода новорожденности стали вызываться, отмечалась тенденция к их быстрому истощению. Окружность головы 37,0 см (+2,5 см от рождения). Большой родничок 3,0×3,0 см выполнен, не напряжен. Сагитальный шов — 3 мм. Малый родничок открыт, точечный.

Изучены показатели нейросонографии, выполненной пациенту внутриутробно и после рождения в динамике неонатального периода (табл. 1). Пренатально ультразвуковые признаки вентрикуломегалии, мегацистерны у плода отмечались с 37–38 недель. При оценке показателей нейросонографии использовались нормативные значения, применяемые в Республике Беларусь [12]. Таким образом, расширение боковых желудочков головного мозга регистрировалось уже в пренатальном периоде (37–38 недель гестации) с отрицательной динамикой к концу неонатального периода. Также с первых суток жизни отмечалось расширение субарахноидального пространства без признаков повышения внутричерепного давления.

#### Патологические проявления со стороны органа зрения

При осмотре врачом-офтальмологом установлено: веки без особенностей; слезостояния, слезотечения нет; конъюнктивы спокойные, бледно-розовые; роговица прозрачная, блестящая, обычного размера; передняя камера средней глубины; радужка не изменена; зрачок узкий, на свет реагирует слабо; в просвете зрачка с двух сторон визуализируется мутный хрусталик, детали глазного дна не офталь-

Таблица 1. Показатели нейросонографии у новорожденного К. в неонатальном периоде

Table 1. Indicators of ultrasound examination of the brain in newborn K. in the dynamic during the neonatal period

Нейросонографические показатели			Сутки жизни	
			3-и	28-е
Размер субарахноидального пространства, мм	В межполушарной щели		16,5	16,9
	На конвекситальной поверхности		6,7	6,0
Размеры передних рогов боковых желудочков, мм	Справа	Ширина	17,5	18,6
		Глубина	7,9	7,9
	Слева	Ширина	20,0	18,9
		Глубина	11,6	12,9
Размеры задних рогов боковых желудочков, мм	Справа		19,9	25,6
	Слева		24,2	26,5
Размеры III желудочка, мм			7,8	8,3

москопируются (рис. 1). При ультразвуковом исследовании глаз (рис. 2) передняя камера не изменена, радужка без особенностей, отмечалось повышение эхогенности хрусталика в обоих глазах, расположен обычно; оболочки глаза прилежат; стекловидное тело прозрачное. Размер глаза соответствует возрасту. Согласно заключению врача-офтальмолога имела место врожденная двусторонняя катаракта. Рекомендовано хирургическое лечение — удаление катаракты обоих глаз.

### Патологические проявления со стороны мочевыделительной системы

У новорожденного К. наблюдалась стойкая выраженная протеинурия (0,9–1,1 г/л в разовой порции мочи) в течение неонатального периода (рис. 3). К 28-м суткам жизни наблюдалось повышение уровня протеинурии до 1,4 г/л. Удельный вес мочи находился в пределах нормы с колебаниями от 1010–1015. При проведении ультразвукового исследования почек у ребенка К. визуализировались признаки нефрокальциноза левой почки.

Хронология течения заболевания у ребенка К. в неонатальном периоде, основные события представлены на рисунке 4.

Таким образом, у пациента К. в неонатальном периоде были установлены следующие клиниче-

ские проявления: со стороны ЦНС — синдром стойкой мышечной гипотонии, врожденная вентрикуломегалия; со стороны почек — изолированная протеинурия, диагностированная сразу после рождения и наблюдаемая в течении всего неонатального периода; со стороны органа зрения — врожденная двусторонняя катаракта. На основании сочетанной патологии у новорожденного К. был предположен диагноз «Е72.03 Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу: врожденная гидроцефалия, задержка моторного развития с мышечной гипотонией; врожденная катаракта обоих глаз; нефропатия с протеинурией».

В соответствии с клиническими проявлениями у ребенка было принято решение провести молекулярно-генетическое исследование. Полно-экзомное секвенирование выполнено по гибридном протоколу Illumina DNA Prep with Enrichment с использованием панели xGen Exome Research Panel (IDT) на приборе NextSeq 550 (Illumina). Обработка первичных данных, получение прочтений с дальнейшим их выравниванием на целевые участки референсного генома (hg19) осуществлена с помощью онлайн-приложений Dragen FASTQ Toolkit и Dragen germline pipeline (BaseSpace, Illumina); фильтрация, аннотирование, верификация и интерпретация вариантов — wANNOVAR (<https://wannovar.wglab.>) Integrative Genomics Viewer (<https://igv.>), MS Excel 2016.

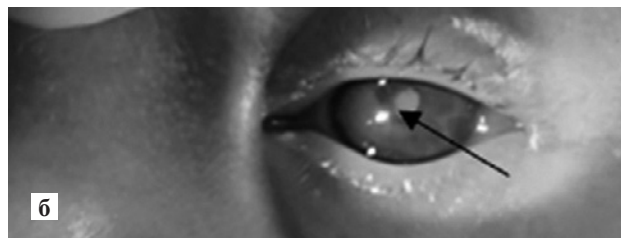
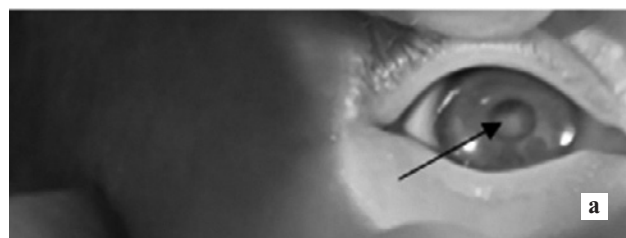


Рис. 1. Данные фоторегистрации переднего отрезка правого (а) и левого (б) глаза ребенка К. (мутный хрусталик — отмечен стрелкой)

Fig. 1. Photographic registration data of the anterior segment of the right (a) and left (b) eye of child K. (cloudy lens — marked with an arrow)

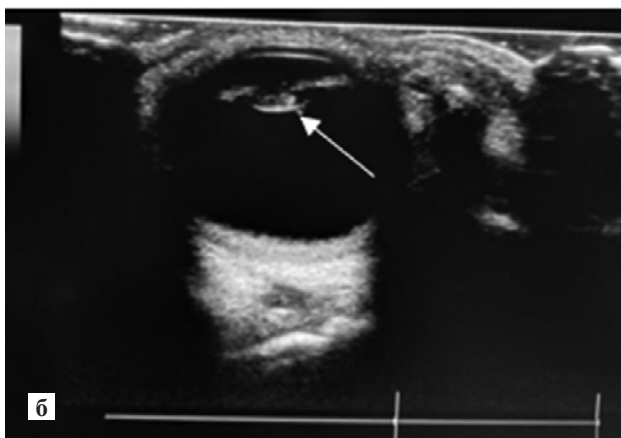
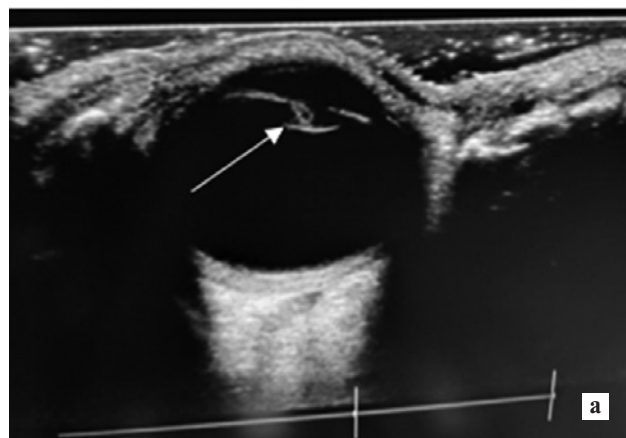


Рис. 2. Данные ультразвукового исследования правого (а) и левого (б) глаза новорожденного К. (уплотненный хрусталик в обоих глазах отмечен стрелками)

Fig. 2. Ultrasound data of the right (a) and left (b) eyes of the newborn K. (the thickened lens in both eyes is indicated by arrows)



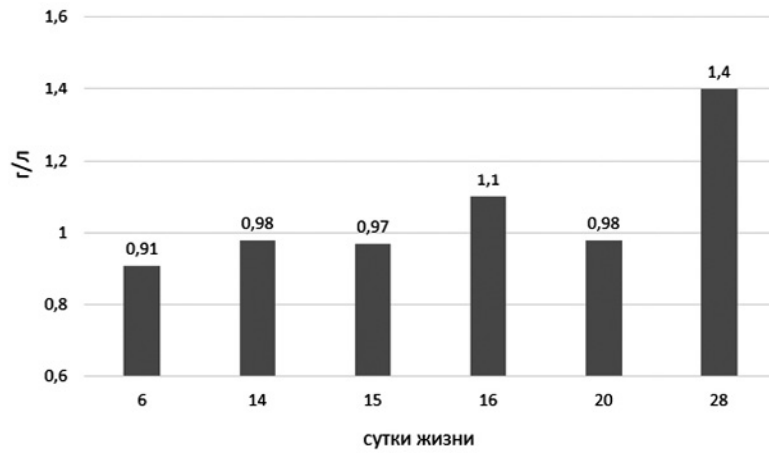


Рис. 3. Динамика протеинурии в моче у ребенка К  
Fig. 3. Dynamics of proteinuria in urine in child K

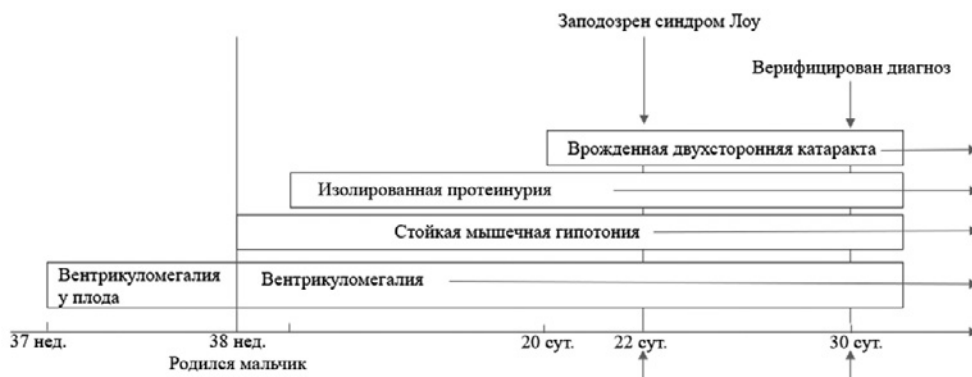


Рис. 4. Хронология течения заболевания у ребенка К. в неонатальном периоде  
Fig. 4. Chronology of the course of the disease in child K. in the neonatal period

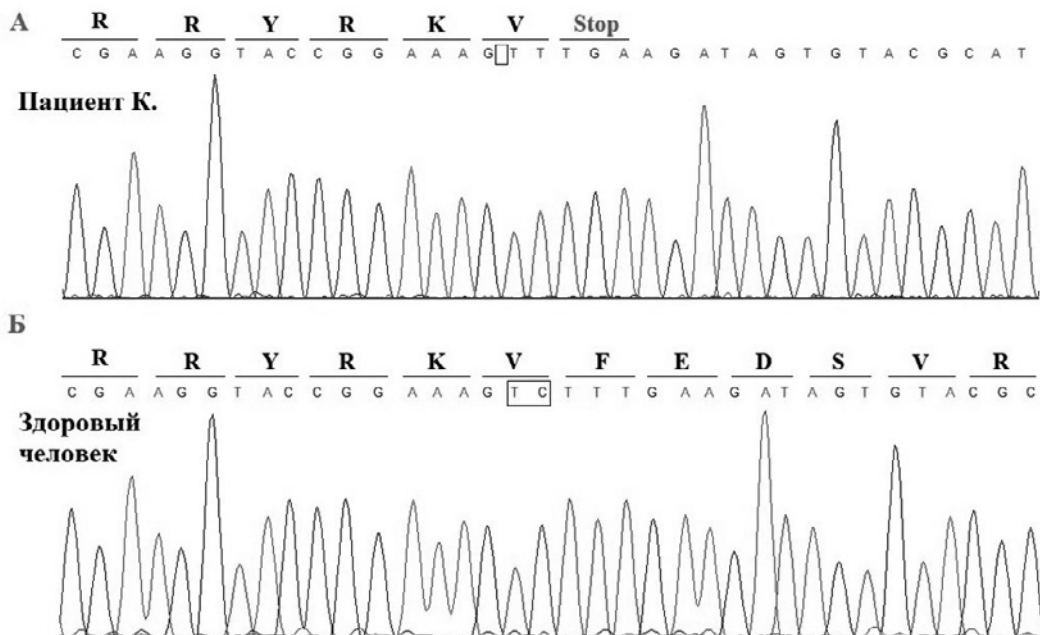


Рис. 5. Электрофореграмма фрагмента нуклеотидной последовательности экзона 16 гена OCRL. А — фрагмент нуклеотидной последовательности экзона 16 гена OCRL у пациента К. Б — фрагмент нуклеотидной последовательности экзона 16 гена OCRL у здорового человека

Fig. 5. Electropherogram of a fragment of the nucleotide sequence of exon 16 of the OCRL gene. А — a nucleotide sequence fragment of exon 16 of the OCRL gene in child K. В — a nucleotide sequence fragment of exon 16 of the OCRL gene in a healthy person

Анализ нуклеотидной последовательности методом прямого секвенирования по Сэнгеру проводился на автоматическом генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 DNA Analyzer.

У пациента обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 16 гена *OCRL* NM\_000276:c.1638\_1639delTC:p.Phe547Ter в гемизиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного терминирующего кодона в аминокислоте 547. Результат был верифицирован методом прямого секвенирования по Сэнгеру (рис.5).

Выявленный вариант нуклеотидной последовательности отсутствует в базах данных ClinVar, HGMD, GnomAD v4.1.0. Согласно рекомендациям по интерпретации данных обнаруженный вариант можно рассматривать как вероятно патогенный (PVS1, PM2) [13]. Экзон 16 входит в каталитический домен белка инозитолполифосфат 5-фосфатазы. Известно, что большинство патогенных вариантов, вызывающих синдром Лоу, локализовано в экзонах 9–23 гена *OCRL*, в то время как мутации в экзонах

4–7 связаны с болезнью Дента-2 (OMIM #300555), которая, как полагают, является более легкой формой синдрома Лоу [14]. Таким образом, генетическое тестирование в совокупности с клиническими проявлениями позволило установить окончательный диагноз E72.03 Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу.

### Заключение

Клинический пример ребенка К. иллюстрирует проблемы, с которыми сталкивается врач-неонатолог, когда относительно распространенный синдром «вялого ребенка» клинически маскирует редкие генетические болезни, и это доказывает важность проведения расширенного дифференциально-диагностического поиска. Диагностика редкого генетического заболевания в неонатальном периоде позволила своевременно определить этапы специализированной помощи пациенту ввиду его высокой коморбидности, запланировать проведение медико-генетического консультирования семьи с целью прогноза потомства.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Васильев С.А., Лазарь Д.Н., Бурдь Т.Н., Недень Л.Ч., Глушанина Е.В. Роль государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в организации медицинской помощи матерям и детям. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Под ред. С.А. Васильева, Е.А. Улезко. Вып. 15. Минск, 2022: 24–32. [Vasiliev S.A., Lazar D.N., Burd T.N., Neden L.Ch., Glushanina E.V. The role of the state institution «Republican scientific and practical center «Mother and child» in the organization of medical care for mother and children. Modern perinatal technologies in solving demographic security problems. Editors S.A. Vasil'ev, E.A. Ulezko. Issue 15. Minsk, 2022: 24–32. (in Russ.)]
2. Шалькевич Л.В., Жевнеронк И.В., Устинович Ю.А., Ткаченко А.К. Неонатальная энцефалопатия у доношенных новорожденных. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020; 10(4): 509–517. [Shal'kevich L.V., Zhevneronok I.V., Ustinovich Yu.A., Tkachenko A.K. The neonatal encephalopathy in full-term newborns. Reproductive health of the Vostochnaya Evropa. 2020; 10(4): 509–517. (in Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2020.10.4.013
3. Прыгунова Т.М., Радаева Т.М., Степанова Е.Ю., Береснева Е.Е., Азовцева И.А. Синдром «вялого ребенка»: значимость для дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ и дегенеративных поражений нервной системы. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(5): 586–590. [Prygunova T.M., Radaeva T.M., Stepanova E.Yu., Beresneva E.E., Azovtseva I.A. Floppy infant syndrome: the importance for the differential diagnosis of hereditary metabolic diseases, and degenerative diseases of the nervous system. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2015; 14(5): 586–590. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1444
4. Loi M. Lowe syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1: 16. DOI: 10.1186/1750-1172-1-16
5. Zhang Y., Deng L., Chen X., Hu Y., Chen Y., Chen K., Zhou J. Novel pathogenic *OCRL* mutations and genotype-phenotype analysis of Chinese children affected by oculocerebrorenal syndrome: two cases and a literature review. BMC Med Genomics. 2021; 14(1): 219. DOI: 10.1186/s12920-021-01069-9
6. Paniri A., Fattahi S., Rasoulinejad A., Akhavan-Niaki H. A deletion mutation along with a novel DNA variation in *OCRL* cause Lowe syndrome in a child with multiple secondary manifestations. Int J Ophthalmol. 2021; 14(4): 636–638. DOI: 10.18240/ijo.2021.04.25
7. Pirruccello M., De Camilli P. Inositol 5-phosphatases: insights from the Lowe syndrome protein *OCRL*. Trends Biochem Sci. 2012; 37(4): 134–143. DOI: 10.1016/j.tibs.2012.01.002
8. Zhang L., Wang S., Mao R., Fu H., Wang J., Shen H. et al. Genotype-phenotype correlation reanalysis in 83 Chinese cases with *OCRL* mutations. Genet Res (Camb). 2022; 2022: 1473260. DOI: 10.1155/2022/1473260
9. Bökenkamp A., Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. Pediatr Nephrol. 2016; 31(12): 2201–2212. DOI: 10.1007/s00467-016-3343-3
10. Ma X., Ning K., Jabbehdari S., Prosseda P.P., Hu Y., Shue A. et al. Oculocerebrorenal syndrome of Lowe: Survey of ophthalmic presentations and management. Eur J Ophthalmol. 2020; 30(5): 966–973. DOI: 10.1177/1120672120920544
11. Zaniew M., Bokenkamp A., Kolbus M., La S.C., Baronio F., Niemirska A. et al. Long-term renal outcome in children with *OCRL* mutations: retrospective analysis of a large international cohort. Nephrol Dial Transpl. 2018; 33(1): 85–94. DOI: 10.1093/ndt/gfw350
12. Улезко Е.А., Девятковская М.Г., Симченко А.В., Бартош Е.А., Крамко Д.А., Козороев Т.В. Метод диагностики ишемии мозга у новорожденных детей. Минск, 2023. [Ulezko E.A., Devyaltovskaya M.G., Simchenko A.V., Bartosh E.A., Kramko D.A., Kozoroev T.V. Method of diagnosing cerebral ischemia in newborn children. Minsk, 2023. 13. (in Russ.)]
13. 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 параллель-

ного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019; 18(2): 3–23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk 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).

Meditinskaya genetika. 2019; 18(2): 3–23. (in Russ.)] DOI 10.25557/2073–7998.2019.02.3–23

14. Song E., Luo N., Alvarado J.A. Lim M., Walnuss C., Neely D. et al. Ocular pathology of oculocerebrorenal syndrome of Lowe: novel mutations and genotype-phenotype analysis. Sci Rep. 2017; 7: 1442. DOI: 10.1038/s41598-017-01447-3

Поступила: 09.06.25

Received on: 2025.06.09

*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.*

## Синдром лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (LEUDEN)

Т.С. Каминская<sup>1</sup>, А.И. Крапивкин<sup>1</sup>, Г.С. Васильев<sup>2</sup>, А.А. Докишуккина<sup>2</sup>, Н.П. Прокопьева<sup>1</sup>,  
А.А. Пашков<sup>3</sup>, Т.Е. Ареян<sup>4</sup>, Э.Б. Батомункеева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, 119620, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», 143081, Московская обл., Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Москва, Российская Федерация

## Leukoencephalopathy, developmental delay, and episodic neurological regression syndrome (LEUDEN)

T.S. Kaminskaya<sup>1</sup>, A.I. Krapivkin<sup>1</sup>, G.S. Vasiliev<sup>2</sup>, A.A. Dokshukina<sup>2</sup>, N.P. Prokopyeva<sup>1</sup>,  
A.A. Pashkov<sup>3</sup>, T.E. Areyan<sup>4</sup>, E.B. Batomunkueva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, 119620, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Kulakov Scientific Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Lapino Clinical Hospital, "Mother and Child" Group of Companies, 143081, Moscow Region, Russian Federation

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

Описывается клинический случай синдрома лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (LEUDEN, OMIM 618877), ассоциированного с вариантами гена *EIF2AK2*, с акцентом на клинко-патогенетические связи и потенциальные терапевтические мишени. Мальчик 2 лет демонстрировал задержку психомоторного развития, спастический тетрапарез и лихорадочно-индуцируемые эпизоды регресса; по данным магнитно-резонансной томографии отмечены гипомиелинизация и атрофия белого вещества. Полноэкзомное секвенирование выявило патогенный вариант *EIF2AK2* с.325G>T (p.Ala109Ser, NM\_001135651.3) *de novo*. Совокупность клинических, нейровизуализационных и генетических данных согласуется с концепцией хронической гиперактивации интегрированной реакции на стресс (ISR) через путь PKR–eIF2α, приводящей к устойчивому фосфорилированию eIF2α, нарушению синтеза миелиновых белков, активации апоптоза и дисфункции синаптической передачи. Внешние стрессоры (инфекции) выступают триггерами транзиторного ухудшения, проявляющегося регрессом навыков. Фенотип может имитировать детский церебральный паралич с эпизодами регресса, что обосновывает необходимость ранней молекулярно-генетической верификации при детской гипомиелинизации. Патогенетическое участие ISR определяет перспективность таргетной модуляции этого пути (например, ингибиторами ISR), однако клиническая эффективность подобных стратегий при LEUDEN требует дальнейшей проверки в контролируемых исследованиях; ранняя диагностика и стратификация пациентов являются ключевыми для разработки персонализированных подходов к лечению.

**Ключевые слова:** LEUDEN синдром, *EIF2AK2*, интегрированная реакция на стресс, неврологический регресс, лейкоэнцефалопатия.

**Для цитирования:** Каминская Т.С., Крапивкин А.И., Васильев Г.С., Докишуккина А.А., Прокопьева Н.П., Пашков А.А., Ареян Т.Е., Батомункеева Э.Б. Синдром лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (LEUDEN). Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70(6): 68–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-68-76

We describe a clinical case of leukoencephalopathy, developmental delay, and episodic neurologic regression (LEUDEN, OMIM 618877) associated with variants in the *EIF2AK2* gene, with an emphasis on clinico-pathogenetic links and potential therapeutic targets. A 2-year-old boy presented with psychomotor delay, spastic tetraparesis, and fever-induced episodes of regression; brain MRI showed hypomyelination and white-matter atrophy. Whole-exome sequencing identified a *de novo* pathogenic *EIF2AK2* variant, с.325G>T (p.Ala109Ser, NM\_001135651.3). The synthesis of clinical, neuroimaging, and genetic data is consistent with chronic hyperactivation of the integrated stress response (ISR) via the PKR–eIF2α pathway, leading to sustained eIF2α phosphorylation, impaired synthesis of myelin proteins, activation of apoptosis, and synaptic dysfunction; external stressors (infections) act as triggers of transient deterioration manifesting as regression of skills. The phenotype may mimic cerebral palsy with episodes of regression, underscoring the need for early molecular genetic confirmation in pediatric hypomyelination. The pathogenetic involvement of the ISR highlights the promise of targeted modulation of this pathway (e.g., ISR inhibitors), although the clinical efficacy of such strategies in LEUDEN requires further evaluation in controlled studies; early diagnosis and patient stratification are key to developing personalized treatment approaches.

**Key words:** LEUDEN syndrome, *EIF2AK2*, integrated stress response, neurological regression, leukoencephalopathy.

**For citation:** Kaminskaya T.S., Krapivkin A.I., Vasiliev G.S., Dokshukina A.A., Prokopyeva N.P., Pashkov A.A., Areyan T.E., Batomunkueva E.B. Leukoencephalopathy, Developmental Delay, and Episodic Neurological Regression Syndrome (LEUDEN). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70(6): 68–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-68-76

**С**индром лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (OMIM: 618877) — редкое генетическое заболевание, обусловленное вариантами нуклеотидной последо-

вательности в гене *EIF2AK2* (Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase 2), расположенном на хромосоме 2, кодирующем РНК-активируемую протеинкиназу R (PKR). PKR регулирует интегриро-



ванную реакцию на стресс (ISR) через фосфорилирование  $\alpha$ -субъединицы фактора инициации трансляции eIF2 $\alpha$ , что подавляет общий синтез белков и активирует специфические транскрипционные факторы (например, ATF4 и CHOP), регулирующие клеточный стресс-ответ [1]. Нарушение этой регуляции приводит к блокаде синтеза белков, апоптозу и демиелинизации. Заболевание проявляется задержкой развития и эпизодами регресса, как правило, при стрессовых воздействиях (например, лихорадке) [2].

Синдром LEUDEN часто ошибочно диагностируется как детский церебральный паралич или метаболическое заболевание, что приводит к неадекватной терапии. Отсутствие патогенетического лечения подчеркивает необходимость изучения молекулярных механизмов и разработки таргетных подходов к терапии [3].

### Интегрированная реакция на стресс в норме и при синдроме LEUDEN

Генетические варианты типа миссенс и нонсенс влияют на изменение экспрессии РНК-активируемой протеинкиназы (синонимы: Protein Kinase R, PKR, индуцируемая интерфероном двухцепочечная РНК-активируемая протеинкиназа, киназа 2-альфа фактора инициации трансляции эукариот) [4]. Фермент представляет собой белок, состоящий из 551 аминокислоты (рис. 1).

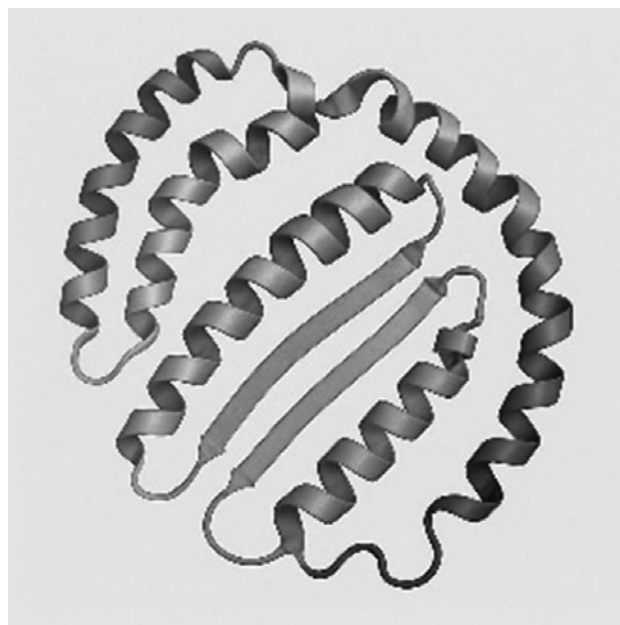


Рис. 1. Протеинкиназа R  
Fig. 1. Protein Kinase R

Основная роль протеинкиназы-R заключена в регуляции клеточной реакции на стресс (интегрированный ответ на стресс, ISR) — механизма выживания организмов, позволяющего клеткам быстро и обратимо адаптироваться к внутренним и внешним изменениям. Интегрированный ответ на стресс запускает фосфорилирование субъединицы  $\alpha$ -фактора инициации трансляции 2 (eIF2 $\alpha$ ). Фосфорилирование eIF2 $\alpha$  происходит с участием четырех ферментов группы киназ: PERK, GCN2, HRI и PKR, каждая из которых активируется различными стрессовыми условиями. Так GCN2 (General Control Nonderepressible 2) активируется при дефиците аминокислот; PKR (Protein Kinase R) реагирует на вирусные инфекции и двухцепочечную РНК; PERK (PKR-like ER Kinase) активируется при накоплении неправильно свернутых белков в эндоплазматическом ретикулуме (ER stress); HRI (Heme-Regulated Inhibitor) реагирует на дефицит гема и окислительный стресс.

Таким образом, при стрессе (например, вирусная инфекция, дефицит аминокислот и др.) активируются киназы (PKR, GCN2, PERK, HRI), которые фосфорилируют eIF2 $\alpha$ . Это приводит к подавлению общей трансляции белков, при этом избирательно активизируя ATF4 (рис. 2) [5]. Если стресс не разрешается, активируется путь с участием белка CHOP, ведущий к апоптозу.

Выборочная трансляция ATF4 подавляет общий синтез белка и стимулирует трансляцию определенных мРНК, участвующих в антиоксидантной защите, аутофагии, апоптозе и метаболизме аминокислот, например, активатора генов, связанных с восстановлением клетки (ATF4, Activating Transcription Factor 4). Это позволяет клетке уменьшить нагрузку

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Каминская Татьяна Святославовна к.м.н., врач-невролог, научный сотрудник Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-2766-1103

E-mail: kaminskayats@bk.ru,

Крапивкин Алексей Игорьевич — д.м.н., директор Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-4653-9867

Прокопьева Наталья Павловна — зав. отделением Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-4929-7936

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38;

Васильев Григорий Сергеевич — врач-генетик Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-1364-8418

Докшуккина Алина Алексеевна — врач-генетик Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4424-0271

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Пашков Александр Александрович — медицинский психолог Клинического госпиталя «Лапино», ORCID: 0009-0003-2958-8266

143081, Московская область, Одинцовский городской округ, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111.

Ареян Тигран Егишевич — студент 3 курса Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0009-0001-1928-9591

Батомункуева Эржена Баировна — студент 6 курса Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0009-0009-6221-2539

119048, г. Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2.

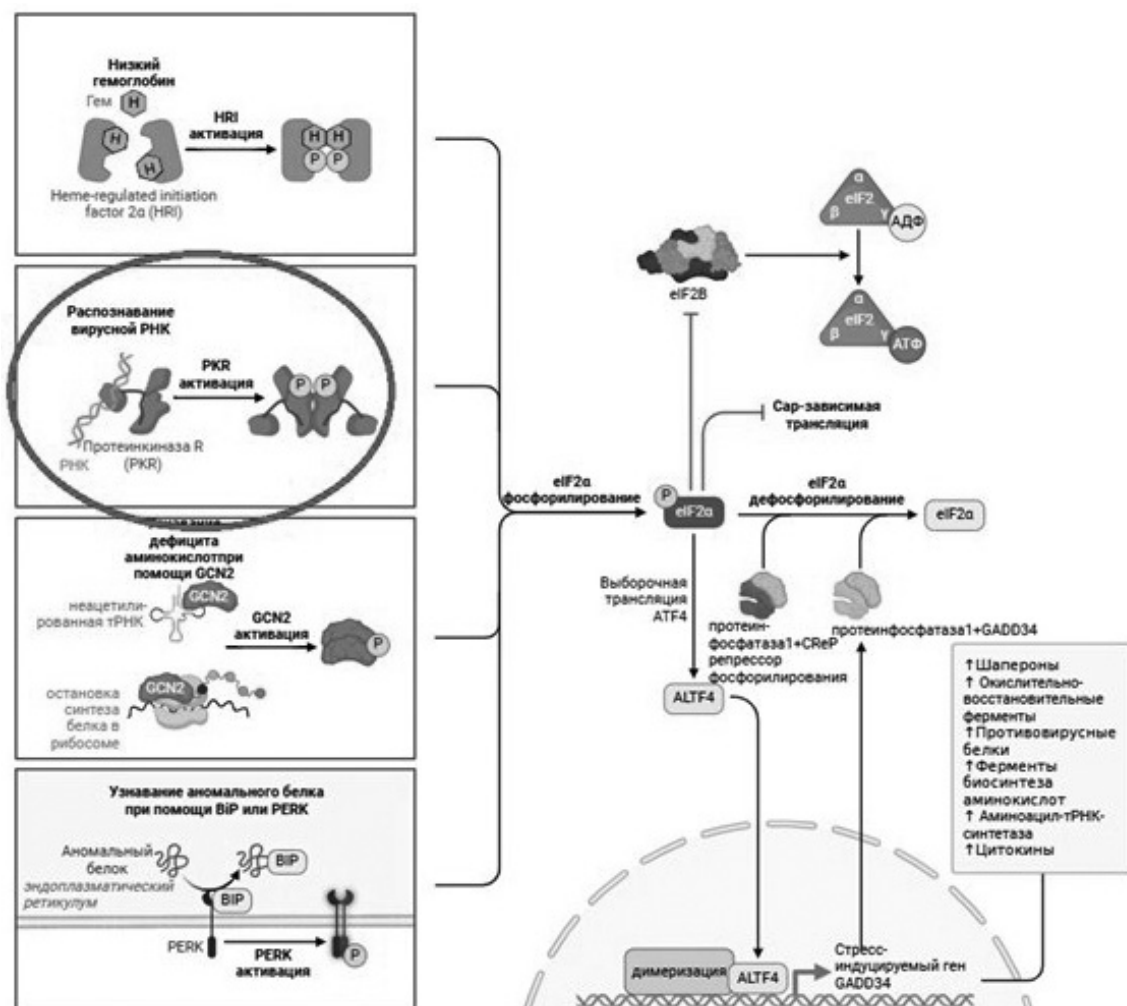


Рис. 2. Схема интегрированной реакции на стресс (ISR)  
Figure 2. Integrated Stress Response (ISR) pathway diagram

на синтетические процессы, концентрируя процессы на поддержании гомеостаза [4].

Хроническая гиперактивация киназы PKR вследствие мутаций в гене *EIF2AK2* приводит к устойчивому фосфорилированию эукариотического фактора инициации трансляции eIF2α (рис. 3). Это приводит к дефициту структурных и сигнальных белков, необходимых для миелинизации и синаптогенеза. Во-первых, подавление общей трансляции негативно влияет на миелинизацию, поскольку олигодендроциты теряют способность продуцировать структурные белки миелина, такие как протеолипидный белок (PLP) и миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG). Нарушается способность к ремиелинизации из-за нарушения экспрессии транскрипционных факторов (Olig1, Olig2) и факторов роста (IGF-1). Во-вторых, активация транскрипционного фактора ATF4 и его мишени — проапоптотического белка CHOP — запускает каскад окислительного стресса, сопровождающийся накоплением реактивных форм кислорода, подавляет активность антиоксидантных систем (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза), что приводит к повреждению липидов, ДНК

и белков. В-третьих, дисфункция eIF2α-P-зависимых сигнальных путей подавляет сохранение синаптической передачи между нейронами (долговременную потенцию), что нарушает формирование синаптических связей в коннектоме.

Данные процессы напрямую связаны с апоптозом нейронов и глиальных клеток, что усугубляет неврологический дефицит. Эпизоды регресса, типичные для синдрома LEUDEN, возникают на фоне вирусных инфекций и дополнительных стрессоров (метаболические нарушения), которые усиливают фосфорилирование eIF2α, приводя к резкому снижению синтеза нейротрофинов и дисфункции синаптической передачи.

### Клинические проявления синдрома и их связь с интегрированной реакцией на стресс

Вышеописанный патогенез синдрома LEUDEN отражает многоуровневое воздействие на нервную систему дисрегуляции интегрированного ответа на стресс. Лейкоэнцефалопатия, выявляемая при нейровизуализации, является следствием комбинации демиелинизации и апоптоза олигодендроцитов.

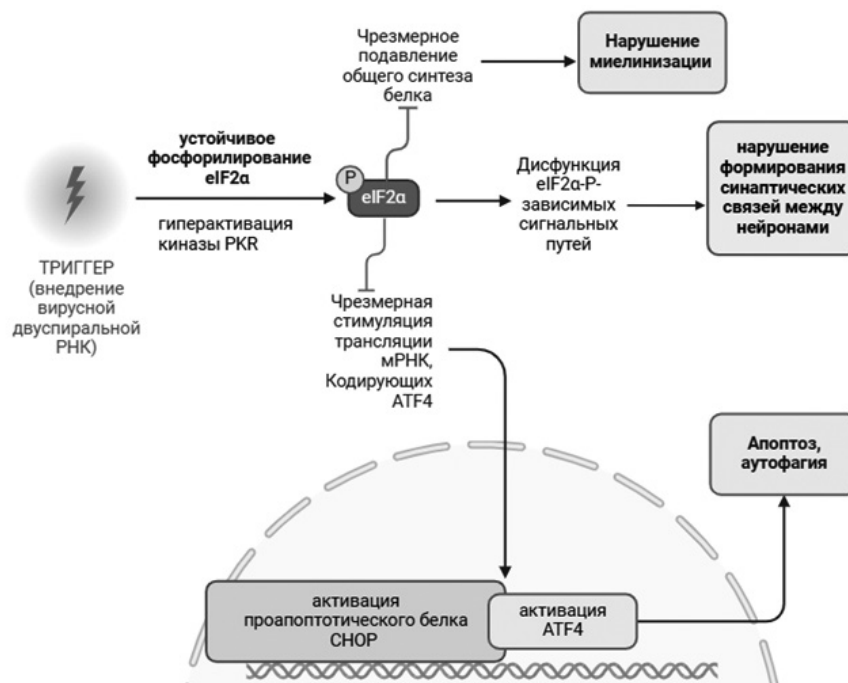


Рис. 3. Схема патогенеза синдрома LEUDEN  
Figure 3. Pathogenesis Diagram of LEUDEN Syndrome

Задержка психомоторного развития связана с дефицитом синаптических белков и нейротрофинов, необходимых для формирования нейронных сетей. Эпизоды неврологического регресса, такие как потеря моторных навыков или судороги, возникают при дополнительной активации интегрированного ответа на стресс, которая приводит к программируемой гибели клеток. Тяжесть симптомов при этом коррелирует со степенью фосфорилирования eIF2α, что подтверждается исследованиями на моделях животных с мутацией гена *EIF2AK2* [5–7].

Диагностика синдрома LEUDEN основана на клинических характеристиках, выявляемых до собственно дебюта заболевания, и данных обследования. К первым относятся: задержка моторного и психоречевого развития, наблюдаемая с раннего возраста; эпизоды неврологического регресса на фоне внешних факторов (например, респираторные вирусные инфекции), «откаты» на фоне лихорадки; очаговая симптоматика, например, изменения мышечного тонуса (повышение или понижение, гиперкинезы), снижение мышечной силы, атаксия, эпилептические приступы. При обследовании обращают внимание на изменения по данным нейровизуализации в виде лейкоэнцефалопатии (диффузные или очаговые изменения белого вещества головного мозга — гиперинтенсивность в T2/FLAIR-режимах). Ухудшение нейровизуализационной картины в белом веществе головного мозга с течением времени возможно с формированием кист или атрофии. Генетическое подтверждение заключается в выявлении мутации в гене *EIF2AK2*. В таблице 1 приведен сравнительный анализ ключевых характеристик, дифференциальной диагностики состояния

с другими диагнозами, такими как последствия перинатального поражения ЦНС и митохондриальные заболевания. Особое внимание уделено эпизодичности регресса, ассоциированной с лихорадкой, и характерным нейровизуализационным данным при синдроме LEUDEN [8, 9]. Представленное сравнение

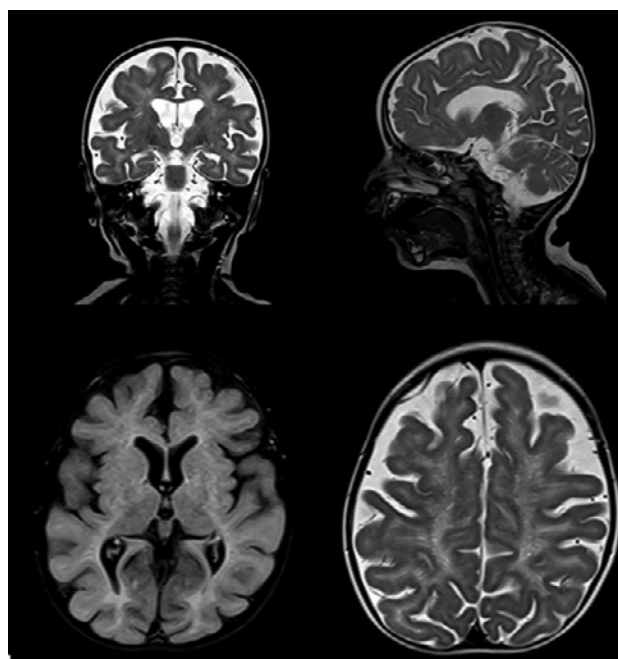


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента с синдромом LEUDEN — редукция объема мозгового вещества с диффузной лейкопатией. Данные авторов  
Fig. 4. Brain magnetic resonance imaging of a patient with LEUDEN syndrome — volume reduction of brain tissue with diffuse leukoencephalopathy. Author's Data

Таблица 1. Дифференциальная диагностика синдрома LEUDEN и сходных состояний  
Table 1. Differential diagnosis of LEUDEN syndrome and related conditions

Признак	Синдром LEUDEN	Перинатальное поражение ЦНС	Митохондриальные заболевания
Этиология	Патогенный вариант в гене <i>EIF2AK2</i> ( <i>de novo</i> )	Гипоксическое, ишемическое и/или геморрагическое поражение ЦНС в перинатальном периоде	Варианты в ядерной и/или митохондриальной ДНК
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Не наследуется	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, по материнской линии
Начало заболевания	6 месяцев — 2 года	С рождения / ранний постнатальный период	В любой момент, часто в младенчестве
Характер регресса	Эпизодический, ассоциирован с лихорадкой	Отсутствует	Регресс при стрессах, инфекциях
Магнитно-резонансная томография	Гипомиелинизация, атрофия белого вещества	Перивентрикулярная лейкомаляция	Лейкопатия, поражение базальных ядер и др.
Электроэнцефалография	Может диагностироваться эпилептиформная активность	Может диагностироваться эпилептиформная активность	Может диагностироваться эпилептиформная активность
Биохимия	Без метаболических изменений	Без изменений	Лактат ↑ в крови/ликворе
Молекулярно-генетическое обследование	Секвенирование экзона/генома	По показаниям при «синдроме детского церебрального паралича»	mtDNA / nDNA секвенирование
Терапия	Нет специфической	Улучшение при реабилитации	Симптоматическая, коферменты
Прогноз	Умеренно неблагоприятный, прогрессирующий при отсутствии таргетной терапии	Зависит от типа нарушения и их тяжести	Нередко прогрессирующий характер

позволяет обосновать необходимость молекулярно-генетического тестирования для верификации диагноза и избежать гиподиагностики редких генетических энцефалопатий [10–14].

С целью демонстрации клинических особенностей заболевания представляем клиническое наблюдение мальчика 2 лет с задержкой психомоторного развития, спастическим тетрапарезом и эпизодами регресса на фоне лихорадки

## Клиническое наблюдение

Ребенок 2-х лет поступил в отделение психоневрологии № 2 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям ДЗМ с целью уточнения диагноза и лечения с жалобами на лихорадку до фебрильных цифр, купирующуюся приемом жаропонижающих (потребность в сутки 3–4 приема), сопровождающуюся капризностью ребенка, ухудшением самочувствия, откат в развитии, нарушение двигательных и психоречевых функций (не сидит, не ползает, не ходит, перестал переворачиваться и удерживать голову, не говорит), повышение мышечного тонуса в течение двух последних месяцев, выгибания рук, на сонливость, слабость, вялость (спит практически все время).

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 1-го года 11-ти месяцев отмечено повышение температуры до субфебрильных цифр. Обращались к педиатру, по результатам осмотра и клинических анализов мочи и крови убедительных данных за течением инфекционного процесса не выявлено. В дальнейшем лихорадка сохранялась постоянно. Использовали жаропонижающие с кратковременным эффектом (ибупрофен, парацетамол), интерфероны ректально.

Через 1 месяц лихорадка выросла до 38,5°C, присоединился сухой кашель, затрудненное дыхание, насморк, слабость, снижение аппетита. Педиатром назначен азитромицин в дозе 100 мг в сутки на 5 дней, будесонид. В связи с сохраняющейся лихорадкой, присоединением выраженной сонливости (спит практически все время), снижения реакции на окружающее, утратой двигательных навыков (перестал держать голову и переворачиваться), усилением спастичности вызвана бригада скорой медицинской помощи.

Ребенок доставлен в инфекционное отделение стационара. По данным рентгенографии органов грудной клетки — без очаговых изменений, обогащение легочного рисунка. По данным лабораторных



показателей — лактат от 03.01.2025 — 2,8 мМоль/л, от 09.01.2025 — 5 мМоль/л (норма от 0,5 до 2,2 мМоль/л). Воспалительных изменений (лейкоцитоза, нейтрофилиеза) в анализах крови нет. ПЦР-тесты на панель респираторных вирусов и анализ крови на антитела к респираторным инфекциям без патологии. На фоне симптоматической терапии сохранялась лихорадка до фебрильных цифр и общемозговая симптоматика, в связи с чем 10.01.2025 проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием, по результатам которого выявлена выраженная задержка миелинизации вещества головного мозга, редукция объема белого вещества, расширение периваскулярных пространств, преимущественно субкортикально и перитригонально с наличием гипоинтенсивных зон, уменьшение объема правой ножки мозга, кистозные изменения в области колена внутренней капсулы справа размером до 5,5х2,5 мм, расширение боковых желудочков, арахноидальных пространств (преимущественно в лобно-теменных областях), истончение мозолистого тела.

С целью дальнейшего диагностического обследования и определения тактики лечения переведен во второе психоневрологическое отделение ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности (1-я — девочка с синдромом Гольденхара, 2-я — замершая на сроке 4–5 недель), наступившей естественным путем после двух попыток экстракорпорального оплодотворения. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в первом и втором триместрах, ретрохориальной гематомы (проводилось стационарное лечение, антибактериальная терапия в связи с высевом *E. Coli* во влагалищном мазке), на фоне гестационного сахарного диабета, отеков в третьем триместре. Роды на сроке 40 недель методом кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием плода. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса при рождении 3390 г, длина — 52 см. Выписаны домой на пятые сутки жизни. В течение месяца отмечалась желтушность кожных покровов. Фототерапию не проводили, уровень билирубина не изменяли. С рождения и до 3-х месяцев находился на грудном вскармливании. С трудом набирал массу тела.

Раннее моторное развитие: голову начал держать с 3-х месяцев (неуверенно), с 1,5 лет — уверенно, переворачиваться на бок стал с 4-х месяцев. В возрасте 4-х месяцев отметили появление сходящегося косоглазия, обратились к неврологу, проведена нейросонография (возраст 6 месяцев): пограничные размеры правого бокового желудочка, неоднородное повышение эхогенности перивентрикулярных зон больше справа. На момент консультации неврологом (возраст 6 месяцев) в осмотре моторные навыки: голову держит, при тракции группиру-

ется, гулит, улыбается, смеется, фиксирует взгляд, захватывает игрушки. Диагностирована темповая задержка моторного развития, сходящееся альтернирующее косоглазие с двух сторон. В возрасте 8-ми месяцев отмечались эпизоды мышечного напряжения, выгибания с предшествующим замиранием в течение нескольких секунд, до пяти эпизодов в сутки, купирующиеся самостоятельно, которые исчезли без использования лекарственных средств через 4 месяца. По данным проведенного видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирована эпилептиформная активность во сне с низким индексом (около 10%, на отдельных эпохах до 20–30%). Зафиксированные пароксизмы, являющиеся предметом жалоб, не носят эпилептический характер.

При поступлении в отделение в неврологическом статусе отмечалось снижение уровня сознания — 14 баллов (по модифицированной шкале ком Глазго). Лежит с закрытыми глазами; периодически “приоткрывает”, при этом взгляд не фиксирует, не прослеживает, отмечается сходящееся косоглазие. Во время осмотра (тактильные раздражители) плачет, отмечаются аффективно-респираторные пароксизмы с задержкой дыхания до 10 секунд. При отсутствии тактильной стимуляции засыпает. Череп микроцефальной формы. Общемозговые симптомы в виде сонливости, гиперестезии. Менингеальных симптомов нет. Небные и глоточные рефлексы снижены. Диффузная мышечная атрофия. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, D=S, больше в ногах. Разгибательные установки обоих коленных суставов. Аддукторный спазм. Эквинусные установки обеих стоп. Сгибательно-пронаторные установки обеих верхних конечностей. Сухожильные рефлексы оживлены в верхних и нижних конечностях, зоны с выраженным расширением, D=S. Положительный симптом Бабинского с двух сторон. Кожные рефлексы снижены с двух сторон. За игрушкой не тянется. На тактильные раздражители реагирует плачем (гиперестезия?). Кожный покров бледный, акрогипотермия. Двигательные навыки: голову не удерживает, не переворачивается, не садится самостоятельно, не сидит посаженный, не встает, не ходит. Опора на эквинусные стопы при вертикализации.

По данным анализа кислотно-щелочного баланса крови (до еды) от 14.01.2025 без значимых отклонений. Уровень глюкозы и лактата в норме. Данные лабораторных показателей представлены в таблице 2. При ультразвуковом исследовании щитовидной, паращитовидных желез, эхокардиографии патологии не выявлено. При фиброларингоскопии выявлен парез надгортанника. Осмотрен офтальмологом: глазное дно OU — фон розовый, диск зрительного нерва светло-розовый, границы четкие, округлой формы; экскавация физиологическая; рефлексы макулярной зоны четкие, периферия без особенностей.

Таблица 2. Данные лабораторного обследования пациента с синдромом LEUDEN  
Table 2. Laboratory Findings in a Patient with LEUDEN Syndrome

Показатель	Значение	Референсные значения	Отклонение
АСТ (14.01.25)	53,4 ЕД/л	≤ 40 ЕД/л	Повышен
АСТ (20.01.25)	60,8 ЕД/л	≤ 40 ЕД/л	Повышен
Коэффициент де Ритиса	>1	<1 при печеночной, >1 при мышечной	Повышен
КФК-МВ	41,6 ЕД/л	0–24 ЕД/л	Повышен
КФК общая	540 ЕД/л	<195–200 ЕД/л	Повышен
ЛДГ	627 ЕД/л	до 480 ЕД/л	Повышен
Щелочная фосфатаза	87,9–90,3 ЕД/л	108–317 ЕД/л	Снижена
Триглицериды общие	1,40 ммоль/л	0,34–1,13 ммоль/л	Повышены
Витамин D (25(ОН)D)	28,3 нг/мл	30–100 нг/мл	Снижен
Фолиевая кислота	4,17 нг/мл	5,21–22,68 нг/мл	Снижена
Сывороточное железо	4,8–5,7 мкмоль/л	9–21 мкмоль/л	Снижено
Магний	1,07 ммоль/л	0,6–0,95 ммоль/л	Повышен
Прокальцитонин	В норме	< 0,5 нг/мл	Без отклонений
С-реактивный белок	В норме	< 5 мг/л	Без отклонений
Клинический анализ ликвора	Без значимых отклонений	-	Без отклонений
Олигоклональные антитела 2,3,4,5 типа	Отрицательно	Отрицательно	Без отклонений
Олигоклональные антитела 1 типа	Повышено	Отрицательно	Неспецифический показатель
Антитела в цереброспинальной жидкости и крови к рецепторам NMDA, AMPA 1/2, CASPR2, DPPX, LGI1, GABARBI/B2	Отрицательно	Отрицательно	Без отклонений

Ребенку было проведено секвенирование полного экзона на базе института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности, ранее описанный как патогенный, в гене *EIF2AK2* (chr2:g.37141617C>A; NM\_001135651.3:c.325G>T (p.Ala109Ser) в гетерозиготном состоянии. Вариант описан у пациентов с лейкоэнцефалопатией с синдромом эпизодического неврологического регресса (OMIM 618877). По данным сегрегационного анализа — вариант в состоянии *de novo*.

С целью снижения спастичности в лечение добавлен клоназепам в дозе 0,5 мг в сутки. На фоне проводимых мероприятий максимальная температура за сутки не превышала 37,5 °C без применения жаропонижающих. Сохранялась сонливость, дистонические пароксизмы. Проведена контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием с седацией, при сравнении с предыдущим исследованием отрицательной динамики не отмечено (рис. 4). Пациент выписан под наблюдение педиатра по месту жительства.

После выписки ребенок госпитализирован в другое учреждение, где проведен курс иммунотерапии, массивной антибактериальной, противогрибковой,

противовирусной терапии (цефоперазон + сульбактам, амикацин, амоксициллина клавулат, азитромицин, ванкомицин, микафунгин, ацикловир, иммуноглобулин человеческий). Через две недели от начала терапии развились брадикардия и брадиармия. После проведения сердечно-легочной реанимации находился в течение 4-х месяцев в отделении реанимации и интенсивной терапии с исходом в хроническое нарушение сознания, выписан под наблюдение паллиативной службы.

## Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, насколько критически важна своевременная дифференциальная диагностика генетических патологий, таких как лейкоэнцефалопатия с задержкой развития и эпизодическим неврологическим регрессом (LEUDEN), для верной интерпретации симптомов и снижения полипрагмазии. Клиническая картина синдрома LEUDEN включает умеренную умственную отсталость, эпизоды неврологического регресса, спастичность, атаксию, дизартрию, лейкоэнцефалопатию и гипомиелинизацию при магнитно-резонансной томографии. Заболевание может ошибочно диагностироваться как детский церебральный паралич, особенно в отсутствие

судорог. Феномен регресса, провоцируемого лихорадкой, позволяет отнести заболевание к группе стресс-индуцированных энцефалопатий. При отсутствии инфекционных маркеров у детей с лейкоэнцефалопатией осмотр пациента врачом генетиком должен проходить на этапе первичного обследования [15]. Раннее включение генетического тестирования в алгоритм обследования детей с лейкоэнцефалопатией и регрессом позволит подтвердить диагноз и спланировать терапию с учетом патогенетических механизмов заболевания без необоснованных назначений [16–18]. Например, экспериментальные препараты, модулирующие интегрированный ответ на стресс, теоретически способны нивелировать последствия мутации, но их применение невозможно без точного диагноза [19].

Варианты в гене *EIF2AK2* нарушают регуляцию интегрированной стресс-реакции, приводя к гиперактивации киназы PKR. Это, в свою очередь, вызывает хроническую фосфорилиацию фактора инициации трансляции eIF2 $\alpha$ , что блокирует синтез белков, снижает экспрессию миелиновых компонентов (PLP, MAG), усиливает экспрессию ATF4 и CHOP и иницирует апоптоз в уязвимых популяциях нейронов и олигодендроцитов [20]. В контексте развития головного мозга это приводит к нарушению миелинизации, задержке развития и нейродегенерации [21, 22]. Изучение патогенеза заболевания – важный этап в разработке патогенетически обоснованных подходов к терапии, позволяет искать новые направления в лечении, которые могли бы тормозить прогрессирование этого тяжелого состояния. Внимание стоит уделить потенциальным терапевтическим стратегиям, направленным на коррекцию метаболических нарушений, связанных с изменениями в гене *EIF2AK2*, в частности, влияние на интегрированный

ответ на стресс. Разработка таргетной терапии, стимулирующей активность протеинкиназы, может значительно повлиять на клинические исходы.

В литературе описан экспериментальный препарат ISRIB (integrated stress response inhibitor), который действует как мощный и селективный блокатор иницируемого фосфорилированием eIF2 $\alpha$  ( $\alpha$ -субединицы фактора инициации трансляции) ответа на стресс, что предотвращает вызываемое стрессом подавление синтеза белка [23–25]. Молекула может ингибировать PERK, таким образом отменяя эффекты фосфорилирования EIF2 $\alpha$ . Препарат пока проходит испытания на мышах, показывая результаты в виде улучшения когнитивных процессов, и оказывает терапевтическое воздействие на мышей с повреждениями головного мозга, не вызывая явных побочных эффектов. Также исследования с данным препаратом проводились на дрозофилах. Было показано, что изменения в eIF2 $\alpha$  вызывают дистонияподобные движения. Как повышение, так и снижение уровня eIF2 $\alpha$  приводит к аномальным позам и дискинезиям у мух, что напоминает симптомы дистонии у людей. Лечение препаратом ISRIB частично восстановило двигательные функции и увеличило продолжительность жизни мух [26].

## Выводы

При обследовании пациентов с лейкоэнцефалопатиями лечащему врачу следует быть настороженным в отношении синдромальных форм патологии с генетической этиологией, в частности с синдромом LEUDEN. Целесообразно направлять эту группу пациентов на консультацию генетика. Продолжение изучения заболевания может быть ключевым механизмом, открывающим новые возможности для разработки терапевтических возможностей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pakos-Zebrucka K., Koryga I., Mnich K., Ljubic M., Samali A., Gorman A.M. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016; 17(10): 1374–1395. DOI: 10.15252/embr.201642195
2. Todd D.J., Lee A.H., Glimcher L.H. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(9): 663–674. DOI: 10.1038/nri2359
3. Rabouw H.H., Langereis M.A., Anand A.A., Visser L.J., de Groot R.J., Walter P., et al. Small molecule ISRIB suppresses the integrated stress response within a defined window. *Mol Cell.* 2020; 78(2): 350–361.e6. DOI: 10.1073/pnas.1815767116
4. Costa-Mattioli M., Walter P. The integrated stress response: from mechanism to disease. *Science.* 2020; 368(6489): eaat5314. DOI: 10.1126/science.aat5314
5. Tovi M., Gershoni-Emek N., Avraham Y., Shohami E., Gozes I. PKR: a possible target in neurodegeneration. *Brain Res.* 2021; 1750: 147170. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147170
6. Tsai J.C., Miller-Vedam L.E., Anand A.A., Jaishankar P., Nguyen H.C., Renslo A.R., et al. Structure of the nucleotide exchange factor eIF2B reveals mechanism of memory--enhancing molecule ISRIB. *Science.* 2018; 359(6383): eaag0939. DOI: 10.1126/science.aag0939
7. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
8. Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С., Сафонова М.П., Супягина 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 Pediatrii* 2020; 65(6): 76–83. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-76-83]
9. Кузнецова Е.Б., Смирнова Л.С., Горбунова В.М. Орфанные генетические заболевания у детей: сложности диагностики. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18(2): 108–115. [Kuznetsova E.B., Smirnova L.S., Gorbunova V.M. Orphan genetic diseases in children: diagnostic challenges. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii* 2019; 18(2): 108–115. (in Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2105]

10. Лобзина М.Е., Пушкарев А.В. Молекулярная диагностика у детей с неврологической симптоматикой. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14(1): 32–39. [Lobzina M.E., Pushkarev A.V. Molecular diagnostics in children with neurological symptoms. Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika 2022; 14(1): 32–39. (in Russ.)] DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-32-39
11. Панова И.В., Рогозина М.А., Климова И.В. Диагностика редких заболеваний у детей: роль клинического мышления. Педиатрическая фармакология. 2019; 16(3): 242–247. [Panova I.V., Rogozina M.A., Klimova I.V. Diagnosis of rare diseases in children: role of clinical reasoning. Pediatricheskaya Farmakologiya 2019; 16(3): 242–247. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v16i3.2102
12. Соловьев А.А., Абросимова Е.С., Игнатова С.М. Спастические состояния у детей: диагностика и реабилитация. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(3–2): 72–77. [Soloviev A.A., Abrosimova E.S., Ignatova S.M. Spastic conditions in children: diagnosis and rehabilitation. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2021; 121(3–2): 72–77. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202112103272
13. Буркова Т.В., Захарова Н.Е. Митохондриальные заболевания у детей: клинические проявления и подходы к терапии. Лечащий врач. 2018;(5): 16–21. [Burkova T.V., Zakharova N.E. Mitochondrial diseases in children: clinical manifestations and therapeutic approaches. Lechashchiy Vrach 2018;(5): 16–21. (in Russ.)]
14. Хабриева А.Р., Яковлева С.В., Сергиенко Е.А. Диагностическая тактика при регрессе развития у детей. Российская педиатрия. 2020; 13(2): 101–106. [Khabrieva A.R., Yakovleva S.V., Sergienko E.A. Diagnostic strategy in developmental regression in children. Rossiyskaya Pediatriya (Russian Pediatrics). 2020; 13(2): 101–106. (in Russ.)]
15. Прокопенко Н.Н., Михайлова И.В. Генетические стратегии диагностики редких нейрометаболических синдромов у детей. Медицинский совет. 2022;(10): 24–30. [Prokopenko N.N., Mikhaylova I.V. Genetic strategies for identifying rare neurometabolic syndromes in children. Meditsinskiy Sovet (Medical Council). 2022;(10): 24–30. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-10-24-30
16. Dey M., Trieselmann N., Thoreen C.C., Park E. Regulation of myelination by ISR signaling in glial cells. Nat Neurosci. 2021; 24(10): 1421–1433. DOI: 10.1038/s41593-021-00901-2
17. Yamada T., Goto T., Ishiura H. Differential diagnosis of neurodevelopmental regression: approach and pitfalls. Brain Dev. 2020; 42(6): 405–412. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.02.004
18. Lu P.D., Harding H.P., Ron D. Translation reinitiation at alternative open reading frames regulates gene expression in an integrated stress response. J Cell Biol. 2004; 167(1): 27–33. DOI: 10.1083/jcb.200408003
19. Bertero A., Coté J. Genetic and epigenetic control of the integrated stress response. Trends Genet. 2022; 38(9): 845–858. DOI: 10.1016/j.tig.2022.03.007
20. Liu Y., Jiang L., Liu Y., Wu L., Sun Y., Xu Y., et al. EIF2AK2 variant causes episodic neurological regression via impaired ISR control: a case report. Orphanet J Rare Dis. 2023; 18(1): 45. DOI: 10.1186/s13023-023-02627-9
21. Sakurai K., Wang S., Matsumoto T., Zhao Y. eIF2α phosphorylation and ISR modulation in neural development and disorders. Mol Neurobiol. 2022; 59(12): 7860–7874. DOI: 10.1007/s12035-022-02940-9
22. Thoreen C.C., Chantranupong L., Keys H.R., Wang T., Gray N.S., Sabatini D.M. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. Nature. 2012; 485: 109–113. DOI: 10.1038/nature11083
23. Sidrauski C., McGeachy A.M., Ingolia N.T., Walter P. The small molecule ISRIB reverses the effects of eIF2α phosphorylation on translation and stress granule assembly. eLife. 2015; 4: e05033. DOI: 10.7554/eLife.05033
24. Takanashi J.-I., Barkovich A.J. Mitochondrial disorders in children: neuroimaging findings. Neuroradiology. 2020; 62(6): 641–655. DOI: 10.1007/s00234-020-02409-w
25. Liang C., Liu M., Chen J., Zhang Y. Emerging roles of eIF2α kinases in neurological diseases. J Transl Med. 2021; 19(1): 130. DOI: 10.1186/s12967-021-02770-3

Поступила: 08.07.25

Received on: 2025.07.08

#### Конфликт интересов:

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

#### Conflict of interest:

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



## Редкий случай краниосиносто́за: Пфайффероподобный синдром в практике врача-неонатолога

Д.М. Мущерова<sup>1</sup>, Е.А. Саркисян<sup>1</sup>, Л.Д. Ворона<sup>1,2</sup>, А.Б. Смоляникова<sup>1</sup>, П.Р. Дерюгина<sup>1</sup>, К.С. Зизюкина<sup>1</sup>, Ю.Л. Ишутина<sup>2</sup>, А.И. Крапивкин<sup>1,2</sup>, П.В. Шумилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117513, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, 119620, Москва, Российская Федерация

## A rare case of craniosynostosis: Pfeiffer-like syndrome in a neonatologist's practice

D.M. Muscherova<sup>1</sup>, H.A. Sarkisyan<sup>1</sup>, L.D. Vorona<sup>1,2</sup>, A.B. Smolyannikova<sup>1</sup>, P.R. Deryugina<sup>1</sup>, K.S. Zizyukina<sup>1</sup>, Yu.L. Ishutina<sup>2</sup>, A.I. Krapivkin<sup>1,2</sup>, P.V. Shumilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 117513, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, 119620, Moscow, Russian Federation

Краниосино́стозы (МКБ-10: Q75.0) — патологические состояния, ассоциированные с преждевременным заращением черепных швов, приводящим к формированию деформации черепа, ограничению роста мозга и, без своевременного вмешательства, к серьезным неврологическим нарушениям. Они также тесно коррелируют с различными синдромальными патологиями и проявляются наличием дополнительных пороков развития у пациентов. Диагностическую сложность представляют ситуации, когда при наличии всех фенотипических признаков синдромального краниосиносто́за, не удается выявить генетическую мутацию, что требует более тщательного обследования и широкой дифференциальной диагностики. В нижеприведенном клиническом наблюдении мы описываем уникальный случай Пфайффероподобного синдрома у ребенка без выявленной характерной генетической мутации и с благоприятным прогнозом для жизни.

**Ключевые слова:** гены *FGFR*, несиндромальные краниосино́стозы, полноэкзомное секвенирование, Пфайффероподобный синдром, синдром Пфайффера.

**Для цитирования:** Мущерова Д.М., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Смоляникова А.Б., Дерюгина П.Р., Зизюкина К.С., Ишутина Ю.Л., Крапивкин А.И., Шумилов П.В. Редкий случай краниосино́стоза: Пфайффероподобный синдром в практике врача-неонатолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70(6): 77–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-77-87

Craniosynostoses (ICD-10: Q75.0) are pathological conditions associated with premature closure of the cranial sutures, resulting in cranial deformity, restricted brain growth and, without timely intervention, severe neurological disorders. They also correlate closely with various syndromal pathologies and are manifested by the presence of additional malformations in patients. Diagnostic difficulty is represented by situations when, in the presence of all phenotypic features of syndromal craniosynostosis, it is not possible to identify a genetic mutation, which requires a more thorough examination and a broad differential diagnosis. In the following clinical observation, we describe a unique case of Pfeiffer-like syndrome in a child with no identified characteristic genetic mutation and a favourable prognosis for life.

**Key words:** *FGFR* genes, non-syndromic craniosynostoses, whole-exome sequencing, Pfeiffer-like syndrome, Pfeiffer syndrome.

**For citation:** Muscherova D.M., Sarkisyan H.A., Vorona L.D., Smolyannikova A.B., Deryugina P.R., Zizyukina K.S., Ishutina Yu.L., Krapivkin A.I., Shumilov P.V. A rare case of craniosynostosis: Pfeiffer-like syndrome in a neonatologist's practice. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2025; 70(6): 77–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-77-87

**К**раниосино́стоз (МКБ-10: Q75.0) — патологическое преждевременное сращение одного или нескольких черепных швов. По частоте встречаемости состояние занимает второе место среди краниофациальных аномалий, уступая лишь орфациальным расщелинам, и диагностируется примерно у 1 из 2000–2500 новорожденных [1, 2]. При этом, чаще всего в процесс вовлечены затылочные (40–55%), венечные (20–25%), лобные (5–15%) и лямбовидные (<5%) швы [2]. В зависимости от вовлечения в процесс различных органов и систем, краниосино́стозы могут относиться к несиндромальным (85%, 0,7–6,4 на 10 000 живорожденных) или синдромальным (15%, 1 на 25 000 новорожденных) формам [2, 3]. При последних же, помимо раннего закрытия череп-

ных швов, часто наблюдаются нарушения дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата и органов чувств [4].

Среди синдромальных форм краниосино́стозов по частоте второе место занимает синдром Пфайффера (Pfeiffer syndrome, акроцефалосиндактилия V типа (ACSS), МКБ-10: Q 87.0, OMIM #101600) — редкое генетическое заболевание, характеризующееся черепно-лицевой дисплазией в сочетании со скелетными аномалиями конечностей [1]. Патология наследуется по аутосомно-доминантному типу или развивается вследствие мутаций *de novo* [5]. По данным большинства авторов, частота встречаемости заболевания составляет 1 на 100 000 новорожденных детей, с одинаковой частотой среди представителей обоих полов [6, 7].

Развитие состояния определяют дефекты в генах рецептора фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptor) — *FGFR1* и *FGFR2*, регулирующих экспрессию рецепторов фактора роста фибробластов и таким образом участвующих в преобразовании стволовых клеток в остеобласты в процессе эмбрионального развития [7, 8]. Мутации в этих генах вызывают продолжительную активацию сигнальных белков, результатом чего является преждевременное сращение костей черепа и аномальное формирование конечностей [9]. Согласно литературным данным, ген транскрипционного фактора спираль-петля-спираль *TWIST* (helix-loop-helix transcription factor), будучи регулятором гена

*FGFR*, также имеет свою роль в развитии аномального сращения костей черепа [10].

К наиболее часто встречающимся признакам патологии относятся: вариабельные, в зависимости от характера краниосиностаза, деформации черепа, гипертелоризм, экзофтальм, косоглазие, маленький нос с запавшей переносицей, недоразвитие челюстей, короткие средние фаланги, широкие и короткие большие пальцы рук и ног, сращение пальцев кистей и стоп, анкилоз локтевых суставов [9, 11]. У некоторых пациентов отмечается глухота из-за аномалий наружного слухового прохода и среднего уха [12]. Нарушение слуха у детей может приводить к задержке речевого развития, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на формировании интеллектуальных способностей в дальнейшем [7]. Летальный исход обусловлен выраженными респираторными нарушениями и прогрессирующей дыхательной недостаточностью, связанными с аномалиями развития дыхательных путей, обструктивным апноэ сна, а также тяжелой неврологической патологией и дефицитом, возникающим на фоне прогрессирующей гидроцефалии. Дополнительным отягощающим фактором часто становятся сопутствующие пороки развития головного мозга, такие как агенезия мозолистого тела, гипоплазия или агенезия мозжечка, аномалия Арнольда-Киари и другие [5, 13]. Гидроцефалия, возникающая преимущественно вследствие компрессии структур головного мозга в задней черепной ямке, нарушающей венозный отток и циркуляцию ликвора, характеризуется медленным прогрессированием. Это объясняет относительно продолжительный период субкомпенсации [14].

Диагностика синдрома Пфайффера основывается на данных физикального осмотра пациента, результатах рентгенологических исследований и молекулярно-генетических анализов [13, 15]. Первые признаки патологии возможно заметить еще пренатально, в конце II или начале III триместра [15, 16]. Наиболее часто у плода фиксируются аномальная форма черепа, вентрикуломегалия, гипертелоризм, экзофтальм, пороки развития конечностей, увеличение толщины воротникового пространства [16]. Ранняя пренатальная верификация синдрома Пфайффера имеет важное прогностическое значение, позволяя родителям принять информированное решение о пролонгировании беременности, а также дает возможность раннего планирования неонатальной тактики ведения и хирургической коррекции выявленных пороков развития [16]. Основными инструментальными методами обследования, применяемыми в постнатальном периоде, являются компьютерная томография костей черепа, магнитно-резонансная томография головного мозга и рентгенологическое исследование конечностей [9, 13].

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Мущерова Диана Максимовна — ординатор первого года кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0009-0003-8625-7199,

Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0000-0001-7305-9036,

Ворона Любовь Дмитриевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет); ведущий научный сотрудник научного отдела Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-0336-5761

Смоляникова Анастасия Борисовна — ординатор второго года кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0000-0001-8342-405X,

Дерюгина Полина Романовна — ординатор первого года кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0009-0006-0731-2172,

Зизюкина Карина Сергеевна — студентка VI курса Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0009-0005-9466-1081,

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0000-0002-9567-6761,

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

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

Крапивкин Алексей Игорьевич — д.м.н., проф., директор Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-4653-9867

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Широкая вариабельность клинических проявлений обуславливает мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с синдромом Пфайффера [15, 17]. При этом показания и сроки оперативного вмешательства, а также операционно-анестезиологические риски позволяют объективно оценить показатели внутричерепного давления [13, 14].

Специфической терапии синдрома Пфайффера на данный момент не существует, основное внимание уделяется предотвращению тяжелых осложнений, в том числе хирургическим путем, а также проведению симптоматической терапии [13, 18].

Дифференциально-диагностический ряд включает другие синдромальные краниосиносто́зы, такие как синдромы Апера (OMIM #101200), Карпентера (OMIM #201000), Крузона (OMIM #123500), Сетре-Чотзена (OMIM #101400), Мюнке (OMIM #602849) и Джексона-Вейса (OMIM #123150) [13, 15]. Однако нужно отметить, что современные исследования опровергли прежнее представление о том, что только вышеприведенные синдромальные формы краниосиносто́зов имеют генетическую природу. Сегодня установлено, что как синдромальные, так и изолированные (несиндромальные) варианты заболевания могут быть обусловлены генетическими нарушениями. Причем в структуре синдромальных краниосиносто́зов не менее 20% случаев связаны с конкретными мутациями или хромосомными перестройками [19]. Также выявлено, что при несиндромальных формах краниосиносто́зов могут отмечаться сопутствующие нарушения развития, включающие деформации средней зоны лица, аномалии формирования орбит, дентина, расстройства слуха, дыхательные и когнитивные нарушения [19].

Ограниченное количество литературных данных как по синдрому Пфайффера, так и по Пфайффероподобному синдрому обуславливает низкую информированность медицинского сообщества о данных состояниях, при наличии достаточно характерной клинической картины, что определяет важность описания детей с данными состояниями с целью их своевременной диагностики и предотвращения развития осложнений.

Ниже мы описываем клинический случай ребенка с Пфайффероподобным синдромом: фенотипом, соответствующим синдрому Пфайффера, но без характерных генетических мутаций и благоприятным прогнозом. Несмотря на существующую терминологию и новые представления об этиологии и патогенезе краниосиносто́зов, в результате проведенного поиска и анализа мировой литературы в поисковых системах и базах данных PubMed, ResearchGate, eLibrary, Google Scholar, Scopus, NIH по ключевым словам: *ген TWIST*, *ген FGFR1*, *ген*

*FGFR2*, *несиндромальные краниосиносто́зы*, *полноэкзомное секвенирование*, *Пфайффероподобный синдром*, *синдром Пфайффера*, *черепно-лицевой дизостоз*, *дисфагия*, мы нашли всего лишь один случай Пфайффероподобного синдрома, описанный *Su RH*, et al. в 2009 году [10]. Ввиду схожести клинических признаков, становится целесообразным рассмотреть подходы к диагностике и лечению Пфайффероподобного синдрома на основании клинических данных, полученных при описании синдрома Пфайффера.

**Цель:** продемонстрировать особенности течения и диагностики Пфайффероподобного синдрома, фенотипически совпадающего с синдромом Пфайффера, но без генетических мутаций в генах *FGFR*.

Ниже приведено описание клинического случая Пфайффероподобного синдрома у ребенка Г. Было получено добровольное информированное согласие родителей на публикацию результатов обследования и лечения в медицинской литературе с образовательной целью.

### Клинический случай

Мальчик Г. от матери 38 лет с отягощенным гинекологическим анамнезом, от 2 беременности (1 — медикаментозный аборт) с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (донорский сперматозоид, экстракорпоральное оплодотворение, подсадка эмбриона), протекающей с угрозой прерывания в I и III триместрах. На 27 неделе гестации при проведении ультразвукового исследования были выявлены пороки развития плода: краниосиносто́з, гипертелоризм, укороченные конечности. Роды естественные на 39 неделе беременности в головном предлежании. При рождении масса тела ребенка составляла 3000 г, длина — 48 см, окружность головы — 33 см, окружность груди — 34 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Отмечались множественные стигмы дизэмбриогенеза: высокий выпуклый лоб; маленький нос и узкие ноздри с отеком слизистой оболочки носа; экзофтальм; гипертелоризм; маленькая верхняя челюсть; относительное укорочение тела и конечностей; гипоплазированная грудная клетка; короткая шея; широкие, короткие пальцы. Вероятность пороков головного мозга и сердца требовали углубленного наблюдения за ребенком с целью определения дальнейшей тактики. Нарастающие признаки дыхательных расстройств, обусловленные затруднением самостоятельного дыхания через нос, аргументировали перевод ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. Безрезультативность введения сосудосуживающих капель обусловила формирование носовых ходов с помощью интубационной трубки диаметром 2,0–2,5 мм, погруженной на глубину 4,5 см, с положительным



эффектом. Попытки удаления последних заканчивались ухудшением носового дыхания и повторной постановкой назальных протекторов. Уже в первые сутки жизни при проведении нейросонографии в родильном доме у новорожденного были выявлены расширение желудочковой системы, признаки дисгенезии мозолистого тела и субэпендимальные псевдокисты слева. Совокупность этих изменений настораживала в отношении наличия генетически обусловленной патологии и указывала на высокую вероятность синдромального поражения головного мозга, включая возможность краниосиностоза.

В связи с необычным фенотипом и данными нейросонографии ребенок был направлен на комплексное дообследование и лечение в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в профиль-

ное медицинское учреждение. В ходе проведения 3D-компьютерной томографии костей черепа отмечались признаки гидроцефалии, панкраниосиностоз, врожденная узость носовых ходов (рис. 1а, 1б, 1в). По данным магнитно-резонансной томографии выявлены последствия внутрижелудочкового кровоизлияния, внутренняя окклюзионная гидроцефалия с блоком на уровне водопровода мозга, дисгенезия мозолистого тела и аномалия Арнольда-Киари, что также подтверждало необходимость поиска генетических мутаций (рис. 2а, 2б). Были получены отрицательные результаты кардиологического и неонатального скринингов. Сохранились функционирующие фетальные коммуникации, гемодинамически незначимые. При отоакустической эмиссии звуковые сигналы слева не регистрировались.

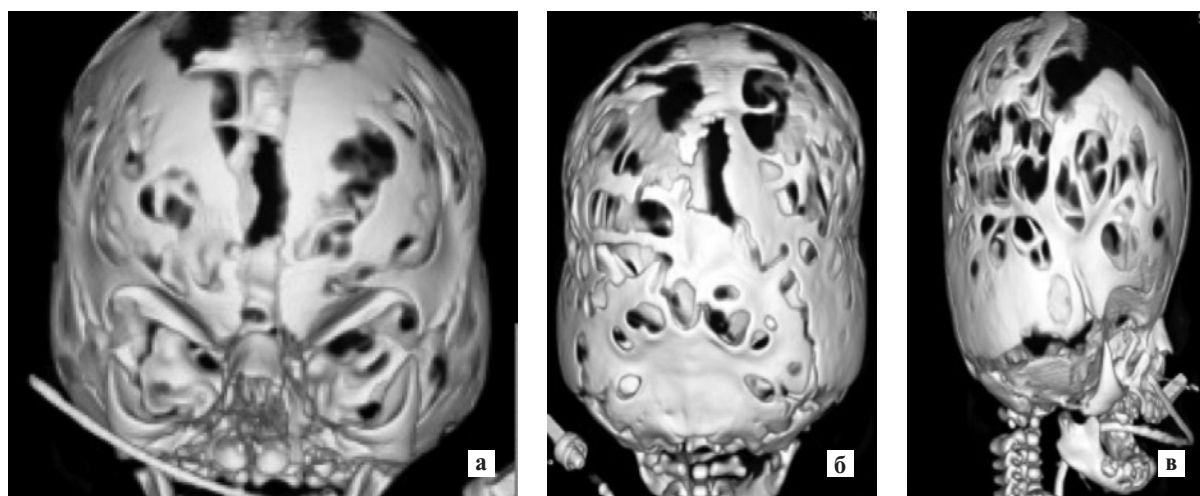


Рис. 1. 3D-компьютерная томография головы ребенка Г. — множественный краниосиностоз, краниолакуния. Вид спереди (а), вид сзади (б), вид сбоку (в)

Fig. 1. 3D-computed tomography of the head of child G. — multiple craniosynostosis, craniolacunia. Front view (a), rear view (б), side view (в)

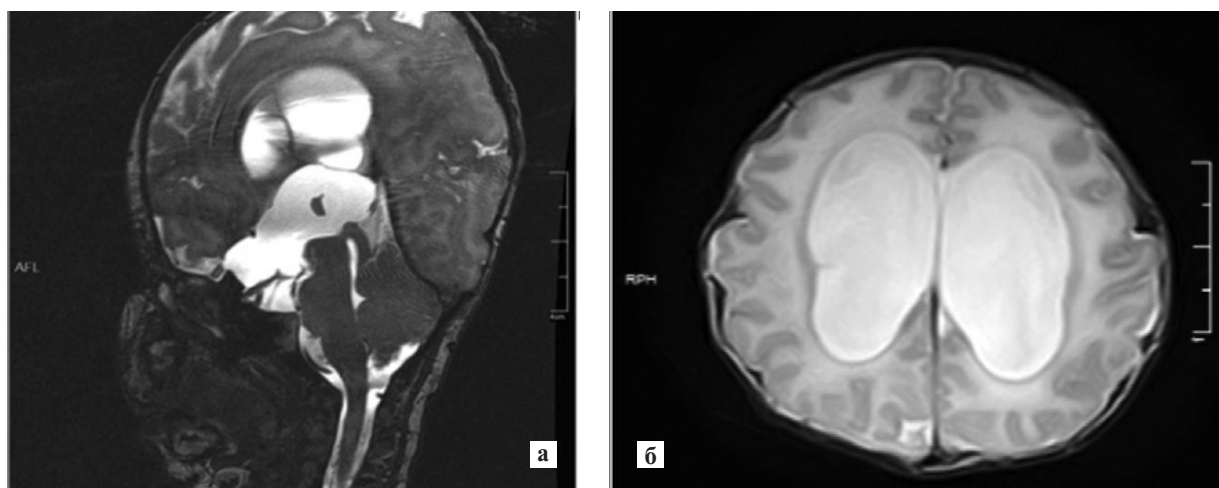


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга ребенка Г. Отмечаются внутренняя окклюзионная гидроцефалия, блок на уровне водопровода мозга; аномалия Арнольда-Киари, дисгенезия мозолистого тела. Сагиттальная проекция (а), аксиальная проекция (б)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of child G. Internal occlusive hydrocephalus, block at the level of the cerebral aqueduct; dysgenesis of the corpus callosum. Sagittal projection (a), axial projection (б)



С целью улучшения внешнего дыхания и нормализации оксигенации у ребенка с врожденной узостью носовых ходов требовалось проведение трахеостомии. Это послужило основанием для проведения микробиологических посевов, включая обязательные, а также дополнительные, в том числе трахеостомального аспирата. Выявление роста условно-патогенной флоры, наряду с тенденцией к нарастанию маркеров воспаления, аргументировало усиление назначенной эмпирической антибактериальной терапии. Дальнейшие оперативные вмешательства, длительная инфузионная терапия и частичное парентеральное введение нутриентов, а также массивный рост условно-патогенной флоры в микробиологических посевах из разных локусов: *Klebsiella pneumoniae* (включая панрезистентные штаммы), *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*, обусловили длительность и характер проводимой антибактериальной терапии. Объем антибактериальной терапии представлен в Таблице 1, отражающей общие аспекты лечебных мероприятий.

Нарастание внутричерепной гипертензии у ребенка с врожденной окклюзионной гидроцефалией с блоком на уровне водопровода мозга, аномалией Арнольда-Киари потребовали оперативного вмешательства в виде эндоскопической 3-вентрикулоцистерностомии, плексусэктомии, акведуктопластики и стентирования водопровода мозга в возрасте 28 суток жизни. В результате операции была устранена окклюзия ликворных путей, симптомы внутричерепной гипертензии регрессировали. Послеоперационный период протекал без особенностей. Вторым этапом в плановом порядке пациенту было рекомендовано проведение хирургического вмешательства по поводу панкраниосиностоза.

Нарастающие к третьей неделе жизни симптомы дисфагии в виде частых срыгиваний и многократной рвоты, обусловили проведение ультразвукового сканирования органов брюшной полости, в ходе которого было выявлено наличие пилоростеноза. Диагноз подтвердился фиброэзофагогастроуденоскопией, что послужило поводом к хирургической коррекции в возрасте 40 суток жизни. Наряду с анемией смешанного генеза требовалась коррекция развившихся гипопроотеинемии и гипоальбуминемии.

Нарастающие к третьей неделе жизни симптомы дисфагии в виде частых срыгиваний и многократной рвоты, обусловили проведение ультразвукового сканирования органов брюшной полости, в ходе которого было выявлено наличие пилоростеноза. Диагноз подтвердился фиброэзофагогастроуденоскопией, что послужило поводом к хирургической коррекции в возрасте 40 суток жизни. Наряду с анемией смешанного генеза требовалась коррекция развившихся гипопроотеинемии и гипоальбуминемии.

Таблица 1. Объем проводимых лечебных мероприятий ребенку Г

Table 1. The volume of therapeutic measures provided to child G

Направление терапии	Используемые препараты/методы	Примечания
Респираторная поддержка	Назальные протекторы	Искусственная вентиляция легких через трахеостомическую трубку с 28-х суток жизни, в связи с невозможностью самостоятельного дыхания
Антибактериальная терапия	Ванкомицин, меропенем	Развитие нозокомиальной инфекции
Трансфузии	Эритроцитарная масса, тромбоцитарный концентрат, альбумин 25%	Гемоглобин до 80 г/л. Тромбоциты до $48 \times 10^9$ /л
Поддерживающая терапия	Нутритивная поддержка, антациды, прокинетики, пробиотики, уход за трахеостомой, инсталляции глаз, анальгетики	
Хирургические вмешательства		
Цель	Возраст	Метод
Нормализация внутричерепного давления, устранение окклюзионной гидроцефалии	28 сутки жизни	Эндоскопическая 3-вентрикулоцистерностомия Акведуктопластика Плексусэктомия Стентирование водопровода мозга
Коррекция респираторных нарушений	28 сутки жизни	Нижняя трахеостомия
Устранение врожденного пилоростеноза	40 сутки жизни	Лапароскопическая пилоромиотомия
Коррекция деформаций черепа	3 месяца 22 дня 11 месяцев	Краниопластика
Питание		
Парентеральное питание (частичное, полное)	Аминовен, жировые эмульсии	
Энтеральное питание	Грудное молоко матери через зонд. В дальнейшем наращивание объема кормлений и переход на кормление через соску.	

Необычный фенотип и множественные аномалии развития обусловили консультацию генетика, требовалось исключение синдрома Пфайффера, в частности 1 типа. По данным исследования дезоксирибонуклиновой кислоты на наличие специфических для синдрома Пфайффера мутаций в генах *FGFR1*, *FGFR2* и *FGFR3* методом прямого автоматического секвенирования патогенные и вероятно патогенные варианты мутаций обнаружены не были. Такой результат молекулярно-генетического исследования аргументировал рекомендацию по поводу проведения полноэкзомного секвенирования пациенту с целью выявления мутации, не входящей в классическую панель синдрома Пфайффера и синдромальных краниосиностозов, а также молекулярно-генетическое обследование родителей.

Обобщенная схема проводимой терапии ребенку Г. в неонатальном и раннем грудном возрасте представлена в Таблице 1.

В возрасте 2-х месяцев пациент в удовлетворительном состоянии и со стабильной прибавкой массы тела был выписан домой с рекомендациями по дальнейшей хирургической коррекции краниосиностаза.

При повторных госпитализациях в возрасте 3 месяцев 22 дней и 11 месяцев жизни пациенту была успешно выполнена краниопластика. В настоящий момент ребенку Г. 6 лет и благодаря своевременно проведенным лечебно-диагностическим мероприятиям, а также регулярному диспансерному наблюдению его состояние удовлетворительное, нервно-психическое развитие и антропометрические показатели соответствуют возрасту.

## Обсуждение

Пренатальный период является очень важным этапом для нормального роста и развития плода. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что курение матери во время беременности, а также употребление ею алкоголя может значительно повышать риск развития краниосиностаза у ребенка [3, 10]. В данном случае беременность была планированная, и воздействие данных факторов на ребенка скорее было исключено.

Также, установлено, что риск возникновения мутаций *de novo*, приводящих к развитию синдрома Пфайффера, увеличивается при возрасте отца старше 35 лет [20]. В описываемом случае использовались вспомогательные репродуктивные технологии, в частности, донорский сперматозоид. К сожалению, мы не владем информацией о возрасте донора, в связи с чем не представляется возможным оценить влияние данного фактора на развитие Пфайффероподобного синдрома у ребенка Г. Кроме того, хотелось бы отметить, что у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных

технологий, частота краниосиностозов немного выше, чем при естественном зачатии, однако абсолютный риск остается очень низким [21]. С другой стороны, высокий риск передачи краниосиностаза потомству при наличии семейного анамнеза аргументирует применение вспомогательных репродуктивных технологий с генетическим тестированием на самых ранних стадиях развития эмбриона [22].

Скрининговое пренатальное ультразвуковое исследование может выявлять косвенные признаки, указывающие на возможный краниосиностаз у плода: деформацию черепа (брахицефалию, тригоноцефалию), патологическое снижение или увеличение окружности головы, а также сопутствующие лицевые дисморфии [9, 15]. При наличии указанных изменений, а также в случае отягощенного семейного анамнеза, рекомендовано проведение инвазивной пренатальной диагностики (хорионической биопсии или амниоцентеза) с целью раннего выявления синдромальной патологии [16, 20]. У наблюдаемого ребенка первые признаки Пфайффероподобного синдрома были выявлены при проведении скринингового ультразвукового исследования на 27 неделе гестации. Отсутствие в семейном анамнезе подобных случаев, а также желания провести пренатальное молекулярно-генетическое исследование у родителей, послужило причиной полного обследования ребенка только в постнатальном периоде.

Большинство детей с синдромом Пфайффера и Пфайффероподобным синдромом рождаются жизнеспособными и с возможностью сохранения нормально интеллекта [9]. Ранняя диагностика является отчасти залогом благоприятного исхода, так как своевременно начатая терапия значительно улучшает прогноз заболевания [9, 13]. Объем необходимых терапевтических и хирургических мероприятий решается в ходе обследования, а также зависит от типа краниосиностаза и синдромальной патологии. Пороки развития головного мозга у описываемого ребенка с краниосиностазом потребовали дифференциальной диагностики между синдромами Пфайффера, Апера и Крузона [9].

Решающим моментом в постановке синдрома Пфайффера является проведение молекулярно-генетического исследования. Известно, что на основании локуса генетического дефекта и клинической картины выделяют 3 типа синдрома Пфайффера: чаще встречается 1-й тип (61%), 2-й тип (25%) и 3-й тип (14%) значительно реже [23]. В таблице 2 представлены сходства и различия наблюдаемых признаков у нашего пациента с каждым из 3-х типов синдрома Пфайффера, а также единственным описанным в литературе случаем Пфайффероподобного синдрома.

Характер краниосиностаза при синдроме Пфайффера тесно коррелирует с типом синдрома

Таблица 2. Сравнительная характеристика генетических и фенотипических особенностей ребенка Г. с признаками синдрома Пфайффера и Пфайффероподобного синдрома [15, 18, 23]

Table 2. Comparative characteristics of genetic and phenotypic features of child G. with signs of Pfeiffer syndrome and Pfeiffer-like syndrome [15, 18, 23]

Признак	Синдром Пфайффера 1 типа	Синдром Пфайффера 2 типа	Синдром Пфайффера 3 типа	Описанный Su PH et al. в 2009 году случай Пфайффероподобного синдрома	Ребенок Г
Генетические мутации	В генах <i>FGFR1</i> , <i>FGFR2</i>	Преимущественно в гене <i>FGFR2</i>	Преимущественно в гене <i>FGFR2</i>	В генах <i>FGFR</i> не выявлены	В генах <i>FGFR</i> не выявлены
Наследование	Аутосомно-доминантное	Мутации de novo	Мутации de novo	Обследование родителей не проводилось	Обследование родителей не проводилось
Тяжесть состояния	Легкая/умеренная	Тяжелая	Тяжелая	Тяжелая	Тяжелая
Форма черепа	Брахицефалия	Выраженный краниосиностоз — форма «трилистника» или «листка клевера»	Увеличение головы в высоту	Деформация по типу «листка клевера»	Брахицефалия
Сращение швов черепа	Чаше коронарные швы, реже сагиттальный или ламбдовидные	Множественное сращение швов, включая коронарные, сагиттальный и ламбдовидные	Чаше билатеральный синостоз коронарных швов, сращение ламбдовидных или сагиттального швов	Полное преждевременное сращение сагиттальных и ламбдовидных, неполное закрытие коронарных швов	Панкраниосиностоз (бикоронарный, сагиттальный, билямбдовидный)
Лицевой дисморфизм					
Гипоплазия средней трети лица	+	++	++	++	+
Гипертелоризм	+	++	++	+	+
Экзофтальм	+/-	++	++	+	+
Недоразвитие челюстных костей	+	+	+	+	+
Расщепление твердого неба	+/-	+	+	+	-
Расширенные плоские переносица и спинка носа	+	++	+	+	+
Аномалии развития конечностей					
Расширение фаланг первых пальцев на руках и ногах	+	+	+	+	+
Синдактилия	+/-	+	+	-	-
Лучелоктевой или плечелучевой синостоз	-	+	+	-	-
Анкилоз локтевых суставов	-	+	+	-	-
Интеллектуальное развитие	Обычно нормальное	Выраженная умственная отсталость	Выраженные когнитивные нарушения, часто тяжелые	Оценить не представлялось возможным	Нормальное

Окончание Таблицы 2

Признак	Синдром Пфайффера 1 типа	Синдром Пфайффера 2 типа	Синдром Пфайффера 3 типа	Описанный <i>Su PH et al.</i> в 2009 году случай Пфайффероподобного синдрома	Ребенок Г
Неврологические осложнения	Редко	Часто (повышение внутричерепного давления, гидроцефалия)	Часто (гидроцефалия, судороги)	Обусловлены сопутствующей патологией	Окклюзионная гидроцефалия
Зрение и слух	Возможны экзофтальм, косоглазие, иногда тугоухость	Часто встречаются проблемы со зрением и слухом	Выраженные нарушения зрения и слуха	Двусторонняя костная атрезия наружного слухового прохода и гипоплазия стапеда	Снижение слуха на левом ухе
Продолжительность жизни	Обычно нормальная при комплексном лечении и хирургической коррекции	Часто сокращена из-за развития осложнений	Часто неблагоприятный прогноз: высокая младенческая смертность	Летальный исход на 41 сутки жизни	Неопределенная
Респираторные расстройства	Редко, умеренно выражены	Тяжелые респираторные нарушения	Тяжелые респираторные нарушения	Двусторонний стеноз хоан	Врожденная узость носовых ходов, потребность в трахеостоме
Явления дисфагии, пилор-стеноз	Редко	Очень часто	Часто	Отсутствовали	Присутствовали

и определяет тяжесть клинической картины: при 1 типе синостоз ограничен коронарными швами, формируя брахицефалию или акроцефалию; 2 тип отличается массивным мультисиностозом с формированием клевероподобного черепа; в типе 3, несмотря на отсутствие черепа по типу «листка клевера», также наблюдается множественное преждевременное сращение швов, приводящее к тяжелой диспропорции черепа [22]. В наблюдаемом нами случае имел место панкраниосиностоз, а визуально череп имел брахицефалическую форму.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга у детей с синдромом Пфайффера характерно выявление дисгенезии мозолистого тела, аномалии Арнольда-Киари, внутричерепной окклюзионной гидроцефалии и признаков нарушений ликворооттока. Эти поражения отражают глубокие структурные и функциональные изменения мозга, обусловленные краниосиностозом и генетическими мутациями, и существенно влияют на клиническое течение и прогноз заболевания [9, 12, 14, 23]. У ребенка Г. при проведении нейросонографии и магнитно-резонансной томографии отмечались признаки порока развития головного мозга: врожденная окклюзионная гидроцефалия с блоком на уровне водопровода мозга, дисгенезия мозолистого тела и аномалия Арнольда-Киари, что требовало проведения углубленного обследования с целью выявления генетической патологии.

Преждевременное закрытие черепных швов часто сопровождается недоразвитием средней зоны лица, что может вызывать сужение носовых ходов и нарушать дыхание как через нос, так и через рот. Такие анатомические изменения могут приводить к различным осложнениям, от обструктивного апноэ сна до повышения внутричерепного давления [2, 4]. Кроме того, у некоторых пациентов с синдромом Пфайффера наблюдается многоуровневая обструкция дыхательных путей, в том числе стеноз/атрезия хоан, ларинготрахеальные аномалии (хрящевой рукав трахеи), а также обструкция дыхательных путей, вызванная языком [12]. Наличие суженных носовых ходов у ребенка Г. определяло сохраняющуюся дыхательную недостаточность при попытках кормления и привело к необходимости выполнения нижней трахеостомии на 28 сутки жизни.

Преждевременное сближение швов также отрицательно влияет на развитие костных структур в периорбитальной зоне, что приводит к таким порокам развития, как гипертелоризм и неравномерное расположение глаз. В то же время повышение внутричерепного давления может вызвать отек диска зрительного нерва и, как следствие, привести к экзофтальму, а без своевременной компенсации к атрофии зрительного нерва и необратимой потере зрения [2]. У наблюдаемого пациента с рождения отмечались гипертелоризм и экзофтальм, которые



были скорректированы после краниопластики. В настоящий момент сохраняется расходящееся содружественное косоглазие. Среди вторичных осложнений особое значение имеют амблиопия и экспозиционный кератит, в связи с чем пациенты с синдромом Пфайффера и Пфайффероподобным синдромом должны регулярно проходить осмотр у офтальмолога [24].

Тугоухость при синдроме Пфайффера встречается не менее чем у 50% пациентов, преимущественно носит кондуктивный (70%) характер и связана с аномалиями развития наружного и среднего уха: костной атрезией слухового прохода, дисплазией слуховых косточек и евстахиевой дисфункцией [7, 12]. Нарушение слуха усугубляет задержку речевого и когнитивного развития, что требует ранней диагностики и слуховой реабилитации [12, 20]. В ходе проведения отоакустической эмиссии наблюдаемому пациенту скрининговое исследование слева не было пройдено, что обусловило необходимость проведения повторного исследования, а также наблюдения у сурдолога.

Пороки развития конечностей являются характерным компонентом синдрома Пфайффера. Наиболее типичны широкие, укороченные большие пальцы (брахидактилия), частичная или полная синдактилия, в отдельных случаях — радиальная девиация кистей и гипоплазия ногтевых фаланг. Эти изменения варьируют по выраженности в зависимости от типа синдрома и могут существенно ограничивать функции захвата и опоры, требуя ортопедической коррекции [1, 17]. У мальчика Г. отмечались слабо выраженные аномалии конечностей, включающие широкие, короткие пальцы на верхних и нижних конечностях, которые не вызывали проблем в процессе жизнедеятельности и не требовали хирургической коррекции.

Синдром дисфагии у пациентов с синдромом Пфайффера обусловлен краниофациальными аномалиями, включая гипоплазию средней зоны лица, узость носоглотки и обструкцию дыхательных путей, что приводит к затруднению глотания и нарушению приема пищи, особенно при тяжелых формах синдрома [12]. Кроме того, у некоторых пациентов отмечаются врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта, такие как пилоростеноз, кишечная мальротация и гастроэзофагеальный рефлюкс, которые дополнительно усугубляют дисфагию и требуют специализированного наблюдения и терапии [12]. У наблюдаемого ребенка симптомы дисфагии и неадекватная прибавка массы тела отмечались с третьей недели жизни и были связаны с выявленным пилоростенозом. Проведение лапароскопической пилоромии на 40 сутки жизни позволило устранить симптоматику и нормализовать нутритивный статус.

Современные технологии в области генной инженерии открывают возможности для раз-

работки препаратов, способных избирательно подавлять сигнальные каскады, вовлеченные в патогенез краниосиностозов. Одним из перспективных направлений считается применение ингибиторов тирозинкиназ при мутациях в генах *FGFR* [12, 23]. Вместе с тем, проведение таргетной терапии у пациентов с Пфайффероподобным синдромом вызывает сомнения в связи с отсутствием выявленных дефектов в генах рецепторов фактора роста фибробластов [12]. В настоящий же момент лечение пациентов как с синдромом Пфайффера, так и Пфайффероподобным синдромом включает: многоэтапные реконструктивные операции на лице и черепе, коррекцию респираторных и слуховых нарушений, симптоматическую и поддерживающую терапию, медико-генетическое консультирование [2].

Наше наблюдение подтверждает, что, не смотря на наличие у ребенка Г. характерной клинической картины синдрома Пфайффера 1 типа, найти генетическую мутацию не всегда представляется возможным. К сожалению, родители ребенка отказались от проведения полноэкзомного секвенирования, что не дает нам полного права исключить наличие другой схожей синдромальной патологии.

## Заключение

В практике врача-неонатолога, а также большой команды специалистов, участвующей в ведении детей с краниосиностозами, крайне редко встречаются случаи, когда у новорожденного ребенка с выраженными признаками синдромальной патологии не выявляется характерной для нее мутации. Представленный клинический пример демонстрирует сочетание тяжелых врожденных пороков у ребенка с краниофациальным дизостозом и прогрессирующей окклюзионной гидроцефалией. Вопреки отсутствию мутаций в генах *FGFR1*, *FGFR2* и *FGFR3*, совокупность фенотипических особенностей, таких как брахицефалия, гипоплазия средней зоны лица и орбит, экзофтальм, недоразвитие верхней челюсти, сужение носовых ходов, утолщение фаланг больших пальцев кистей и стоп, наряду с нейровизуализационными признаками, включающими окклюзионную гидроцефалию и аномалию Арнольда-Киари, позволила расценить клиническую картину как Пфайффероподобный синдром, наиболее близкий по фенотипу к синдрому Пфайффера 1 типа.

Несмотря на научные исследования и технологические достижения, улучшающие клиническое ведение детей с краниосиностозами, этот врожденный порок развития остается сложным в ведении и лечении как для пациентов, так и для медицинских работников. Раннее специализированное медицинское вмешательство, не отличающееся от такового при синдроме Пфайффера и включающее нейрохирургическое лечение и лапаро-

скопическую коррекцию пилоростеноза, а также корректная антибиотикотерапия и поддержка энтерального питания способствовали стабилизации состояния описываемого ребенка и профилактике возможных осложнений.

Проведение полноэкзомного секвенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты у новорожденных с неуточненной синдромальной патологией, включая краниосиностозы неясной этиологии, требующие интенсивной терапии, является важ-

ным шагом для углубленного понимания патогенеза заболевания и выявления скрытых генетических мутаций, что, в свою очередь, открывает перспективы для разработки таргетной терапии. Стремительное развитие фетальной хирургии, в свою очередь, открывает перспективы коррекции врожденных пороков еще в антенатальном периоде, что, безусловно, является важнейшим фактором улучшения качества жизни в последующем.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jang M.J., Ahn M.B. Effect of Growth Hormone Therapy on a 4-Year-Old Girl with Pfeiffer Syndrome and Short Stature: A Case Report. *Children* (Basel). 2022; 9(4): 547. DOI: 10.3390/children9040547
2. Katouni K., Nikolaou A., Mariolis T., Protogerou V., Chrysikos D., Theofilopoulou S., et al. Syndromic Craniosynostosis: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023; 15(12): e50448. DOI: 10.7759/cureus.50448
3. Yapijakis C., Pachis N., Sotiriadou T., Vaila C., Michopoulou V., Vassiliou S. Molecular Mechanisms Involved in Craniosynostosis. *In Vivo*. 2023; 37(1): 36–46. DOI: 10.21873/invivo.13052
4. Casteleyn T., Horn D., Henrich W., Verlohren S. Differential diagnosis of syndromic craniosynostosis: a case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2022; 306(1): 49–57. DOI: 10.1007/s00404-021-06263-9
5. Kantaputra P.N., Angkurawaranon S., Khwanngern K., Ngamphiw C., Intachai W., Adisornkanj P., et al. Clinical and Genetic Studies of the First Monozygotic Twins with Pfeiffer Syndrome. *Genes* (Basel). 2022; 13(10): 1850. DOI: 10.3390/genes13101850
6. Rai R., Iwanaga J., Dupont G., Oskouian R.J., Loukas M., Oakes W.J., et al. Pfeiffer type 2 syndrome: review with updates on its genetics and molecular biology. *Childs Nerv Syst*. 2019; 35(9): 1451–1455. DOI: 10.1007/s00381-019-04244-7
7. Пашков А.В., Свистушкин В.М., Гадалева С.В., Наумова И.В., Клячко Д.С. Аномалия развития уха у ребенка с синдромом Пфайффера. *Российская оториноларингология*. 2019; 18(5): 102–105. [Pashkov A.V., Svistushkin V.M., Gadaleva S.V., Naumova I.V., Klyachko D.S. Ear abnormality in a child with Pfeiffer syndrome. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019; 18(5): 102–105. (in Russ.)] DOI: 10.18692/1810-4800-2019-5-102-105
8. Katsuragi S.Y., Hirose E., Arai Y., Otsuki Y., Ohki S., Kobayashi H. Autopsy Case of Pfeiffer Syndrome Type 2, a Phenotype of Fibroblast Growth Factor Receptor--Associated Craniosynostosis Syndromes, with Tracheal Cartilage Sleeve and Abnormal Hyperplasia of Bronchial Cartilages. *Am J Case Rep*. 2021; 22: e932450. DOI: 10.12659/AJCR.932450
9. Православная О.В., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Кантутис С.С., Ишутина Ю.Л. и др. Синдром Пфайффера: современный взгляд на особенности течения у новорожденных детей (обзор литературы). *Педиатрия Восточная Европа*. 2023; 11(4): 495–505. [Pravoslavnaia O.V., Sarkisyan E.A., Vorona L.D., Levchenko L.A., Kantutis S.S., Ishutina Y.L. et al. A Modern View of the Peculiarities of Managing Children with Pfeiffer Syndrome (A Literature Review). *Pediatrija Vostochnaja Evropa* 2023; 11(4): 495–505. (in Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2023.11.4.006
10. Su P.H., Chen J.Y., Lee I.C., Ng Y.Y., Hu J.M., Chen S.J. Pfeiffer-like syndrome with holoprosencephaly: a newborn with maternal smoking and alcohol exposure. *Pediatr Neonatol*. 2009; 50(5): 234–8. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60069-3
11. Danso K.A., Akuaku R.S., Young F.N.A., Wiawe S.A. Pfeiffer syndrome type 3 with FGR2 c.1052C>G (p.Ser351Cys) variant in West Africa: a case report. *Pan Afr Med J*. 2021; 40: 136. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.136.31395
12. Wenger T., Miller D., Evans K. FGFR Craniosynostosis Syndromes Overview. 1998 [updated 2020]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301628
13. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение синдрома Пфайффера. Ассоциация генетиков и неврологов — 2017. [Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of Pfeiffer syndrome. Year of approval: 2017. Association of Geneticists and Neurologists. (in Russ.)] <https://med-gen.ru/docs/pfayfer.pdf> \ Ссылка активна на 30.10.2025
14. Vankipuram S., Ellenbogen J., Sinha A.K. Management of Chiari 1 Malformation and Hydrocephalus in Syndromic Craniosynostosis: A Review. *J Pediatr Neurosci*. 2022; 17(Suppl 1): S67–S76. DOI: 10.4103/jpn.JPN\_49\_22
15. Tie H.X., Li T.G., Xu F.R., Wu W.R., Ma B. An early prenatal diagnosis of type III Pfeiffer syndrome: a case description. *Quant Imaging Med Surg*. 2024; 14(12): 9835–9840. DOI: 10.21037/qims-24-440
16. Hu Z.Y., Lin S.M., Zhu M.J., Cheung C.K., Liu T., Zhu J. Prenatal diagnosis of Pfeiffer syndrome type 2 with increased nuchal translucency. *Clin Case Rep*. 2021; 9(10): e05001. DOI: 10.1002/ccr3.5001
17. Justus J.O. Pfeiffer Syndrome (Acrocephalosyndactyly) With Significant Syndactyly and Brachydactyly: A Case Report. *Clin Med Insights Case Rep*. 2025; 18: 11795476251353333. DOI: 10.1177/11795476251353333
18. Mahmud N., Abdul Latif H., Mohd Zaki F., Goh B.S. Tracheal cartilaginous sleeve in Pfeiffer syndrome: lesson learnt from its rarity. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(4): e236888. DOI: 10.1136/bcr-2020-236888
19. Wu X., Gu Y. Signaling Mechanisms Underlying Genetic Pathophysiology of Craniosynostosis. *Int J Biol Sci*. 2019; 15(2): 298–311. DOI: 10.7150/ijbs.29183
20. Mosalli R., Fatma A., Almatrafi M.A., Mazroua M., Paes B. De Novo Heterozygous Mutation in FGFR2 Causing Type II Pfeiffer Syndrome. *Case Rep Genet*. 2022; 2022: 4791082. DOI: 10.1155/2022/4791082
21. Liberman R.F., Getz K.D., Heinke D., Luke B., Stern J.E., Declercq E.R., et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. *Birth Defects Res*. 2017; 109(14): 1144–1153. DOI: 10.1002/bdr2.1055

22. Taylor J.A., Bartlett S.P. What's New in Syndromic Craniosynostosis Surgery? *Plast Reconstr Surg.* 2017; 140(1): 82e-93e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003524
23. Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В., Дерюгина П.Р., Слока В.Я., Левченко Л.А. и др. Синдром Пфайффера 2-го типа в практике врача-неонатолога и педиатра: клиническое наблюдение. *Педиатрия Восточная Европа.* 2024; 12(4): 632–644. [Sarkisyan H., Vorona L., Shumilov P., Der-yugina P., Sloka V., Levchenko L., et al. Pfeiffer Syndrome Type 2 in Neonatologist and Pediatrician Practice: A Case Report. *Pediatrics Vostochnaja Evropa.* 2024; 12(4): 632–644. (in Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2024.12.4.011
24. Dalmas F., Pech-Gourg G., Gallucci A., Denis D., Scavarda D. Craniosynostosis and oculomotor disorders. *Neurochirurgie.* 2020; 66(2): 91–96. DOI: 10.1016/j.neurochi.2019.10.010

Поступила: 01.09.25

Received on: 2025.09.01

*Информированное согласие:*

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

*Informed consent:*

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

*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.

## Шкала Бейли в оценке влияния ингибитора ангиогенеза афлиберцепта на развитие детей, родившихся недоношенными

*В.Е. Лоскутова<sup>1,2</sup>, А.И. Крапивкин<sup>1,2</sup>, Е.Е. Сидоренко<sup>1,2</sup>, Е.В. Барбарич<sup>2</sup>, Е.И. Сидоренко<sup>1</sup>, И.В. Суханова<sup>2</sup>, Д.В. Мигель<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, 117513, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, 119620, Москва, Российская Федерация

## The Bayley scale for assessing the impact of the angiogenesis inhibitor aflibercept on the development of children born prematurely

*V.E. Loskutova<sup>1,2</sup>, A.I. Krapivkin<sup>1,2</sup>, E.E. Sidorenko<sup>1,2</sup>, E.V. Barbarich<sup>2</sup>, E.I. Sidorenko<sup>1</sup>, I.V. Sukhanova<sup>2</sup>, D.V. Miguel<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 117513, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, 119620, Moscow, Russian Federation

Ретинопатия недоношенных при активных формах формирует отслойку сетчатки, резко ограничивая зрительные функции, приводя к слабовидению и слепоте. Своевременное использование ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста позволяет повысить эффективность лечения ретинопатии недоношенных. Воздействие на патологический ангиогенез при ретинопатии недоношенных не имеет опыта широкого применения, является инновационным методом в офтальмологической практике.

**Цель.** Оценить влияние ингибитора ангиогенеза афлиберцепта на нейро-когнитивные функции недоношенных детей с ретинопатией недоношенных.

**Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование вошли 20 недоношенных детей с диагнозом ретинопатия недоношенных, получивших лечение с использованием ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста афлиберцепта в период с 2021 года по 2022 год. Оценивали офтальмологический статус, нейро-когнитивное развитие пациентов по шкале Бэйли-III: когнитивные, языковые (рецептивная и экспрессивная коммуникация), двигательные (мелкая и крупная моторика) навыки.

**Результаты.** У 16 из 20 пациентов была выявлена гиперметропическая рефракция, у 4 пациентов — миопическая рефракция. По результатам электрофизиологического исследования (зрительные вызванные потенциалы) средняя амплитуда компонента P100 (PrAmp) составила  $17,5 \pm 2,5$ . Нейро-когнитивные и моторные навыки детей не имели отставания по хронологическому возрасту. У 80% исследуемых отмечено незначительное отставание в языковых навыках.

**Заключение.** Проведенное исследование показывает умеренное снижение развития зрительного анализатора у детей с ретинопатией недоношенных. Результаты работы показали отсутствие токсического воздействия афлиберцепта на ЦНС, нейро-когнитивные и моторные навыки не отстают по хронологическому возрасту, однако языковые навыки у 80% детей имеют незначительное отставание, что может быть обусловлено постгипоксическим поражением ЦНС в анамнезе у недоношенного ребенка.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных, ингибиторы ангиогенеза, васкуляризация сетчатки, сосудистые заболевания сетчатки, нейро-когнитивное развитие, шкала Бэйли-III.

**Для цитирования:** Лоскутова В.Е., Крапивкин А.И., Сидоренко Е.Е., Барбарич Е.В., Сидоренко Е.И., Суханова И.В., Мигель Д.В. Шкала Бейли в оценке влияния ингибитора ангиогенеза афлиберцепта на развитие детей, родившихся недоношенными. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 88–94. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-88-94

© Коллектив авторов, 2025

**Адрес для корреспонденции:** Лоскутова Виктория Евгеньевна — м.н.с. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ассистент кафедры офтальмологии института Материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; ORCID: 0000-0001-5709-9871

E-mail: vika118877@mail.ru

Сидоренко Евгений Евгеньевич — д.м.н., проф. кафедры офтальмологии института Материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, врач-офтальмолог, гл.н.с. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0000-0002-2177-5134

Крапивкин Алексей Игорьевич — д.м.н., директор Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0000-0002-4653-9867

Барбарич Елена Валерьевна — м.н.с. Научно-практического центра специ-

ализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0000-0002-0124-9786

Суханова Ирина Владимировна — ассистент кафедры офтальмологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, врач-офтальмолог, м.н.с. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0000-0002-5617-956X

E-mail: irinaofto@gmail.com

Мигель Дмитрий Владимирович — м.н.с. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ORCID: 0000-0001-9055-3861

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38;

Сидоренко Евгений Иванович — д.м.н., проф. кафедры офтальмологии института Материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, ORCID: 0000-0002-9648-5625

117513, Москва, ул. Островитянова, д.1



Retinopathy of prematurity in active forms forms retinal detachment, sharply limiting visual functions leading to poor vision and blindness, the timely use of vascular endothelial growth factor inhibitors can increase the effectiveness of retinopathy of prematurity treatment. The effect on pathological angiogenesis in retinopathy of prematurity has no experience of widespread use and is an innovative method in ophthalmological practice.

**Purpose.** To evaluate the effect of the angiogenesis inhibitor aflibercept on the neuro-cognitive functions of premature infants with retinopathy of prematurity.

**Material and methods.** The prospective cohort study included 20 premature infants diagnosed with retinopathy of prematurity who were treated with the vascular endothelial growth factor inhibitor aflibercept between 2021 and 2022. The ophthalmological status and neuro-cognitive development of patients were assessed according to the Bailey III scale: cognitive, linguistic (receptive and expressive communication), motor (fine and large motor skills).

**Results.** Hypermetropic refraction was detected in 16 out of 20 patients, and myopic refraction in 4 patients. According to the results of an electrophysiological study (visual evoked potentials), the average amplitude of the P100 component (PpAmp) was  $17.5 \pm 2.5$ . The children's neuro-cognitive and motor skills did not lag behind chronological age. 80% of the subjects showed a slight lag in language skills.

**Conclusions.** The study shows a moderate decrease in the development of the visual analyzer in children with retinopathy of prematurity. The results of the work showed the absence of toxic effects of aflibercept on the central nervous system, neuro-cognitive and motor skills do not lag behind chronologically, however, language skills in 80% of children have a slight lag, which may be due to a history of posthypoxic damage to the central nervous system in a premature baby

**Key words:** retinopathy of prematurity, VEGF inhibitors, retinal vascularization, vascular diseases of the retina, neurocognitive development, Bayley-III scale.

**For citation:** Loskutova V.E., Krapivkin A.I., Sidorenko E.E., Barbarich E.V., Sidorenko E.I., Sukhanova I.V., Miguel D.V. The Bayley scale for assessing the impact of the angiogenesis inhibitor aflibercept on the development of children born prematurely. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2025; 70:(6): 89–94 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-89-94

**Р**етинопатия недоношенных — заболевание, обусловленное аномальной васкуляризацией сетчатки, является осложнением преждевременных родов и по-прежнему является наиболее распространенной причиной слепоты у глубоко недоношенных детей [1–4]. Ретинопатия недоношенных остается главной причиной инвалидности по зрению [5–7].

Васкуляризация сетчатки начинается на 16 неделе внутриутробного развития и продолжается до 40 недели при активном воздействии сосудистого эндотелиального фактора роста. Развитие ретинопатии недоношенных включает две последовательные фазы. Первая фаза — ишемическая, характеризуется влиянием эндогенных (экстремально низкий гестационный возраст менее 28–32 недель, экстремально низкая масса тела при рождении менее 1000–1500 г, незрелость антиоксидантной системы недоношенного ребенка) и экзогенных факторов (избыточная оксигенотерапия в условиях реанимации новорожденных, воздействие света высокой интенсивности на незрелую сетчатку, колебания концентрации кислорода (гипероксия/гипоксия), искусственная вентиляция легких длительностью > 7 дней, респираторный дистресс-синдром и его лечение, внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени) на недоношенного ребенка, в результате чего происходит облитерация ретинальных сосудов и, как следствие, приостановка физиологического развития сосудов сетчатки, при которой сетчатка остается лишенной трофических сосудов. Вторая фаза — пролиферативная, характеризуется нарушением процессов ангиогенеза. В ответ на развившуюся гипоксию тканей сетчатки происходит активация сосудистого эндотелиального фактора роста, что провоцирует компенсаторную патологическую пролиферацию новообразованных сосудов в бессосудистых зонах сетчатки [8–10]. Ретинопатия недоношенных

в тяжелых случаях приводит к повреждению сосудистого слоя сетчатки, формированию экссудации и, как следствие, отслойки сетчатки, приводящую к слепоте [11, 12].

Исследователи показали связь агрессивного течения ретинопатии недоношенных с неблагоприятными исходами для развития нервной системы, главным образом когнитивных функций, у недоношенных детей [13, 14]. N. Padilla (2015) и E. Eclöf (2019) в своих работах представили данные о корреляции между ретинопатией недоношенных и поведенческими проблемами, такими как расстройства аутистического спектра у крайне недоношенных детей, которые объясняются сочетанными повреждениями в следствии гипоксии головного мозга [15, 16]. A. Rattner (2019) в своей работе предположил общий путь развития патологических процессов, связанных с ретинопатией недоношенных, и аномальными исходами развития нервной системы [17]. Таким образом, ретинопатия недоношенных может быть маркером неблагоприятных исходов развития нервной системы.

Развитие ретинопатии недоношенных совпадает с поздними сроками беременности, когда происходит экспоненциальный рост головного мозга. Такой рост возможен только при соответствующем развитии микроциркуляторного русла [18, 19]. В связи с чем важным фактором является уровень цитокинов фактора роста сосудов и их концентрация в организме для физиологического формирования головного мозга и органов с активным ангиогенезом в сенситивный период.

Ретинопатия недоношенных при агрессивных формах формирует отслойку сетчатки, резко ограничивая зрительные функции, приводя к слабослышению и слепоте. Своевременное использование ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора

роста позволяет повысить эффективность лечения ретинопатии недоношенных. Воздействие на патологический ангиогенез при ретинопатии недоношенных не имеет опыта широкого применения, является инновационным методом в офтальмологической практике. Золотым стандартом лечения ретинопатии недоношенных на сегодняшний день является лазерная коагуляция сетчатки.

Остается открытым вопрос, какие негативные влияния на функции организма недоношенного ребенка могут оказывать блокаторы ангиогенеза, учитывая активный ангиогенез в головном мозге, почках, легких, печени; до сих пор не изучено влияние ингибиторов ангиогенеза на организм недоношенного ребенка. Имеются единичные работы об эффективности и безопасности применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора у недоношенных детей.

С 2006 года лидирующие школы Европы оценивают нейро-когнитивное развитие детей по шкале Бэйли. Золотым стандартом является III версия шкалы Бэйли, которая основана на определении стартовых возрастных точек, реверсивном принципе и критериях прекращения тестирования.

**Цель:** оценить влияние ингибитора ангиогенеза афлиберцепта на нейро-когнитивные функции недоношенных детей с ретинопатией недоношенных.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование, включающее недоношенных детей с диагностированной ретинопатией недоношенных, получавших интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза афлиберцепта. Все пациенты были включены в исследование на добровольной основе в соответствии

с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России № 226, все родители или законные представители пациентов предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 20 пациентов (7 мальчиков и 13 девочек) с ретинопатией недоношенных, в анамнезе получивших лечение ингибитором ангиогенеза афлиберцепт в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ». Всем детям проводился стандартный офтальмологический скрининг, включающий в себя педиатрическую рефрактометрию, электрофизиологическое исследование глаза (зрительные вызванные потенциалы). Нейро-когнитивное развитие оценивалось с помощью шкалы Бэйли-III, результаты сравнивались с учетом гестационного возраста.

Тест Бэйли-III оценивает развитие младенцев и малышей младшего возраста в пяти областях: когнитивной, языковой — рецептивная и экспрессивная коммуникация, двигательной — мелкая и крупная моторика. Оценка когнитивной, языковой и двигательной сфер проводится с использованием стандартизированных наборов заданий, предлагаемых ребенку (рис. 1). Каждая область оценивалась отдельно и для анализа необработанные баллы были преобразованы в шкалированные баллы.

Когнитивная шкала включает задания, оценивающие сенсомоторное развитие, исследование и манипулирование, связь с объектами, формирование концепций, память и другие аспекты когнитивной обработки.



Рис. 1. Стандартизированный набор предметов для проведения оценки нейро-когнитивного развития по шкале Бэйли-III  
Fig. 1. Standardized item set for assessing neuro-cognitive development using the Bayley-III scale

Языковая шкала состоит из субтестов на восприимчивую и экспрессивную коммуникацию. Субтест на восприимчивую коммуникацию оценивает понимание вербальных инструкций, развитие словарного запаса (способность идентифицировать объекты и картинки, понимание местоимений и глаголов), а также понимание морфологических маркеров, таких как множественное число. Субтест экспрессивной коммуникации оценивает довербальную коммуникацию (лепет, жестикуляция), развитие словарного запаса (название объектов, картинок и атрибутов) и морфосинтаксическое развитие (использование фраз из двух слов, множественное число и временные формы).

Двигательная шкала включает субтесты для оценки мелкой и крупной моторики. Субтест для мелкой моторики оценивает навыки, связанные с хватанием, планированием и скоростью движений, а также визуальное отслеживание, дотягивание и манипуляции с предметами. Субтест для крупной моторики оценивает движения конечностей и туловища, статическое положение (сидя, стоя), динамические движения (координация), равновесие и планирование движений.

## Результаты

Средний возраст исследуемых на момент оценки составил  $2,66 \pm 0,89$  (от 1 года 8 месяцев и до 3 лет 3 месяцев). Средняя масса тела при рождении составила  $785 \pm 179$  гр., оценка по шкале Апгар при рождении на 1 минуте составила  $4,78 \pm 0,833$ , на 5 минуте  $5,89 \pm 0,782$ .

При офтальмологическом обследовании у 16 из 20 пациентов (80%) была выявлена гиперметропиче-

ская рефракция, у 4 пациентов (20%) — миопическая рефракция (рис. 2). По данным электрофизиологического исследования (зрительные вызванные потенциалы), средняя амплитуда компонента P100 (PrAmp) составила  $17,5 \pm 2,5$  мкВ, что свидетельствует об умеренном снижении функциональной активности зрительного анализатора. Следует отметить, что грубых морфофункциональных изменений со стороны глаз, влияющих на развитие, не выявлено.

Нейро-когнитивное развитие оценивалось в количестве набранных баллов в результате пройденных тестов, с поправкой на гестационный возраст. Набранные баллы успешно завершённых тестов преобразовывали в шкалированные (рис. 3) и суммарные баллы (рис. 4). При физиологическом нейро-когнитивном развитии суммарные баллы соответствуют 80–119 (рис. 5). Результаты исследования показали, что у недоношенных детей нейро-когнитивные и моторные навыки развиты в соответствии с их физиологическим возрастом. Однако, языковые навыки у 16 из 20 пациентов имеют незначительное отставание.

Таким образом, исходя из полученных данных негативного влияния ингибиторов ангиогенеза афлиберцепта на формирование нейро-когнитивного развития ребенка не выявлено. Данные исследования требуют дальнейшего анализа и сравнения с группой недоношенных детей, получавших альтернативные виды лечения.

## Обсуждение

В данном исследовании оценивалось влияние ингибиторов ангиогенеза на нейро-когнитивное развитие недоношенных детей с ретинопатией

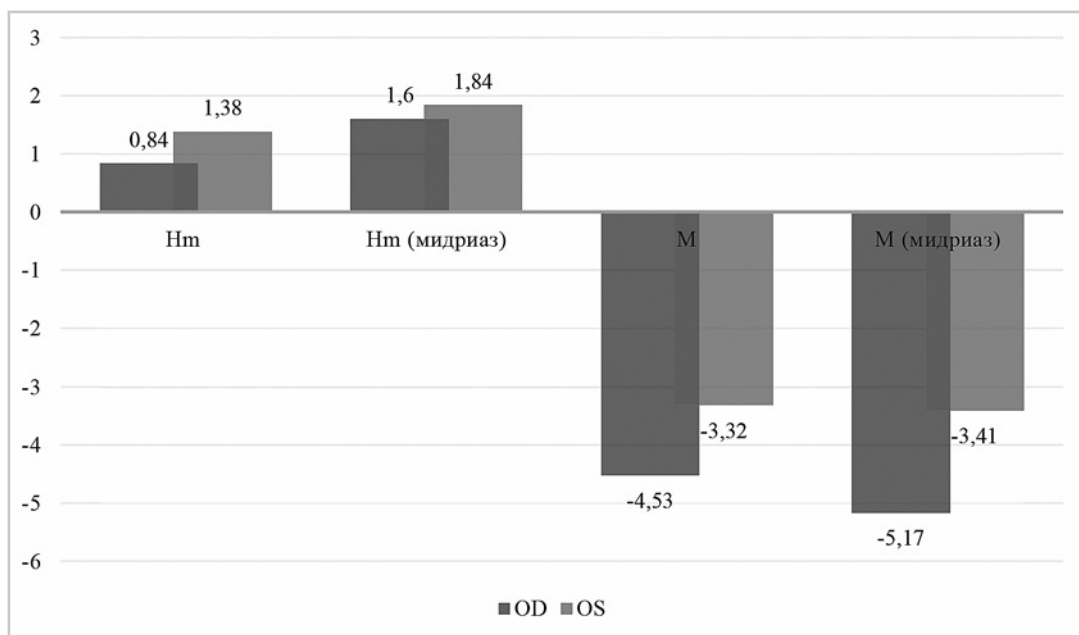


Рис. 2. Результаты авторефрактометрии (Hm — гиперметропическая рефракция, M — миопическая рефракция)

Fig. 2. Autorefractometry results (Hm — hypermetropic refraction; M — myopic refraction)

недоношенных. Полученные результаты показали, что у детей, получавших лечение афлиберцептом, в среднем сохраняются нормальные показатели нейро-когнитивного и моторного развития по шкале Бэйли-III. Однако, следует отметить, что у части детей наблюдалась тенденция к снижению баллов по языковой шкале, что может свидетельствовать об отставании речевого развития.

Одним из возможных объяснений полученных результатов является то, что ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста оказывают локальное воздействие на сетчатку и не проникают

в значительных количествах в системный кровоток, что минимизирует их влияние на развитие головного мозга. Другим возможным объяснением является то, что негативное влияние ретинопатии недоношенных на нейро-когнитивное развитие может быть обусловлено факторами, связанными с недоношенностью (гипоксия, инфекции и т.д.).

### Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибитора ангиогенеза афли-

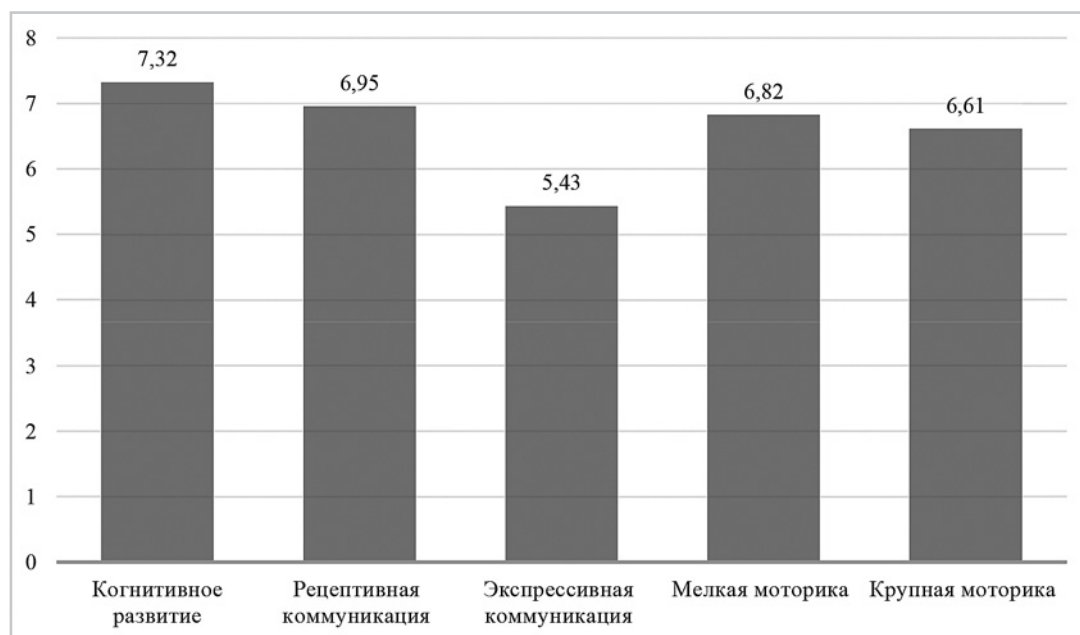


Рис. 3. Шкалированные результаты

Fig. 3. Scaled scores

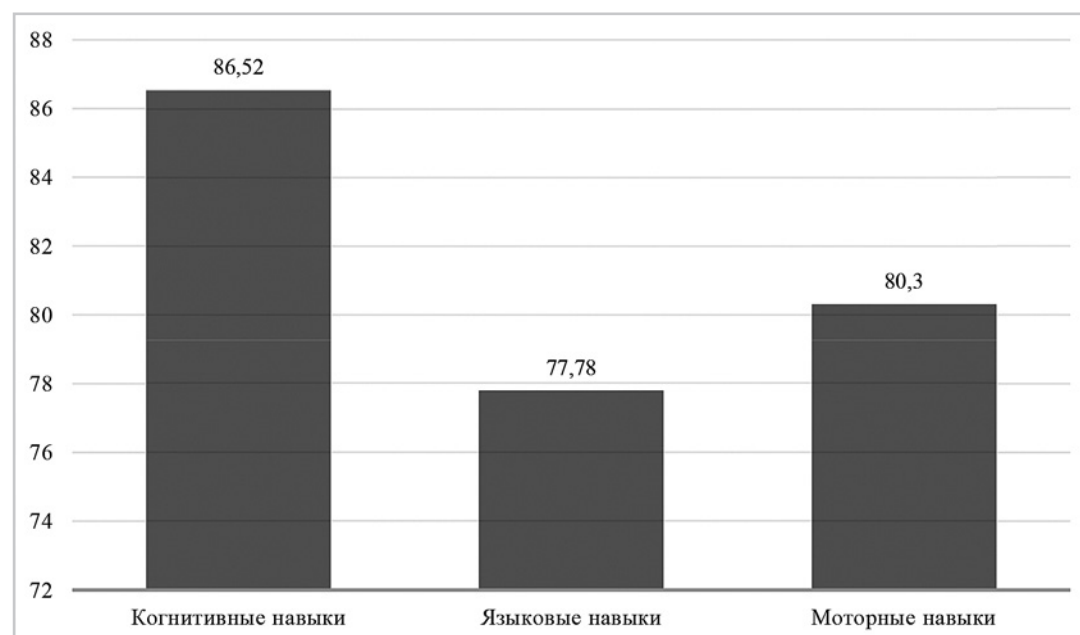


Рис. 4. Суммарные баллы

Fig. 4. Composite scores



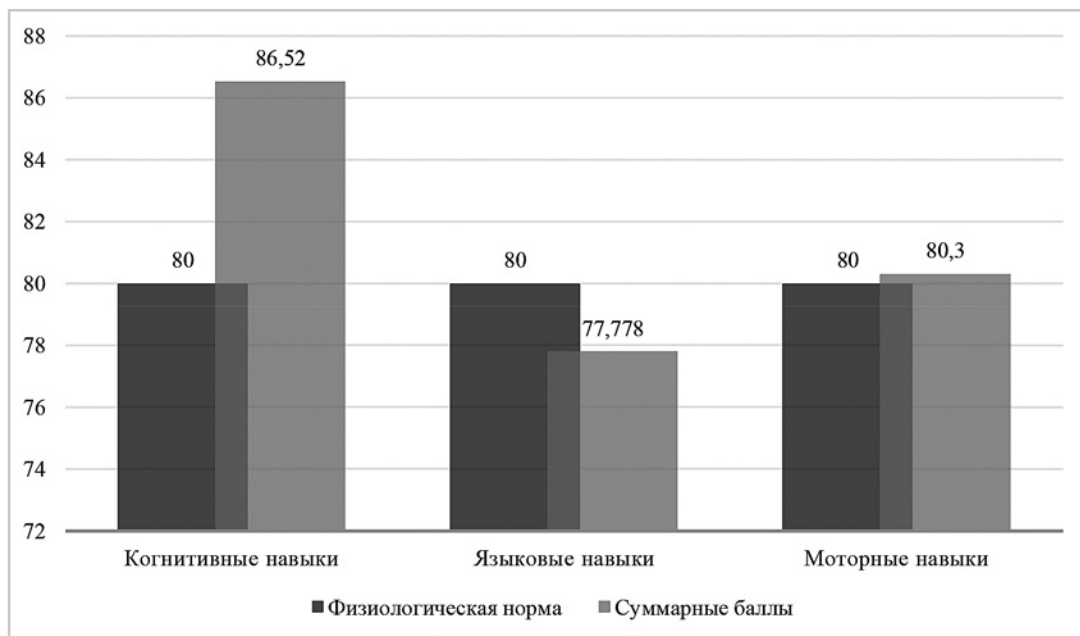


Рис. 5. Суммарные баллы с физиологическими нормами

Fig. 5. Composite scores with physiological norms

берцепта является безопасным. У 80% пациентов, получавших данное лечение, отмечалась тенденция к отставанию речевого развития, по-видимому, связанная не с действием препарата, а особенностями организма недоношенного, что требует дальнейшего изучения. Необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов и контрольной группой для более точной оценки долгосрочного влияния ингибиторов ангиогенеза на нейро-когнитивное развитие недоношенных детей.

Недоношенные дети, родившиеся с низким индексом массы тела и ранним гестационным возрастом, имеют высокий риск развития неврологической патологии. Диагностика, проводимая на раннем этапе, позволяет выявить когнитивные и двигательные нарушения и своевременно провести коррекцию в раннем детском возрасте, что позволит недоношенным детям скомпенсировать нарушения в активном сенситивном периоде, улучшить качество жизни и тем самым повысить адаптацию в социуме.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Blencowe H., Lee A.C.C., Cousens S., Bahalim A., Narwal R., Zhong N., et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013; 74(Suppl 1): 17–34. DOI: 10.1038/PR.2013.204
2. Kim S.J., Port A.D., Swan R., Campbell J.P., Chan R.V.P., Chiang M.F. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018; 63: 618–637. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002
3. Good W.V. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004; 102: 233–248; discussion 248–250
4. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 991. DOI: 10.1001/archophth.123.7.991
5. Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е., Сидоренко Е.И. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2014; 12(173): 240–243. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.E., Sidorenko E.I. Use of a vascular endothelial growth factor inhibitor in abnormal proliferative angioretinopathy in a premature infant. *Bulletin of Orenburg State University.* 2014; 12(173): 240–243. (in Russ.)]
6. Сидоренко Е.И. Анализ частоты ретинопатии недоношенных в перинатальных центрах г. Москвы. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2009; 4: 8–11. [Sidorenko E.I. Analysis of the incidence of retinopathy of prematurity in perinatal centers of Moscow. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2009; 4: 8–11 (in Russ.)]
7. Сидоренко Е.Е. Скрининговые исследования ретинопатии недоношенных и ее перспективы для офтальмологии. *Российская детская офтальмология* 2020; 4: 44–49. [Sidorenko E.E. Screening studies of retinopathy of prematurity and its prospects for ophthalmology. *Russian Children's Ophthalmology.* 2020; 4: 44–49 (in Russ.)]
8. Сидоренко Е.Е. Лечение ретинопатии недоношенных. *Российская детская офтальмология* 2018; 3: 51–55 [Sidorenko E.E. Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Russian Journal of Pediatric Ophthalmology.* 2018; 3: 51–55 (in Russ.)]
9. Ke X.Y., Ju R.H., Zhang J.Q., Chen H., Wei E.X., Chen X.H. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in premature infants: a single-center study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2011; 31(12): 1963–1967
10. Quimson S. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal Netw.* 2015; 34(5): 284–287. DOI: 10.1891/0730-0832.34.5.284

11. Hartnett M.E., Penn J.S. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2012; 367: 2515–2526. DOI: 10.1056/NEJMra1208129
12. Smith L.E.H. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. Biol Neonate. 2005; 88: 237–244. DOI: 10.1159/000087587
13. Holsti A., Serenius F., Farooqi A. Impact of major neonatal morbidities on adolescents born at 23–25 weeks of gestation. Acta Paediatr Int Acta Paediatrica. 2018; 107: 1893–1901. DOI: 10.1111/apa.14445
14. Schmidt B., Davis P.G., Asztalos E.V., Solimano A., Roberts R.S. Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. J Am Med Assoc. 2014; 311: 523. DOI: 10.1001/jama.2013.282153
15. Eklöf E., Mårtensson G.E., Ådén U., Padilla N. Reduced structural brain asymmetry during neonatal life is potentially related to autism spectrum disorders in children born extremely preterm. Autism Res. 2019; 12: 1334–1343. DOI: 10.1002/aur.2169
16. Padilla N., Eklöf E., Mårtensson G.E., Bölte S., Lagercrantz H., Ådén U. Poor brain growth in extremely preterm neonates long before the onset of autism spectrum disorder symptoms. Cereb Cortex. 2015; 27: bhv300. DOI: 10.1093/cercor/bhv300
17. Rattner A., Williams J., Nathans J. Roles of HIFs and VEGF in angiogenesis in the retina and brain. J Clin Invest. 2019; 129: 3807–3820. DOI: 10.1172/JCI126655
18. Nelson C.A. Hazards to early development: the biological embedding of early life adversity. Neuron. 2017; 96: 262–266. DOI: 10.1016/J.NEURON.2017.09.027
19. Silva C.C.V., el Marroun H., Sammallahti S., Vernooij M.W., Muetzel R.L., Santos S., et al. Patterns of fetal and infant growth and brain morphology at age 10 years. JAMA Netw Open. 2021; 4: e2138214. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.38214

Поступила: 06.10.25

Received on: 2025.10.06

*Финансирование:* Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

*Funding:* The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

*Авторство:* Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

*Authorship:* All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

*Согласие пациента на публикацию:* Письменное согласие на публикацию этого материала было получено.

*Patient consent for publication:* Written consent was obtained for the publication of this material.

*Конфликт интересов:* Отсутствует.

*Conflict of interest:* There is no conflict of interest.

# Опыт применения полногеномного секвенирования для диагностики X-сцепленного гипофосфатемического рахита на примере двух случаев

А.А. Буянова, А.В. Рожкова, О.П. Паршина, А.А. Кудакеева, Е.В. Васильев, И.С. Данцев, Е.А. Николаева

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 125412, Москва, Российская Федерация

## Experience of using whole genome sequencing for diagnostics of X-linked hypophosphatemic rickets on the example of two cases

A.A. Buianova, A.V. Rozhkova, O.P. Parshina, A.A. Kudakaeva, E.V. Vasilyev, I.S. Dantsev, E.A. Nikolaeva

Veltischev Research and Clinical Institute for pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Moscow, Russian Federation

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит — наиболее распространенная наследственная форма гипофосфатемического рахита, которая характеризуется нарушением функции почек, деформацией скелета и другими полиорганными осложнениями. В нашей стране с 2022 года одобрен к терапевтическому применению первый патогенетический препарат на основе моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23 — Буросунаб. Назначение терапии требует верификации диагноза при помощи молекулярно-генетических методов. В настоящем исследовании представлены два клинических наблюдения за пациентами с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом. Клинический диагноз был установлен в возрасте 7 и 12 лет на основании характерного биохимического профиля и рентгенологической картины. Однако каузативные варианты в гене *PHEX* (с.2147+1197A>G и chrX:22030553\_22033026del) удалось выявить только после проведения полногеномного секвенирования с последующим детальным анализом данных секвенирования нового поколения.

**Ключевые слова:** X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит, полногеномное секвенирование, буросунаб.

**Для цитирования:** Буянова А.А., Рожкова А.В., Паршина О.П., Кудакеева А.А., Васильев Е.В., Данцев И.С., Николаева Е.А. Опыт применения полногеномного секвенирования для диагностики X-сцепленного гипофосфатемического рахита на примере двух случаев. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 95–103. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-95-103

X-linked dominant hypophosphatemic rickets is the most common inherited form of hypophosphatemic rickets, characterized by renal dysfunction, skeletal deformities, and other multi-organ complications. In Russia, since 2022, the first targeted therapy has been approved for clinical use — Burosumab, a monoclonal antibody directed against fibroblast growth factor 23. Initiation of treatment requires confirmation of the diagnosis through molecular genetic testing. This study presents two clinical case reports of patients with X-linked dominant hypophosphatemic rickets. The clinical diagnosis was established at the ages of 7 and 12 years based on a characteristic biochemical profile and radiographic findings. However, causative variants in the *PHEX* gene (c.2147+1197A>G and chrX:22030553\_22033026del) were identified only after whole-genome sequencing, followed by detailed analysis of next-generation sequencing data.

**Key words:** X-linked dominant hypophosphatemic rickets, whole genome sequencing, burosumab.

**For citation:** Buianova A.A., Rozhkova A.V., Parshina O.P., Kudakaeva A.A., Vasilyev E.V., Dantsev I.S., Nikolaeva E.A. Experience of using whole genome sequencing for diagnostics of X-linked hypophosphatemic rickets on the example of two cases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70:(6): 95–103 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-95-103

Гипофосфатемический рахит — гетерогенная группа наследственных заболеваний, которые характеризуются развитием рахитоподобных измене-

ний костной ткани вследствие повышенного выведения фосфора из организма. В данную категорию входит около 10 нозологических форм, которые раз-

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Буянова Анастасия Александровна (автор, ответственный за переписку) — м.н.с. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID 0000–0001–7894–9222  
E-mail: anastasiiabuianova97@gmail.com

Рожкова Анастасия Вячеславовна — ординатор 2 года Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID 0009–0006–7876–1223  
Паршина Ольга Павловна — ординатор 2 года Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID 0009–0007–5460–4984

Кудакеева Алия Анваровна — врач-генетик, м.н.с. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика

Ю.Е. Вельтищева, ORCID 0009–0008–5168–535X

Васильев Евгений Витальевич — к.б.н., врач лабораторный генетик, с.н.с. лаборатории клинической геномики и биоинформатики, зав. лабораторией молекулярной и биохимической диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID 0000–0003–1107–362X  
Данцев Илья Сергеевич — врач-генетик, зав. лабораторией клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID 0000–0002–4024–5171

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., врач-генетик, гл.н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID 0000–0001–7146–7220

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

личаются по типу наследования, молекулярным механизмам и выраженности клинических проявлений [1].

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (OMIM #307800) — наиболее частая наследственная форма гипофосфатемического рахита, ассоциированная с патогенными вариантами в гене *PHEX*. Распространенность заболевания оценивается как 3–9,5 случаев на 100 000 человек, без существенных различий между популяциями. Характер географического распределения заболевания в большей степени связывают с качеством и доступностью диагностики в различных регионах, чем с этническими или генетическими особенностями отдельных популяций [2]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в России ежегодно регистрируется около 60 новых случаев X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита, а всего в нашей стране данное заболевание имеют порядка 6000–7000 человек [3].

Ген *PHEX* расположен на коротком плече хромосомы X, Xp22.1-p22.2, состоит из 22 экзонов и кодирует цинк-зависимую металлоэндопептидазу [4]. Белок, кодируемый этим геном, регулирует экспрессию фактора роста фибробластов 23 и синтезируется преимущественно в остеобластах и одонтобластах [5]. В свою очередь, фактор роста фибробластов 23 играет ключевую роль в поддержании фосфатного гомеостаза путем снижения реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах нефрона. Помимо своего фосфатурического эффекта, фактор роста фибробластов 23 ингибирует 25-ОН витамин D1-альфа-гидроксилазу (CYP27B1) и активирует 25-ОН витамин D24-гидроксилазу (CYP24A1), что приводит к снижению  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и повышению уровня  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  в крови. В ответ на подобные изменения происходит снижение всасывания фосфатов в кишечнике. Каузативные варианты в *PHEX* приводят к увеличению синтеза фактора роста фибробластов 23, повышению его уровня в сыворотке крови с развитием тяжелых системных проявлений X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита.

У пациентов с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом наблюдаются: задержка роста, несоответствие массы тела его длине, варусная деформация коленных и/или тазобедренных суставов, бедренных и большеберцовых костей. Деформация нижних конечностей возникает в процессе вертикализации ребенка и становится заметной с началом ходьбы. Также достаточно характерны: краниосиностоз, аномальное строение черепа, зубочелюстные абсцессы [6].

Для предупреждения инвалидизации пациента с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом ключевое значение имеют ранняя постановка диагноза и выбор адекватной тактики лечения. До недавнего времени терапия заболевания включала пероральный прием неорганических

фосфатов (20–60 мг/кг/сут) в сочетании с активными метаболитами витамина D (альфакальцидол 1 мкг/сут или кальцитриол 0,5 мкг/сут). Однако у значительного числа пациентов положительный результат отсутствовал, а в некоторых случаях сообщалось о таких осложнениях, как нефрокальциноз и гиперпаратиреоз [7, 8].

В 2018 году Food and Drug Administration (FDA) одобрила патогенетический препарат Буросуаб — человеческое моноклональное антитело, разработанное специально для лечения X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита. Он связывает фактор роста фибробластов 23, тем самым восстанавливая нормальный гомеостаз фосфатов. Буросуаб значительно улучшает прогноз заболевания и превосходит по своей эффективности стандартные методы лечения. Пациенты, которые получали препарат, имеют нормальный рост, им реже требуются хирургические вмешательства, не так часто встречаются такие осложнения, как нефрокальциноз, и менее выражен болевой синдром в нижних конечностях, повышается толерантность к длительным физическим нагрузкам [9, 10]. На настоящий момент это единственный метод лечения, который позволяет многим пациентам достигнуть практически полного контроля над заболеванием.

В нашей стране Буросуаб входит в перечень препаратов,купаемых Фондом “Круг добра”. Патогенетическая терапия назначается детям с клиническим диагнозом X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита, подтвержденным молекулярно-генетическими методами, то есть выявлением каузативных вариантов в гене *PHEX*. Исследование может быть проведено с использованием секвенирования по Сэнгеру или таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS), однако важно учитывать, что при этом протяженные гетерозиготные делеции и дупликации (Copy number variation — CNV) могут не детектироваться. В таких случаях рекомендуется проведение анализа гена *PHEX* с использованием мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA — Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) или хромосомного микроматричного анализа (ХМА) экзонного уровня. При подозрении на патогенные варианты в интронных областях оправдано применение полногеномного секвенирования (WGS), которое также позволяет выявлять CNV [11]. При этом у пациентов мужского пола, в связи с гемизиготным состоянием по X-хромосоме, протяженные делеции в гене *PHEX*, как правило, легко идентифицируются при NGS, включая полногеномное секвенирование, не требуя дополнительной валидации методами MLPA или хромосомного микроматричного анализа. К редким причинам X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита относятся постзиготные каузативные варианты в гене *PHEX*, которые могут быть детектированы с помощью таргетного высоко-



производительного секвенирования с большой глубиной покрытия.

С целью демонстрации диагностической значимости полногеномного секвенирования для выявления редких нуклеотидных вариантов и CNV в гене *PHEX* представлены клинические наблюдения двух пробандов из неродственных семей, а также описание их клинических, биохимических и рентгенологических особенностей.

### Клинические наблюдения

Настоящая работа включает описание двух клинических случаев: пробанд С., мальчик 7 лет и пробанд В., мальчик 12 лет, у которых на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных был установлен диагноз X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита.

*Клинико-генеалогический метод* использовался для установления наследственного характера заболевания. Составление родословной включало не менее трех поколений. Клиническая оценка каждого из представленных случаев включала осмотр, сбор жалоб и анамнеза, учитывались параметры физического развития, дебют заболевания, динамика прогрессирования и выраженности патологии опорно-двигательного аппарата, внескелетные проявления заболевания. Оценка физического развития (SDS роста и SDS веса) производилась с использованием антропометрического калькулятора специальной электронной программы (Aukology). Оценивались результаты, полученные при исследовании клинического и биохимического анализов крови (кальций общий, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин, 25(ОН)-витамин D, паратиреоидный гормон), биохимический анализ мочи (кальций, фосфор в разовой порции мочи), мКРФ/СКФ — отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации и СКФ — скорости клубочковой фильтрации. Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, щитовидной железы, а также рентгенографию, проводимую с целью подтверждения диагноза и определения степени тяжести рахитических изменений.

*Молекулярно-генетические методы.* Полногеномное секвенирование выполнено методом парно-концевого чтения 2x150 на платформе MGI DNBSeq-T7. Данные в формате fastq были предоставлены родителями пробанда в лабораторию клинической геномики и биоинформатики НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева для повторного анализа. Для удаления последовательностей адаптеров использовали утилиту cutadapt [12]. Выравнивание прочтений ДНК на референсный геном человека hg38/GRCh38 проводили с использованием алгоритма BWA-MEM v0.7.18; мечение дубликатов — утилитой sambaster v0.1.26; дополнительные манипу-

ляции с bam- и vcf-файлами выполняли с помощью наборов инструментов Picard v3.2.0, SAMtools v1.21 и BCFtools v1.21 [13–16]. Для выявления однонуклеотидных вариантов и коротких делеций/инсерций применяли алгоритм Genome Analysis Toolkit (GATK) HaplotypeCaller v4.6.0 согласно рекомендациям разработчиков [17, 18]. Аннотацию выявленных вариантов проводили с помощью программы VEP (Variant Effect Predictor) [19]. Определение вариации числа копий CNV проводили с использованием приложения Canvas v1.40; анализ структурных перестроек генома проводили с помощью алгоритма поиска дискордантных и гибридных прочтений Manta [20, 21]. Для визуализации результатов использовали браузер IGV (Integrative Genomics Viewer) [22].

### Клинический случай № 1

Пробанд С., мальчик 7 лет, наблюдался в педиатрическом отделении врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева с жалобами на задержку роста, быструю утомляемость при физических нагрузках, варусную деформацию нижних конечностей, преждевременное выпадение зубов. Генеалогический анамнез не отягощен, в семье есть здоровые старшие сестра и брат, родители здоровы.

*Анамнез жизни.* Ребенок от 3 беременности, протекавшей на фоне токсикоза и гестоза. Родился в срок путем кесарева сечения с массой тела 2850 г и длиной 49 см. Оценка по шкале Апгар составила 7/9 баллов. Период новорожденности протекал благоприятно. Раннее развитие соответствовало возрасту. Обращала на себя внимание задержка роста.

*Анамнез заболевания.* Дебют заболевания в 1 год 3 месяца, спустя 2 месяца от момента начала самостоятельной ходьбы, когда родители обратили внимание на постепенно прогрессирующие варусные деформации нижних конечностей. Неоднократно проходил курсы реабилитационных мероприятий, включающие физиолечение и массаж, на фоне которых заболевание продолжало прогрессировать. В возрасте 3 лет педиатром по месту жительства заподозрен рахит, назначены дополнительные методы обследования. В сыворотке крови отмечалось снижение уровня неорганического фосфора до 0,88 ммоль/л при возрастной норме 1,39–2,21 ммоль/л, другие показатели, в том числе активность щелочной фосфатазы, были в пределах референсных значений. По данным биохимического анализа мочи в разовой порции отклонений не выявлено. В 3 года дважды проводилась экстракция премоларов.

В возрасте 4 лет впервые обследовался и получал лечение в Институте Вельтищева. По результатам осмотра и проведенных лабораторно-инструментальных исследований у мальчика С. был установлен гипофосфатемический рахит. Проведен консилиум врачей о назначении заместительной терапии незарегистрированным на территории Рос-

сийской Федерации препаратом дигидрофосфата калия и дигидрата моногидрофосфата натрия из расчета 50 мг/кг/сут. Рекомендовано проведение ДНК диагностики. В межгоспитальный период проведено оперативное лечение — гемиепифизиодез зон роста бедренной и большеберцовой костей с обеих сторон, с последующим удалением блокаторов зон роста через полгода.

**Данные осмотра.** Показатели физического развития пробанда: рост — 113,5 см ( $-2,29$  SD), масса тела 21,5 кг ( $-1,09$  SD), индекс массы тела — 16,7 ( $+0,64$  SD). Осанка нарушена по сколиотическому типу. При осмотре нижних конечностей обращала на себя внимание их варусная деформация, контрактуры коленных суставов. По другим органам и системам патологии выявлено не было.

**Результаты исследований.** В сыворотке крови определялись нормальные уровни паратиреоидного гормона и витамина D, повышение активности щелочной фосфатазы до 500 МЕ/л при норме 104–345 МЕ/л, снижение фосфора до 0,87 ммоль/л при норме 1,33–1,94 ммоль/л. Определен высокий уровень фракционной экскреции фосфатов — 23% при норме менее 15%, низкий уровень фракционной (тубулярной) реабсорбции — 77% при норме 85–95%, ускоренный клиренс фосфора — 0,37 мл/сек при норме 0,01–0,25 мл/сек.

Ультразвуковое исследование почек обнаружило увеличение их объема, нефроптоз справа и повышение подвижности левой почки. По рентгенологическим данным наблюдались умеренное разрежение структуры костей предплечий и кистей, варусная деформация большеберцовых костей с умеренным расширением зон роста (рис. 1а). Индекс рахита (RSS) составил 0.

**Молекулярно-генетическая диагностика.** Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ 5, 6, 8 и 9 экзонов гена *CYP27B1* (OMIM:

609506) и 3, 9, 12, 21, и 22 экзонов гена *PHEX* (OMIM: 300550), патогенных вариантов не обнаружено. Панельное секвенирование 166 генов, ответственных за костную патологию, также не обнаружило патогенных и вероятно патогенных нуклеотидных вариантов. С целью дальнейшего поиска причины заболевания в двух независимых лабораториях было выполнено WGS, однако значимых генетических вариантов, являющихся вероятной причиной заболевания, выявлено не было.

Поскольку диагноз гипофосфатемический рахит не вызывал сомнения, в Лаборатории клинической геномики и биоинформатики института Вельтищева был проведен биоинформатический анализ данных полногеномного секвенирования. В гене *PHEX* (NM\_000444.6; ENST00000379374.5) в интроне 21 из 21 выявлен гемизиготный вариант с.2147+1197A>G, не зарегистрированный в популяционных базах данных человека, ранее описанный в литературе и предсказанный нарушать сплайсинг алгоритмами SpliceAI (DS=0,26), Pangolin (DS=0,49) (рис. 1б) [23]. По совокупности сведений обнаруженный вариант имел неопределенную клиническую значимость. При проведении анализа сегрегации — обследовании матери на предмет носительства — доказано его *de novo* происхождение.

## Клинический случай № 2

Пробанд В., мальчик 12 лет, наблюдался в отделении врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева с жалобами на быструю утомляемость, боли и деформации нижних конечностей, задержку роста, избыток массы тела.

**Генеалогический анамнез.** Брак не родственник. Мать пробанда имеет рахитоподобное заболевание, характеризующееся задержкой роста, варусной деформацией нижних конечностей, гипофосфатемией (рис. 2а).

### Пациент С.

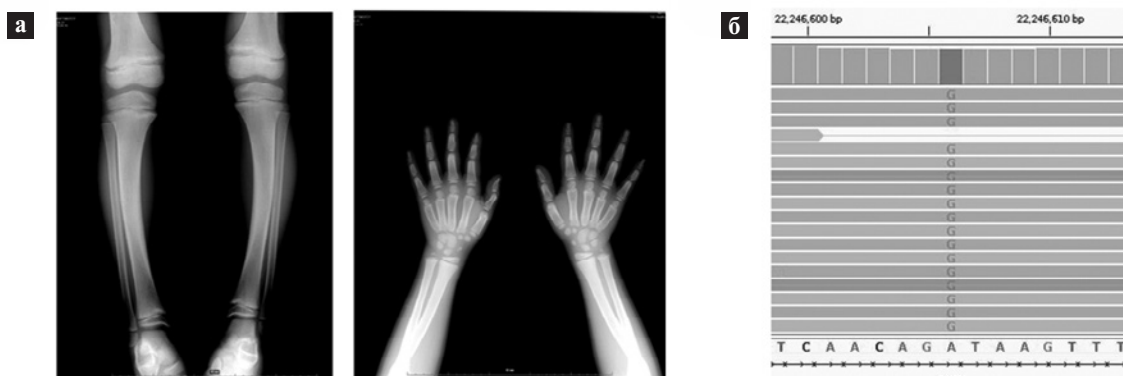


Рис. 1. а — Рентгенологический снимок костей голени и кистей пробанда. б — Однуклеотидная замена, представленная в программе для визуализации геномных данных — IGV

Fig. 1. а — Radiographic image of the proband's shin and hand bones. б — Single nucleotide variant, visualized using the Integrative Genomics Viewer (IGV) software

**Анамнез жизни.** Настоящая беременность вторая, протекала неблагоприятно с угрозой прерывания и на фоне повышения артериального давления у матери во второй половине беременности. Ребенок родился на 38 неделе путем кесарева сечения, с массой тела 3330 г и длиной 50 см. Период новорожденности протекал благоприятно.

**Анамнез заболевания.** В возрасте 1,5 лет родители впервые обратились к врачу-ортопеду с жалобами на искривление нижних конечностей, было заподозрено рахитоподобное заболевание. Назначена терапия препаратами кальция, фосфора и витамина D с положительной динамикой в биохимическом анализе крови. С 6 лет наблюдается в педиатрическом отделении врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева.

**Данные осмотра.** Показатели физического развития пробанда: рост 138 см (-2,24 SD), вес 50 кг (+0,71 SD), индекс массы тела = 26,3 (+2,33 SD). Окружность головы — 56 см (z-score: 1,51). Лицевой фенотип без особенностей. При осмотре отмечалась варусная деформация тазобедренных суставов, варусная деформация нижних конечностей с торсионной деформацией дистальных отделов голени, нарушение осанки по типу сколиоза. Ограничения подвижности в суставах не выявлено. При физикальном обследовании других органов и систем патологии не выявлено.

**Данные исследований.** В биохимическом анализе крови выявлено повышение активности щелочной фосфатазы до 1079 МЕ/л при норме 42–362 МЕ/л, снижение фосфора неорганического до 0,71 ммоль/л при норме 1,33–1,94 ммоль/л, повышение паратиреоидного гормона до 132,7 при норме 16–62 пг/мл. Показатели ионизированного кальция, 25-ОН витамин D в пределах референсных значений.

При ультразвуковом исследовании обнаружено увеличение почек в объеме, утолщение их паренхимы, а также левосторонний нефроптоз. При рентгенографии выявлены изменения формы костей с умеренным расширением метафизов лучевых и локтевых костей, деформацией зон роста в виде чаш, нечеткими, бахромчатыми контурами, варусная деформация большеберцовых костей, расширение и разрежение плотности зон роста (рис. 26). При установлении костного возраста отмечено его отставание от паспортного, дефицит составлял 2 года 10 месяцев. Индекс рахита (RSS) равен 4 баллам на верхней конечности, 3 баллам — на нижней. По результатам лабораторных, инструментальных и клинических данных установлен диагноз X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита.

**Молекулярно-генетическая диагностика.** Проведен поиск частых мутаций в гене *PHEX*, в ходе которого патогенных мутаций не выявлено. Методом массового параллельного секвенирования проведен анализ 166 генов, ответственных за костную патологию — значимых мутаций, ассоциированных с фенотипом,

не выявлено. При анализе полногеномных данных значимых вариантов, ассоциированных с фенотипом, не обнаружено.

Однако диагноз X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита не вызывал сомнения, в связи с чем проведен биоинформатический пересмотр данных, полученных в результате WGS ранее. При биоинформатическом переанализе данных в Лаборатории клинической геномики и биоинформатики Института Вельтищева выявлена гемизиготная делеция chrX:22030553\_22033026del (hg38) в гене *PHEX* (NM\_000444.6; ENST00000379374.5), протяженностью 2474 п.н., перекрывающая 5'-нетранслируемую область и 1–6 кодоны 1 экзона (рис. 2в). Делеция приводит к потере старт-кодона и утрате функции белка. Патогенные варианты в гене *PHEX* приводят к развитию X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита.

## Обсуждение

Ген *PHEX* (Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-Linked) расположен на X-хромосоме (Xp22.2-p22.1) и кодирует мембранно-связанную эндопептидазу, опосредованно регулируемую уровень фосфатов в сыворотке крови. Патогенные варианты в *PHEX* приводят только к X-сцепленному доминантному гипофосфатемическому рахиту (OMIM: 307800), при этом на долю точковых приходится 85%, а на крупные делеции/дупликации — 15% [24]. WGS позволяет выявлять как точковые (включая интронные), так и структурные варианты в связи с равномерностью покрытия, что делает его универсальным диагностическим методом.

В обсуждении отдельно остановимся на вариантах, расположенных в 21 интроне и 22 экзоне, а также протяженных делециях 1 экзона. Вариант с.2147+1197A>G в гене *PHEX*, обнаруженный у нашего пациента С., инициирует скрытый донорный сайт сплайсинга интрона 21, что приводит к образованию 84-п.н. псевдоэкзона между экзонами 21 и 22. Этот псевдоэкзон кодирует 17 аминокислотных остатков (а.о.), завершающихся стоп-кодоном TGA, что вызывает преждевременную терминацию трансляции, которая в норме должна была произойти спустя 33 а.о. В результате образуется укороченный белок, не содержащий два важных цистеиновых остатка (Cys733 и Cys746), которые участвуют в образовании дисульфидных мостиков, стабилизирующих третичную структуру эндопептидазы. Несмотря на появление стоп-кодона, экспрессия мРНК не снижается из-за расположения варианта в пределах 50 п.н. от последнего экзон-экзонного соединения, что исключает механизм нонсенс-опосредованной деградации. Вариант обнаружен у мальчика с семейным анамнезом гипофосфатемии и деформацией нижних конечностей, проявившейся в возрасте 13 месяцев. У него была выявлена повышенная активность щелочной фосфатазы (535 Ед/л) и признаки рахита,

несмотря на год предшествующего лечения фосфатами и кальцитриолом, что привело к переходу на терапию Буросунабом в возрасте 15 лет. Уже через месяц после начала лечения Буросунабом у пациента исчезли боли в костях, увеличилась выносливость, нормализовался уровень фосфора в крови и практически исчезли проявления рахита [23].

Л. Коронен и соавт. описали двух пациентов — женщину 65 лет и ее сына 29 лет [25]. Мать была больна с 1,5 лет, диагноз установлен клинически и не подтвержден молекулярно-генетическими методами. Ее сын наблюдался в клинике с 1,5 месяцев из-за установленного диагноза матери. На момент

осмотра у сына 29 лет был рост 162 см ( $-2,5$  SD), нефрокальциноз с 26 лет, в анамнезе стрессовые переломы бедра и голени. Сыну сначала провели секвенирование панели генов, ассоциированных с гипофосфатемическим рахитом, затем экзонов гена *PHEX*, полноэкзомного и последующего полногеномного секвенирования. По результатам последнего исследования выявлен вариант *PHEX*:c.2147+1197A>G. Проведен транскриптомный анализ, который подтвердил образование псевдоэкзона между 21 и 22 экзоном гена *PHEX* [25].

Для более глубокого понимания связи между фенотипом и вариантами, приводящими к удер-

### Пациент В.

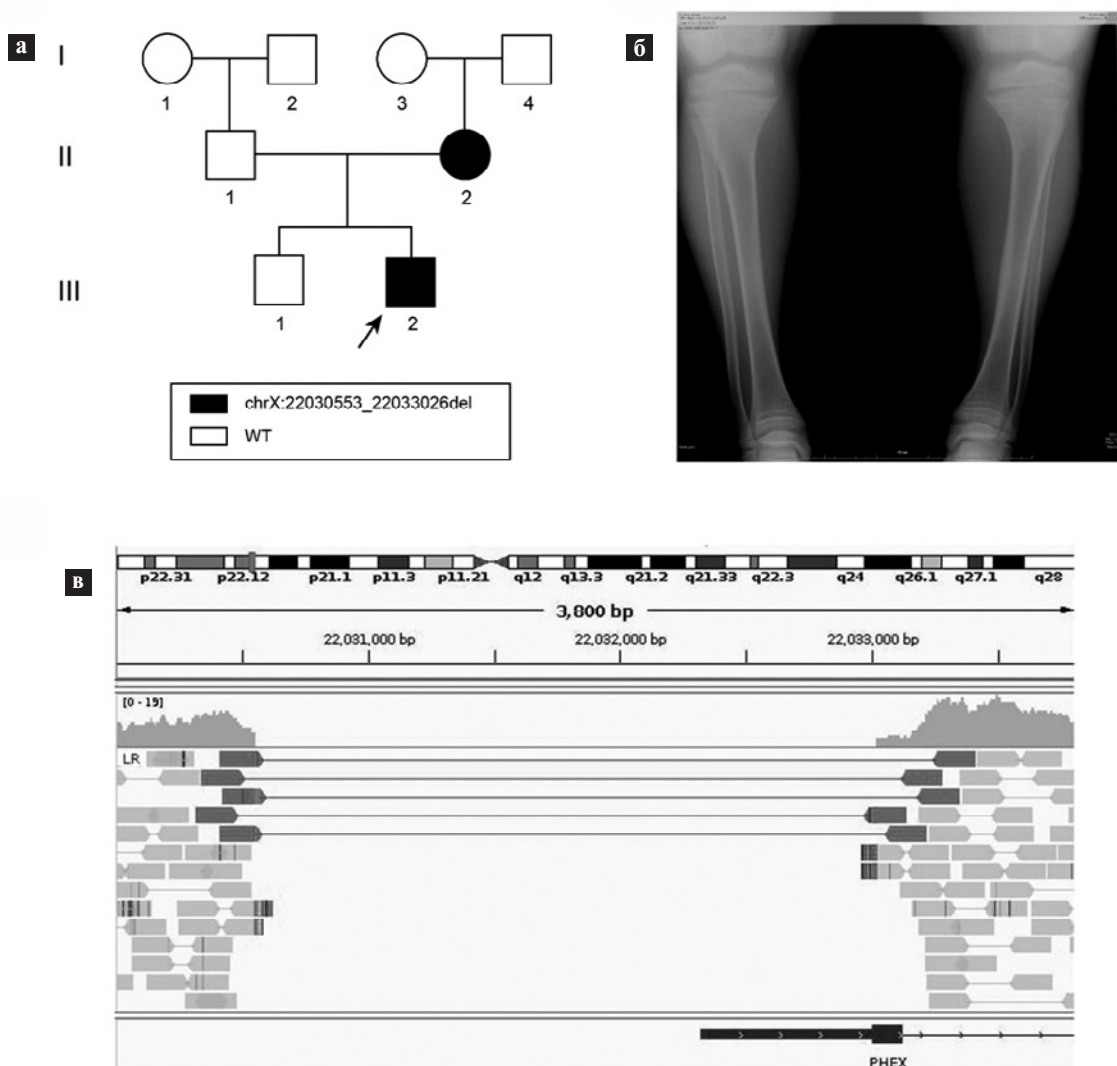


Рис. 2. а — Родословная пробанда. Заболевания у родственников: у матери — рахитоподобное заболевание, у отца — астма, по линии отца у бабушки — астма. б — Рентгенологический снимок костей голени пробанда. в — Делеция, представленная в программе для визуализации геномных данных — IGV

Fig. 2. a — Pedigree of the proband. Familial diseases include rickets-like disorder in the mother, asthma in the father, and asthma in the paternal grandmother. . б — Radiographic image of the proband's lower leg bones. в — Deletion visualized using the Integrative Genomics Viewer (IGV) software



жанию интрона 21 или сдвигу рамки считывания в самом начале экзона 22 гена *PHEX*, мы провели анализ пациентов, описанных в литературе, у которых была доступна информация хотя бы о биохимических показателях крови.

S. Capelli с соавт. описали пятилетнюю пациентку женского пола с X-гипофосфатемическим рахитом, ассоциированным с вариантом с.2150\_2151insTG в экзоне 22 гена *PHEX*, который вызывал сдвиг рамки считывания и преждевременное появление стоп-кодона (р.Asn718Alafs\*23). Вариант был унаследован от матери. Биохимический анализ крови выявил гипофосфатемию (уровень фосфора в сыворотке 0,71 ммоль/л), снижение почечной реабсорбции фосфатов (TRP 79%, при норме 80–90%), а также повы-

шенную активность щелочной фосфатазы (879 Ед/л) и дефицит 25-ОН витамина D (10,3 нг/мл). Уровень паратгормона оставался в пределах нормы (51 пг/мл), что исключало первичный гиперпаратиреоз [26].

Вариант с.2150T>A (IVS21+2T>A) гена *PHEX* был обнаружен у пациентки с дебютом X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита в возрасте 3 лет. Ее уровень фосфора в сыворотке составлял 0,904 ммоль/л, TRP — 79%, а активность щелочной фосфатазы была повышена до 758 Ед/л. При этом паратгормон (45,6 пг/мл) и 25-ОН витамин D (23 нг/мл) не выходили за рамки референсных значений [26].

Пациент мужского пола с мутацией с.2148–2A>G в интроне 21 гена *PHEX* имел низкий рост на момент постановки диагноза (–1,7 SD) [27]. В возрасте

Таблица. Влияние вариантов в гене *PHEX* на клинико-лабораторные показатели и фенотип  
Table. The effect of variants in the *PHEX* gene on clinical and laboratory parameters and phenotype

Вариант	Тип мутации	Фосфор сыворотки крови (ммоль/л)	TRP (%)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)	Дополнительные данные
Нуклеотидные варианты в интроне 21 и экзоне 22					
c.2150_2151insTG (Экзон 22)	Сдвиг рамки считывания	0,71	79	879	Дефицит 25-ОН витамина D (10,3 нг/мл), нормальный уровень паратгормона [26]
c.2150T>A (IVS21+2T>A) (Интрон 21)	Нарушение сплайсинга	0,904	79	758	Нормальный уровень паратгормона и 25-ОН витамина D [26]
c.2148–2A>G (Интрон 21)	Нарушение сплайсинга	Снижен	-	Умеренно повышен	Низкий рост (-1,7 SD), улучшение на терапии [27]
c.2148–1G>T (Интрон 21)	Нарушение сплайсинга	Снижен	-	-	Нормальный рост (-0,6 SD), гиперпаратиреоз, почечная недостаточность [28]
c.2148–10C>A (Интрон 21)	Нарушение сплайсинга	0,614	-	-	Низкий уровень 1,25-(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (65 пмоль/л) [29]
c.2147+1197A>G (Интрон 21)	Активация криптического донорного сайта сплайсинга	0,81	60	414	Дефицит 25-ОН витамина D (13,7 нг/мл) и нормальный уровень паратгормона (38,1 пг/мл) [Пациент С. из нашей статьи]
		0,89	86,9	535	Нормальный уровень 25-ОН витамина D (22 нг/мл), улучшение на терапии [23]
		0,32–1,08	83	57–178	Нормальный уровень 25-ОН витамина D (21,6–43,2 нг/мл), гиперпаратиреоз, низкий рост (-2,5 SD) [25]
		0,39–0,61	65	50–106	Нормальный уровень 25-ОН витамина D (19,6–42,4), низкий рост (-3,0 SD) [25]
Протяженные делеции в гене <i>PHEX</i>					
chrX:22030553_22033026del	Делеция	0,71	77	1079	Нормальный уровень 25-ОН витамина D (18,7 нг/мл) и повышенный уровень паратгормона (132.7 пг/мл) [Пациент В. из нашей статьи]
Делеция 1 экзона	Делеция	2,42	93,76	1012	Нормальный уровень 25-ОН витамина D (43,08 нг/мл) и нормальный уровень паратгормона (32,92 пг/мл) [29]

до 1 года ему было начато лечение, продлившееся 8 лет и 11 месяцев, включающее прием фосфатов (46 мг/кг/день) и активной формы витамина D (1,25-(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 73 нг/кг/день), с положительной динамикой — показатель роста улучшился до +0,4 SD. Несмотря на проводимую терапию, уровень фосфора в сыворотке оставался сниженным, а активность щелочной фосфатазы — умеренно повышенной.

У 23-летнего пациента с ростом 175 см (+0,6 SD) был X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит, сопровождающийся скелетными и зубными аномалиями. Пациент перенес удаление 3,5 паращитовидных желез из-за гиперпаратиреоза и страдал почечной недостаточностью. Несмотря на отсутствие переломов, по данным денситометрии его Z-показатель позвоночника равнялся 1,7 SD. У него была обнаружена гипофосфатемия с уровнем фактора роста фибробластов 23 в сыворотке 2430 пг/мл (значительно выше нормы) и сниженный максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации (TmP/GFR) — 41 ммоль/л. Генетический анализ выявил вариант с.2148–1G>T в гене *PHEX*, при этом случаев заболевания X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита в семье не было [28].

Пациентка с вариантом с.2148–10C>A в гене *PHEX* на момент наблюдения в возрасте 38,9 лет имела низкий уровень фосфора в сыворотке крови (0,614 ммоль/л) [29].

Несмотря на то, что у всех пациентов имели место изменения в С-конце белка *PHEX*, а именно его укорочение и замена аминокислот, каждый случай был уникален, что подчеркивает важность индивидуального подхода в диагностике и лечении X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита (таблица).

По всей видимости, аномальный сплайсинг *PHEX* в конечном итоге приводит к формированию нефункционального белка и развитию заболевания. По данным P.G. Park и соавт., более тяжелым фенотипом обладают больные, у которых обнаруживаются варианты, приводящие к синтезу белка укороченной длины, но другие авторы опровергают эти результаты [30, 31]. При этом среди наших больных более тяжелый фенотип был у пациента В.

Важно, что у пациента С. каузативный вариант мог быть обнаружен при проведении полногеномного секвенирования в первый и во второй раз,

но был отвергнут при интерпретации данных. Возможно, из-за того, что первые данные о возможной каузативности глубоких интронных вариантов в данном гене появились только в 2023 году [23].

В литературе имеются сведения только об одной пациентке с делецией 1 экзона гена *PHEX*. У нее присутствовала гипофосфатемия (0,93 ммоль/л), значительное повышение активности щелочной фосфатазы (1012 Ед/л) и остасты (250 Ед/л) на фоне нормального уровня кальция (2,42 ммоль/л), 25-ОН витамина D (43,08 нг/мл) и паратиреоидного гормона (32,92 пг/мл). Тубулярная реабсорбция фосфатов (93,76%) была аномально высокой [29].

При этом у нашего пациента В. в область делеции попадает не только 1 экзон, но и 5'-нетранслируемая область, что приводит к утрате старт-кодона и полному отсутствию синтеза белка. Данная делеция привела к формированию более тяжелого фенотипа, чем у пациентки из статьи Y. Lin и соавт. [29].

CNV не был выявлен при проведении полногеномного секвенирования, так как делеции подобного размера выявляются стандартными биоинформатическими пайплайнами и требуют дополнительного анализа в геномном браузере IGV.

## Заключение

Таким образом, в отдельных случаях диагностики X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита стандартные методы молекулярно-генетического анализа (секвенирование по Сэнгеру, таргетное NGS) оказываются недостаточно информативными. Применение полногеномного секвенирования в диагностическом алгоритме позволяет повысить точность верификации диагноза и, следовательно, обеспечить более раннее начало патогенетической терапии. Это, в свою очередь, способствует улучшению прогноза заболевания и повышению качества жизни пациентов. Именно повторный биоинформатический анализ данных полногеномного секвенирования в обоих случаях позволил установить точный диагноз и назначить препарат Буросумаб. Исходя из этого, при четкой клинической картине заболевания и при невозможности выявить причину заболевания стандартными методами, требуется уделять особое внимание глубоким интронным вариантам и дополнительному анализу CNV в геномном браузере IGV.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Куликова К.С., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(2): 46–50. [Kulikova K.S., Tiulpakov A.N. Hypophosphatemic rickets: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Ozhirenie i metabolism*. 2018; 15(2): 46–50. (in Russ.)] DOI: 10.14341/omet9672
- Laurent M.R., Harvengt P., Mortier G.R., Böckenhauer D. X-Linked Hypophosphatemia. 2012 Feb 9 [updated 2023 Dec 14]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/#> \ Ссылка активна на 14.07.2025
- Федеральная служба государственной статистики. [Federal State Statistics Service (in Russ)] <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/197667> \ Ссылка активна на 14.07.2025
- Razali N.N., Hwu T.T., Thilakavathy K. Phosphate homeostasis and genetic mutations of familial hypophosphatemic rick-

- ets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28(9–10): 1009–1017. DOI: 10.1515/jpem-2014-0366
5. Thompson D.L., Sabbagh Y., Tenenhouse H.S., Roche P.C., Drezner M.K., Salisbury J.L., et al. Ontogeny of PheX/PHEX protein expression in mouse embryo and subcellular localization in osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(2): 311–320. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.2.311
6. Kamenický P., Briot K., Munns C.F., Linglart A. X-linked hypophosphataemia. *Lancet.* 2024; 404(10455): 887–901. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01305-9
7. Haffner D., Emma F., Eastwood D.M., Duplan M.B., Bacchetta J., Schnabel D., et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(7): 435–455. DOI: 10.1038/s41581-019-0152-5
8. Imel E.A., Glorieux F.H., Whyte M.P., Munns C.F., Ward L.M., Nilsson O., et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10189): 2416–2427. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3
9. Imel E.A. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep.* 2021; 19(3): 271–277. DOI: 10.1007/s11914-021-00669-9
10. Ward L.M., Glorieux F.H., Whyte M.P., Munns C.F., Portale A.A., Högl W., et al. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(8): e3241–e3253. DOI: 10.1210/clinem/dgac296
11. Куликова К.С., Тюльбаков А.Н. Диагностика и ведение X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита: учебно-методическое пособие. М.: Триумф, 2023: 44. [Kulikova K., Tyulpakov A. Diagnosis and management of X-linked dominant hypophosphatemic rickets. Moscow: Triumph, 2023: 44 (in Russ.)]
12. Marcel M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet journal.* 2011; 17(1). DOI: 10.14806/ej.17.1.200
13. Heng L. Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. Source: arXiv. 2013. DOI: 10.48550/arXiv.1303.3997
14. Faust G.G., Hall I.M. SAMBLASTER: fast duplicate marking and structural variant read extraction. *Bioinformatics.* 2014; 30(17): 2503–2505. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu314
15. “Picard Toolkit.” 2019. Broad Institute, GitHub Repository. Broad Institute. <https://broadinstitute.github.io/picard/>. \ Ссылка активна на 14.07.2025
16. Danecek P., Bonfield J.K., Liddle J., Marshall J., Ohan V., Polard M.O., et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *Gigascience.* 2021; 10(2): giab008. DOI: 10.1093/gigascience/giab008
17. Poplin R., Ruano-Rubio V., DePristo M.A., Fennell T.J., Carneiro M.O., Van der Auwera G.A., et al. Scaling accurate genetic variant discovery to tens of thousands of samples. *bioRxiv.* 2017. DOI: 10.1101/201178
18. Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., et al. From FastQ Data to High-Confidence Variant Calls: The Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2013; 43(1110): 11.10.1–11.10.33. DOI: 10.1002/0471250953.bil110s43
19. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thomson A., et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* 2016; 17(1): 122. DOI: 10.1186/s13059-016-0974-4
20. Roller E., Ivakhno S., Lee S., Royce T., Tanner S. Canvas: versatile and scalable detection of copy number variants. *Bioinformatics.* 2016; 32(15): 2375–2377. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw163
21. Chen X., Schulz-Trieglaff O., Shaw R., Barnes B., Schlesinger F., Källberg M., et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics.* 2016; 32(8): 1220–1222. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv710
22. Robinson J.T., Thorvaldsdóttir H., Winckler W., Guttman M., Lander E.S., Getz G., et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol.* 2011; 29(1): 24–26. DOI: 10.1038/nbt.1754
23. Grimbley C., Ludwig K., Wu Z., Caluseriu O., Rosolowsky E., Alexander R.T., et al. X-linked hypophosphatemia caused by a deep intronic variant in PHEX identified by PCR-based RNA analysis of urine-derived cells. *Bone.* 2023; 176: 116839. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116839
24. Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., Chapman M., Evans K., Azevedo L., Whyte M.P., et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet.* 2020; 139(10): 1197–1207. DOI: 10.1007/s00439-020-02199-3
25. Koponen L., Pekkinen M., Legebeke J., Muurinen M., Ruusanen S., Hussain S. A deep intronic PHEX variant associated with X-linked hypophosphatemia in a Finnish family. *JBMR Plus.* 2024; 9(2): ziae169. DOI: 10.1093/jbmrpl/ziae169
26. Capelli S., Donghi V., Maruca K., Vezzoli G., Corbetta S., Brandi M.L., et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone.* 2015; 79: 143–149. DOI: 10.1016/j.bone.2015.05.040
27. Quinlan C., Guegan K., Offiah A., Neill R.O., Hiorns M.P., Ellard S., et al. Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(4): 581–588. DOI: 10.1007/s00467-011-2046-z
28. Beck-Nielsen S.S., Brixen K., Gram J., Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet.* 2012; 57(7): 453–458. DOI: 10.1038/jhg.2012.56
29. Lin Y., Xu J., Li X., Sheng H., Su L., Wu M., et al. Novel variants and uncommon cases among southern Chinese children with X-linked hypophosphatemia. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43(11): 1577–1590. DOI: 10.1007/s40618-020-01240-6
30. Park P.G., Lim S.H., Lee H., Ahn Y.H., Cheong H.I., Kang H.G. Genotype and Phenotype Analysis in X-Linked Hypophosphatemia. *Front Pediatr.* 2021; 9: 699767. DOI: 10.3389/fped.2021.699767
31. Rodríguez-Rubio E., Gil-Peña H., Chocron S., Madariaga L., de la Cerda-Ojeda F., Fernández-Fernández M., et al. Phenotypic characterization of X-linked hypophosphatemia in pediatric Spanish population. [published correction appears in *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 104. DOI: 10.1186/s13023-021-01729-0

Поступила: 11.08.25

Received on: 2025.08.11

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность фонду «Геном жизни» за проведение бесплатного секвенирования полного генома.

**Конфликт интересов:**

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

**Acknowledgements:** The authors thank the Evogen laboratory and the Charity Fund for medical and social genetic aid projects “Life Genome” for the opportunity to conduct whole-genome sequencing.

**Conflict of interest:**

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

## Повышение трансаминаз в ранней диагностике болезни Дюшенна

Х.Ю. Борзиева<sup>1,2</sup>, Е.Н. Абрамова<sup>1</sup>, А.А. Самков<sup>1</sup>, Т.К. Маркина<sup>1</sup>, Л.Б. Кистенева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ», 125310, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Российская Федерация

## Elevated transaminases in the early diagnosis of Duchenne disease

H.Y. Borzиеva<sup>1,2</sup>, E.N. Abramova<sup>1</sup>, A.A. Samkov<sup>1</sup>, T.K. Markina<sup>1</sup>, L.B. Kisteneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Infectious Disease Clinical Hospital No.1, 125310, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, 123098, Moscow, Russian Federation

В статье описаны этапы диагностического поиска одной из наиболее тяжелых форм наследственных мышечных дистрофий, генетического нервно-мышечного заболевания — мышечной дистрофии Дюшенна. Синдром цитолиза, имеющий внепеченочное происхождение, и повышение креатинфосфокиназы в биохимическом анализе крови могут быть первым шагом в диагностике заболевания еще на доклиническом или раннем клиническом этапе. Представленный случай продемонстрировал отсутствие настороженности у врачей первичного звена в отношении данной патологии. Выявление неврологических симптомов, проведение полного медицинского осмотра и оценка уровня креатинфосфокиназы у пациентов с изолированной гипертрансаминаземией позволят избежать дорогостоящих и длительных исследований на предмет заболеваний печени и приведут к своевременной диагностике скрытых нервно-мышечных заболеваний.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшенна, гипертрансаминаземия, повышение креатининфосфокиназы

**Для цитирования:** Борзиева Х.Ю., Абрамова Е.Н., Самков А.А., Маркина Т.К., Кистенева Л.Б. Повышение трансаминаз в ранней диагностике болезни Дюшенна. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 104–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-104-108

The article outlines the diagnostic approach for one of the most severe forms of hereditary muscular dystrophies, a genetic neuromuscular disorder — Duchenne muscular dystrophy. Cytolysis syndrome of extrahepatic origin and elevated creatine phosphokinase levels in biochemical blood tests may serve as initial diagnostic markers at preclinical or early clinical stages.

The presented case highlights a lack of clinical vigilance among primary care physicians regarding this condition. Detection of neurological symptoms, comprehensive physical examination, and assessment of creatine phosphokinase levels in patients with isolated hypertransaminasemia can prevent costly and prolonged investigations for liver diseases and facilitate timely diagnosis of underlying neuromuscular disorders.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, hypertransaminasemia, increased creatinine phosphokinase

**For citation:** Borzиеva H.Y., Abramova E.N., Samkov A.A., Markina T.K., Kisteneva L.B. Elevated transaminases in the early diagnosis of Duchenne disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 104–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-104-108

**М**ышечная дистрофия Дюшенна — генетическое нервно-мышечное заболевание, относящееся к наиболее тяжелым формам наследственных мышечных дистрофий. Нервно-мышечные заболевания, вызванные мутациями в гене дистрофина, объединяют в группу дистрофинопатий, к которым, помимо мышечной дистрофии Дюшенна, также

относятся мышечная дистрофия Беккера и промежуточные формы миодистрофий.

Мышечная дистрофия Дюшенна вызвана мутацией гена дистрофина, одного из самых крупных генов человека (79 белок-кодирующих экзонов и приблизительно 2,5 млн пар нуклеотидов), расположенного на хромосоме X в участке Xp21. Делеции и дупликации одного или нескольких экзонов возникают в 70–80% случаев, а точковые мутации реже, в 20–30% [1]. Делеции чаще всего локализуются между экзонами 45 и 55, а дупликации — между экзонами 2 и 10. Именно тип и расположение мутации определяют клиническую картину, течение и прогноз заболевания, а также алгоритм необходимой терапии для конкретного пациента [1, 2].

В большинстве случаев мутация передается по механизму X-сцепленного рецессивного наследования и проявляется только в гомо- или гемизиготном состоянии. Это обуславливает гораздо более высокую распространенность мышечной дистрофии Дюшенна у мальчиков — в 1 из 3500–5000 случаев. У девочек частота заболевания составляет только 1:50 000 000. Мутациями *de novo* вызваны около 30%

© Коллектив авторов, 2025

**Адрес для корреспонденции:** Борзиева Хава Юнусовна — врач Инфекционной клинической больницы № 1, аспирант Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи;  
ORCID: 0009-0008-0813-1634.

Абрамова Елена Николаевна — зав. отделением Инфекционной клинической больницы № 1; ORCID: 0009-0008-6138-1739.

Самков Алексей Александрович — к.м.н., зам главного врача Инфекционной клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-0365-3096

Маркина Татьяна Константиновна — врач Инфекционной клинической больницы № 1; ORCID: 0009-0008-4534-8883.

125310, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.63/2

Кистенева Лидия Борисовна — д.м.н., зав. лабораторией хронических вирусных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи;  
ORCID: 0000-0001-7336-409X.

123098, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63/2



случаев, в то время как 70% — унаследованы от гетерозиготных матерей-носительниц [2]. Общая распространенность составляет 5,3 (95% ДИ: 5,1–5,5) случая на 100 000 мужчин; распространенность при рождении — 21,4 (95% ДИ: 20,4–22,5) случая на 100 000 живорожденных мальчиков соответственно [2].

Белок дистрофин обеспечивает взаимодействие между цитоскелетом, клеточной мембраной и внеклеточным матриксом. Он экспрессируется и расположен на плазматической мембране клеток поперечно-полосатой и сердечной мускулатуры. В значительно меньшей степени дистрофин содержится в клетках головного мозга и сетчатке глаза, именно это и объясняет некоторые проявления заболевания со стороны центральной нервной системы. Белок является важным компонентом дистрофин-гликопротеинового комплекса в составе структурной единицы мышцы. Отсутствие дистрофин-гликопротеинового комплекса приводит к повышению проницаемости мембран миофибрилл, окислительному повреждению и некрозу клеток. По мере прогрессирования патологии у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна снижается регенеративный потенциал миофибрилл, а мышечная ткань постепенно заменяется эндомизимальной соединительной и жировой тканью с инфильтрацией моноклеарными клетками. Все вышеперечисленное сопровождается прогрессирующей дегенерацией и повреждением мышц.

Активность ферментов аспартат- и Аланинаминотрансфераз при мышечной дистрофии Дюшенна может быть повышена в десятки раз и имеет мышечное, а не печеночное происхождение [3]. На ранних стадиях развития мышечной дистрофии Дюшенна повышение трансаминал, связанное с распадом мышц, может быть единственным проявлением заболевания, когда еще нет основных клинических симптомов [3]. Помимо повышения уровня аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы, повышение уровня креатинфосфокиназы — специфического фермента мышечной ткани, также указывает на повреждение мышц или мышечные заболевания. Анализ уровня креатинкиназы у пациента с повышенным уровнем трансаминаз может помочь избежать ненужных, инвазивных и дорогостоящих диагностических лабораторных исследований и процедур для определения этиологии заболевания печени. Экономическое бремя мышечной дистрофии Дюшенна на системы здравоохранения очень велико из-за необходимости оказания многопрофильной помощи и значительно возрастает по мере прогрессирования заболевания [2–5].

В 2023 году группой исследователей под руководством А. Kansu было проведено исследование, целью которого являлось определение частоты мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера среди 589 детей мужского пола с изолированной гипертрансаминаземией [4]. Уровень креатинфосфокиназы превышал

верхнюю границу нормы у 42,6% пациентов. Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера была диагностирована у 47% пациентов мужского рода с изолированной гипертрансаминаземией. Средние значения аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и креатинфосфокиназы в этой группе обследуемых были статистически значимо выше, а неврологические симптомы и другие недооцененные признаки чаще встречались у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера, чем у пациентов без мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера ( $p < 0,001$ ).

С целью демонстрации алгоритма клинического поиска от первых проявлений заболевания до постановки окончательного диагноза приводим клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Мальчик Г. в возрасте 3 лет 8 месяцев поступил в Инфекционную клиническую больницу № 1 в связи с жалобами на повышенную утомляемость, общую слабость, снижение аппетита в течение последнего месяца.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности (1-я беременность завершилась гибелью плода на доношенном сроке, 2-я беременность — рождением здоровой девочки). Во 2 триместре женщина перенесла острую респираторную вирусную инфекцию в легкой форме без лихорадки. Роды срочные, физиологические. Масса тела при рождении 3670 г, рост — 54 см, отмечалось однократное обвитие шеи пуповиной. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Новорожденный был выписан из роддома на третьи сутки жизни с массой 3450 г. В роддоме проведена вакцинация БЦЖ и против гепатита В1. Со слов матери наследственных патологий в семье не отмечалось.

В возрасте 8 дней ребенок был госпитализирован в стационар с диагнозом «Неонатальная желтуха, дакриоцистит», и после курса симптоматической и фототерапии был выписан с выздоровлением. Раннее развитие без особенностей. Вакцинирован по индивидуальному графику.

До 3 лет 7 месяцев родители не замечали каких-либо отклонений в развитии, жалоб не было. В возрасте 3 лет 8 месяцев ребенок обследован в поликлинике по месту жительства в связи с появлением повышенной утомляемости. По данным обследования было обнаружено повышение трансаминаз: аланинаминотрансфераза — до 697 ед/л (при норме  $< 33$  ед/л), аспартатаминотрансфераза — до 363 ед/л (при норме  $< 36$  ед/л); показатели клинического анализа крови, уровни общего билирубина (6,9 мкмоль/л) и глюкозы (4,8 ммоль/л) были в пределах возрастной нормы.

Ребенок был направлен на консультацию врача-инфекциониста в консультативно-поликлиническое

отделение инфекционной больницы, и с предварительным диагнозом «Гепатит неуточненный, безжелтушная форма, среднетяжелое течение» был госпитализирован для уточнения диагноза. Согласно данным эпидемиологического анамнеза, контактов ребенка с инфекционными больными не отмечалось, поездок за пределы города за последний год не было.

Состояние мальчика при поступлении средней степени тяжести. Ребенок в ясном сознании, с нормальной температурой тела. Осмотр кожных покровов, слизистых и пальпация периферических лимфатических узлов, а также аускультация легких и сердца не выявили патологических изменений. При пальпации живота определялись нормальные размеры печени и селезенки. Со слов родителей дизурических явлений, нарушения дефекации ранее не отмечалось.

Степень развития мускулатуры оценена как «хорошая», мышечный тонус в норме. Визуально отмечалась умеренная гипертрофия икроножных мышц. Во время осмотра обращало на себя внимание, что ребенок больше любит сидеть, не любит бегать, при попытке встать — помогает себе (взбирается) руками (прием Говерса).

По данным лабораторно-инструментального обследования при поступлении показатели клинического анализа крови были в пределах возрастной нормы; в биохимическом анализе крови сохранялось повышение аланинаминотрансферазы до 593 ед/л, аспартатаминотрансфераза до 326 ед/л, выявлены увеличение активности лактатдегидрогеназы до 3459 МЕ/л (при возрастной норме до 300 МЕ/л), общей креатинфосфокиназы — до 13712 МЕ/л (при возрастной норме до 149 МЕ/л), остальные показатели, включая общий билирубин (5,2 мкмоль/л), общий белок (63,4 г/л), гамма-глутамилтрансферазу (7 МЕ/л), щелочную фосфатазу (119 МЕ/л) и общий холестерин (3,9 ммоль/л), соответствовали нормальным возрастным значениям. С целью исключения вирусной природы повышения трансаминаз исследована кровь пациента на наличие антител к вирусам гепатита А, В, С, Е. Получены отрицательные результаты. Антитела и антиген HIV не обнаружены. Исследование крови на ДНК герпесвирусов (цитомегаловируса, Эпштейна — Барр вируса, Herpes simplex 1,2,6 типа) показали отрицательный результат. Серологическое исследование крови методом иммуноферментного анализа выявило только маркер латентной формы цитомегаловирусной инфекции IgG (59,6 КП) при отсутствии специфических антител класса М (0,39 КП). Патологических изменений в общем анализе мочи не выявлено. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 105 уд/мин, нормальное положение ЭОС, особенностей процесса реполяризации отмечено не было. При ультразвуковом исследовании гепатобилиарной зоны патологии не было выявлено.

Таким образом, в результате проведенного обследования острая инфекционная патология, в том числе вирусные гепатиты А, В, С, Е и герпесвирусная инфекция (Эпштейна-Барр вирусная и цитомегаловирусная инфекции), как потенциальная этиологическая причина повышения печеночных ферментов у ребенка были исключены. Однако, сочетание изолированной гипертрансаминаземии (синдром цитолиза) без признаков холестаза и гипербилирубинемии со значительным повышением креатинкиназы и лактатдегидрогеназы позволили впервые заподозрить миогенное происхождение повышения трансаминаз. Ребенок был консультирован неврологом, данных за острую неврологическую патологию не выявлено, заподозрена мышечная дистрофия Дюшенна.

Для верификации данного диагноза проведено генетическое исследование в медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова. Методом MLPA (мультиплексная лигазная цепная реакция) проведен поиск делеций/дупликаций экзонов 1–79 гена *DMD* (NM\_004006.2), варианты в котором приводят к миодистрофии Дюшенна/Беккера. Обнаружена делеция экзонов 46–50 гена *DMD* (NM\_004006.2: c.(6614+1\_6615–1)\_(7309+1\_7310–1) del) в гомозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания, что характерно для клинической формы миодистрофии Дюшенна.

Таким образом, на основании жалоб ребенка на слабость общую и слабость в ногах, данных объективного осмотра в виде псевдогипертрофии икроножных мышц, специфических проявлений, включая прием Говерса, устойчивых изменений в биохимическом анализе крови, а также данных генетического исследования, была диагностирована у ребенка мышечная дистрофия Дюшенна. Для дальнейшего обследования, наблюдения и лечения ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан из инфекционного стационара под наблюдение невролога и генетика по месту жительства.

## Обсуждение

Большинство случаев повышения трансаминаз в сыворотке крови может указывать на острые или хронические заболевания печени или быть результатом медикаментозного лечения [6–8]. Для уточнения этиологической природы повышения трансаминаз как правило назначаются дополнительные методы исследования: расширенный биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, собираются дополнительные данные анамнеза, позволяющие исключить токсическую природу поражения печеночной ткани, рекомендуется консультация врача-инфекциониста. Однако несмотря на то, что большинство случаев объясняется вышеуказанными причинами, у пациентов с заболеваниями

мышц также регистрируются случаи бессимптомной гипертрансаминаземии [2, 9–11].

Различить трансаминазы печеночного и мышечного происхождения при мышечной дистрофии Дюшенна и Беккера сложно [12]. Стандартный диагностический алгоритм у детей с гипертрансаминаземией первоначально включает комплекс лабораторных исследований и, при необходимости, инвазивные процедуры (включая биопсию печени) для исключения хронической печеночной патологии. И лишь затем рассматривается потенциальный диагноз «заболевание мышц», например, мышечная дистрофия Дюшенна или Беккера [12].

Представленный нами клинический случай подтверждает, что пациентов с изолированной/бессимптомной гипертрансаминаземией целесообразно более тщательно обследовать на предмет возможного нервно-мышечного заболевания. Педиатрам и детским гастроэнтерологам, к которым направляют детей с изолированным повышенным уровнем трансаминаз с целью исключения бессимптомного заболевания печени, следует проводить подробный сбор анамнеза, в том числе неврологических симптомов. Проведение базового неврологического осмотра и рутинное определение уровня креатинкиназы помогают в диагностике конкретных мышечных заболеваний, способствуют более раннему началу лечения и предотвращают длительные задержки в диагностике. Анализ на креатинкиназу всегда должен быть включен в первый этап лабораторного исследования при изолированной гипертрансаминаземии, даже до появления каких-либо симптомов мышечного заболевания [13].

## Заключение

Описанная выше история заболевания ребенка продемонстрировала отсутствие настороженности у врачей первичного звена в отношении данной редкой патологии. У пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна активность ферментов аспартат- и аланинаминотрансфераз, имеющих внепеченочное происхождение, может быть повышена в десятки раз: происходит распад миоцитов (рабдомиолиз) и высвобождение в кровь креатинкиназы и других продуктов цитолиза и, как следствие — значительное повышение уровня креатинкиназы крови. Таким образом, синдром цитолиза и повышение креатинкиназы в биохимическом анализе крови может быть первым шагом в диагностике заболевания.

Процесс верификации диагноза при мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера часто бывает длительным и сложным и не начинается до тех пор, пока не проявится специфический симптомокомплекс. Выявление неврологических симптомов, проведение полного медицинского осмотра и анализ уровня креатинкиназы у пациентов с изолированной гипертрансаминаземией позволят избежать дорогостоящих и длительных исследований на предмет заболеваний печени и приведут к своевременной диагностике скрытых нервно-мышечных заболеваний. Диагностика мышечной дистрофии Дюшенна на досимптомной стадии позволит начать лечение до клинического прогрессирования поражения мышц и даст возможность для генетического консультирования.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Keckarević M., Savić D., Culjković B., Zamurović N., Major T., Keckarević D., et al.* Duchenne's and Becker's muscular dystrophy: analysis of phenotype-genotype correlation in 28 patients. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130(5–6): 154–158. DOI: 10.2298/sarh0206154k
2. *Crisafulli S., Sultana J., Fontana A., Salvo F., Messina S., Trifirò G.* Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1): 141. DOI: 10.1186/s13023-020-01430-8
3. *Veropalumbo C., Del Giudice E., Esposito G., Maddaluno S., Ruggiero L., Vajro P.* Aminotransferases and muscular diseases: a disregarded lesson. Case reports and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48(10): 886–890. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01730.x
4. *Kansu A., Kuloglu Z., Tümgör G., Taşkın D.G., Dalgıç B., Çaltepe G., et al;* VICTORIA Study Group. The frequency of Duchenne muscular dystrophy/Becker muscular dystrophy and Pompe disease in children with isolated transaminase elevation: results from the observational VICTORIA study. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1272177. DOI: 10.3389/fped.2023.1272177
5. *Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N., Westwood M., de Kock S., Butt T., et al.* The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 79. DOI: 10.1186/s13023-017-0631-3.
6. *Giboney P.T.* Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician.* 2005; 71(6): 1105–1110
7. *Limdi J.K., Hyde G.M.* Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J.* 2003; 79(932): 307–312. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133715
8. *Oh R.C., Hustead T.R., Ali S.M., Pantsari M.W.* Mildly elevated liver transaminase levels: causes and evaluation. *Am Fam Physician.* 2017; 96(11): 709–715. PMID: 29431403
9. *Vajro P., Del Giudice E., Veropalumbo C.* Muscular dystrophy revealed by incidentally discovered elevated aminotransferase levels. *J Pediatr.* 2010; 156(4): 689. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.047
10. *Aasen T., Achdjan H., Usta Y., Nanda R.* Dysferlin-deficient muscular dystrophy identified through laboratory testing for elevated aminotransferases. *ACG Case Rep J.* 2016; 3(2): 127–129. DOI: 10.14309/crj.2016.22
11. *Wright M.A., Yang M.L., Parsons J.A., Westfall J.M., Yee A.S.* Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med.* 2012; 25(4): 536–540. DOI: 10.3122/jabfm.2012.04.110183

12. McMillan H.J., Gregas M., Darras B.T., Kang P.B. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2011; 127(1): 132–136. DOI: 10.1542/peds.2010-0929
13. Rohlenová M., Machová K., Baranová J., Mokrá L., Mensová L., Mazanec R., et al. Serum Creatine Kinase and Transaminase Levels in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies Muscle Nerve. 2025; 72(2): 240–249. DOI: 10.1002/mus.28431

Поступила: 07.08.25

Received on: 2025.08.07

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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



# Клинико-лабораторные особенности течения кори у детей

Б.М. Долгатова<sup>1</sup>, О.Н. Солодовникова<sup>1,2,3</sup>, Ю.Н. Хлытовка<sup>1</sup>, И.В. Зябкин<sup>1,3,4</sup>, Д.Н. Проценко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», 108814, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, 117513, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России», 115409, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Российская Федерация

## Clinical and laboratory features of the course of measles in children

B.M. Dolgatova<sup>1</sup>, O.N. Solodovnikova<sup>1,2,3</sup>, Yu.N. Khlypovka<sup>1</sup>, I.V. Zhabkin<sup>1,3,4</sup>, D.N. Protsenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», 108814, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 117513, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, 115409, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

**Цель работы:** оценить частоту повышения показателей печеночных ферментов на фоне течения кори у детей.

**Материалы и методы.** Нами были проведены анализ и статистическая обработка 523 историй болезни детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, госпитализированных с диагнозом «Корь» в детское инфекционное боксированное отделение Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» за период с января 2023 по март 2024 года. При поступлении в детское инфекционное боксированное отделение с диагнозом «Корь» 521 ребенку проводился биохимический анализ крови. **Результаты.** Повышение трансаминаз до 5 норм и более наблюдалось у 35 детей, что составило 6,7% от общего числа детей. Наибольшее число детей с повышением печеночных ферментов до 5 и более норм отмечалось у детей в возрасте от 12 до 17 лет — 21 ребенок, что составило 60%, но клинически не проявлялось и на течение, а также длительность заболевания не влияло. **Заключение.** В рамках сохраняющейся эпидемической нестабильности по заболеваемости корью дальнейший мониторинг клинико-лабораторных данных позволит выработать оптимальные клинико-диагностические алгоритмы по ведению пациентов, перенесших корь.

**Ключевые слова:** дети, корь, трансаминазы, гепатит

**Для цитирования:** Долгатова Б.М., Солодовникова О.Н., Хлытовка Ю.Н., Зябкин И.В., Проценко Д.Н., Клинико-лабораторные особенности течения кори у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70(6): 109–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2025–70–6–109–115

**Purpose of the study.** The analysis of the frequency of elevated liver enzymes in children with measles during the course of the disease. **Materials and methods.** We conducted an analysis and statistical processing of 523 medical histories of children aged from 2 months to 17 years, hospitalized with a diagnosis of «Measles» in the children's infectious disease ward of MMCC «Kommunarka», for the period from January 2023 to March 2024. **Results.** Upon admission to the children's infectious disease ward with a diagnosis of «Measles» biochemical blood analysis was performed on 521 children. We found that an increase in transaminases up to 5 times or more above normal was observed in 35 children, accounting for 6.7% of the total number of children. The highest number of children with elevated liver enzymes up to 5 or more times normal was among those aged 12 to 17 years — 21 children, which is 60%. However, this elevation was asymptomatic and did not affect the course or duration of the illness. **Conclusion.** Given the ongoing epidemic instability in the measles incidence, further monitoring of clinical and laboratory data will allow for the development of optimal clinical and diagnostic algorithms for managing patients with measles.

**Key words:** children, measles, transaminases, hepatitis

**For citation:** Dolgatova B.M., Solodovnikova O.N., Khlypovka Yu.N., Zhabkin I.V. Protsenko D.N., Clinical and laboratory features of the course of measles in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70(6): 109–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025–70–6–109–115

© Коллектив авторов, 2025

**Адрес для корреспонденции:** Долгатова Бэла Мурсаловна — врач-инфекционист Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»;

ORCID: 0009-0008-1339-3807 E-mail: bela2905@gmail.com

Хлытовка Юлия Николаевна — к.м.н., зав. детским инфекционным боксированным отделением Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»; ORCID: 0000-0003-4821-676X

Солодовникова Ольга Николаевна — к.м.н., зам. гл. врача по детству Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»; доцент кафедры поликлинической и социальной педиатрии ИНОПР Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; с.н.с. Федерального научно-клинического центра детей и подростков детей и подростков ФМБА России; ORCID: 0000-0002-2792-4903

Проценко Денис Николаевич — д.м.н., директор Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»; доцент, гл. внештатный специалист по анестезиологии — реаниматологии Департамента здравоохранения города Москвы, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИНОПР Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; ORCID: 0000-0002-5166-3280 108814, Москва, п. Сосенское п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8, ТиНАО

Зябкин Илья Владимирович — д.м.н., директор Федерального научно-клинического центра детей и подростков ФМБА России; гл. внештатный специалист по организации педиатрической помощи ФМБА России, проф кафедры детской оториноларингологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; ORCID: 0000-0002-9717-5872.

115409, г. Москва, ул. Москворечье, д. 20

В настоящее время отмечается подъем заболеваемости корью во всем Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). За период с января по декабрь 2023 года выявлено 58 114, случаев кори, из них 12 723 случая зарегистрировано на территории Российской Федерации [1, 2]. В 2023 году Российская Федерация находилась на третьем месте по заболеваемости корью в Европейском регионе ВОЗ (рис. 1).

На территории города Москвы также отмечается очередной циклический подъем заболеваемости. За 2023 год было зарегистрировано 1753 случая кори. Из них 890 случаев (50,8%) представлено корью у детей, 863 случаев (49,2%) представлено взрослыми пациентами (старше 18 лет). По официальным данным Роспотребнадзора на территории Москвы в 2022 году зарегистрировано всего 5 случаев кори у детей и 4 случая у взрослых. Таким образом, абсолютный прирост заболеваемости по сравнению с 2022 годом среди детей составил 885 случаев (17 700%), по взрослым — 859 случаев (21 475%) [3].

По данным исследований, проведенных в последние годы, в большинстве случаев (по разным данным от 65% до 94,4%) корь протекает в типичной среднетяжелой форме, которая характеризуется циклической сменой периодов: инкубационного, катарального, высыпания, пигментации [4–9]. Патогномоничные симптомы кори выявлялись практически у всех больных: этапность высыпания — в 100% случаев, этапность пигментации — в 100% случаев, пятна Бельского-Филатова-Коплика — от 67,7% до 97% случаев [5, 9]. Катаральный период характеризовался острым началом, выраженной интоксикацией, лихорадкой, ринитом, конъюнктивитом, склеритом, слезотечением со светобоязнью, кашлем, гиперемией слизистой ротоглотки [4, 5, 8]. В среднем, у каждого

третьего больного ребенка корь протекала с осложнениями, преимущественно со стороны верхних и нижних дыхательных путей в виде ларингитов (14% случаев), бронхитов (27%), пневмонии (37%) [4, 5, 9].

Существует мнение, что поражение печени при кори необходимо расценивать не как осложнение, а как течение заболевания [10–12]. По данным зарубежных авторов, гепатит при кори развивается у 41–89% больных [11, 12]. В российской литературе имеются данные о повышении трансаминаз у взрослых, что расценивалось как проявление интоксикационного синдрома на фоне течения самой инфекции, но системных исследований об изменениях уровня трансаминаз у детей в доступной литературе найти не удалось [8, 10]. Мы считаем, что механизм поражения печени при кори у детей требует дополнительного изучения, так как это играет значимую роль в оптимизации комплекса лечебно-диагностических мероприятий у пациентов детского возраста. Дальнейший мониторинг клинико-лабораторных данных позволит выработать оптимальные клинико-диагностические алгоритмы по ведению пациентов, перенесших корь.

**Цель работы:** проанализировать частоту повышения показателей печеночных ферментов на фоне течения кори у детей.

#### Характеристика детей и методы исследования

Нами были проведены анализ и статистическая обработка 523 историй болезни детей, госпитализированных с диагнозом «Корь» в детское инфекционное боксированное отделение Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» за период с января 2023 по март 2024 года. Диагноз «Корь» устанавливался на основании данных эпиде-

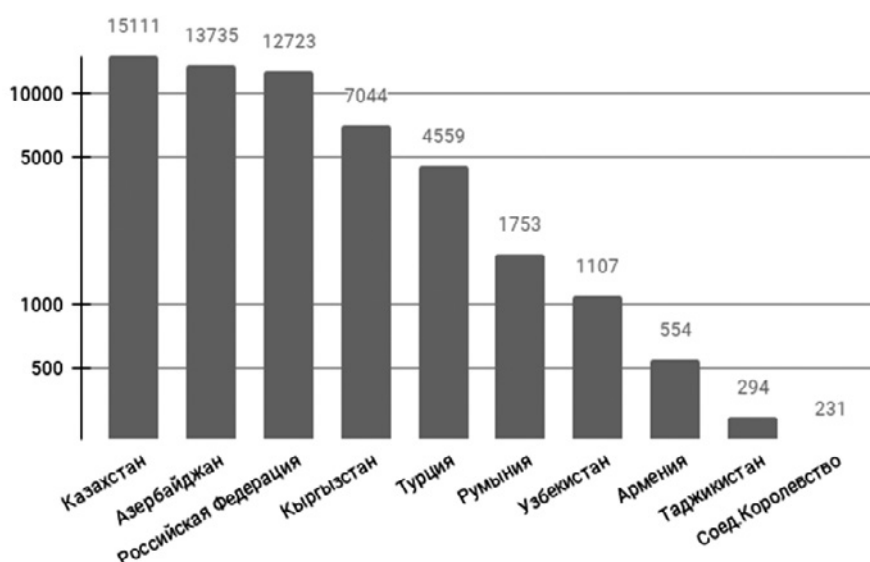


Рис. 1. Случаи кори в Европейском регионе по данным Всемирной организации здравоохранения, 2023 г.

Fig. 1. Measles cases in the European Region according to the World Health Organization, 2023

миологического анамнеза, типичной клинической картины с обязательным лабораторным подтверждением на 4–5-й день появления сыпи с определением антител класса IgM к вирусу кори методом иммуноферментного анализа в Центре Гигиены и Эпидемиологии по г. Москве (тест-системы «IgM-корь» производства «Вектор-Бест», Россия). Молекулярно-генетические исследования проводились в Национальном научно-методическом центре по надзору за корью и краснухой на базе ФГБУ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, материалом для исследования были носоглоточные смывы, собранные с 1-го по 3-й день высыпаний. Всем больным проводилось лабораторное обследование, в том числе биохимический анализ крови, и рентгенография органов грудной клетки по показаниям.

## Результаты и обсуждение

За указанный период в детском инфекционном боксированном отделении с диагнозом «Корь» было пролечено 523 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 17 лет; мальчиков было 280 (53,5%) и девочек — 243 (46,5%). Из них в возрасте до 1 года — 75 детей (14,4%), от 1 до 3 лет — 165 детей (31,5%), от 4 до 7 лет — 102 ребенка (19,5%), от 8 до 11 лет — 80 детей (15,3%), от 12 до 17 лет — 101 ребенок (19,3%). Наибольшее число детей, получивших стационарное лечение, приходится на детей в возрасте от 1 года до 3-х лет (рис. 2). Также в возрастной группе от 1 года до 3-х лет отмечается наибольшая разница в распределении по полу: мальчиков было на 16,4% больше, чем девочек. В остальных возрастных группах распределение детей по полу было относительно равное.

Пациенты поступали на стационарное лечение в среднем на  $4,7 \pm 1,8$  сутки заболевания. Средняя

длительность стационарного лечения детей с типичным неосложненным течением кори средней степени тяжести (450 детей, 86%) составила  $4,2 \pm 1,5$  койко-дня. Осложненное течение кори наблюдалось у 73 детей (14%), средняя длительность стационарного лечения у детей с осложненным течением кори составила  $6 \pm 2,3$  койко-дней.

Среди осложнений наблюдались: отит — 27 детей (36%, средний койко-день стационарного лечения  $5,5 \pm 1,5$ ), вирусная пневмония — 16 детей (21,3 %, средний койко-день —  $7,9 \pm 3,0$ ), вторичная бактериальная инфекция — 27 детей (36%, средний койко-день —  $5 \pm 1,9$ ), инфекции мочевыводящих путей — 3 ребенка (4%, средний койко-день —  $4,3 \pm 2,5$ ). Отит и вторичное бактериальное инфицирование являются наиболее частыми осложнениями при кори у детей (рис. 3).

Во время стационарного лечения в рамках стандартного диагностического протокола 521 ребенку было проведено биохимическое исследование крови (у 2 детей анализ не взят в связи с отказом законного представителя от проведения забора крови). Мы разделили всех детей по возрастным группам и определили частоту повышения трансаминаз в каждой возрастной группе до 2-х норм, 3–4 нормы, 5 и более норм.

У детей в возрасте до 1 года (75 детей) уровень трансаминаз до 2-х норм отмечался у 58 детей, что составило 77,3% случаев, 3–4 нормы — 15 детей, что составило 20% случаев, 5 и более норм — 2 ребенка, что составило 2,7%. У детей в возрасте от 1 года до 3-х лет (164 ребенка) уровень трансаминаз до 2-х норм отмечался у 151 ребенка, что составило 92%, 3–4-х нормы — у 10 детей, что составило 6%, 5 и более норм — у 3 детей, что составило 2%. У детей

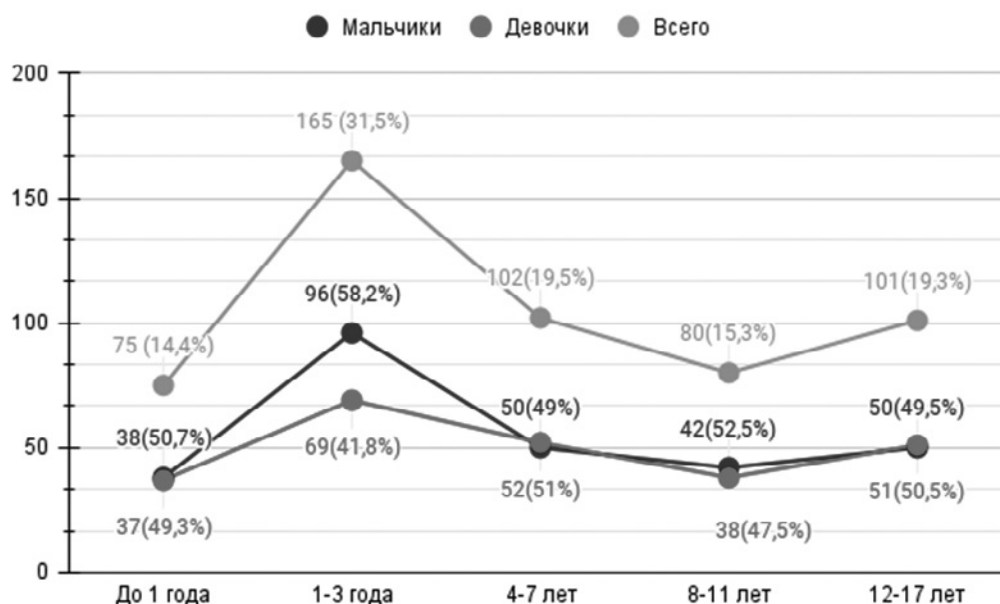


Рис. 2. Распределение детей с диагнозом «Корь» по полу и возрасту  
Fig. 2. Distribution of children diagnosed with measles by gender and age

в возрасте от 4 до 7 лет (101 ребенок) уровень трансаминаз до 2-х норм отмечался у 83 детей, что составило 82,2%, 3–4 нормы — у 15 детей, что составило 14,9%, 5 и более норм — у 3 детей, что составило 2,9%. У детей в возрасте от 8 до 11 лет (80 детей) уровень трансаминаз до 2-х норм отмечался у 62 детей, что составило 77,5%, 3–4 нормы — у 12 детей, что составило 15%, 5 и более норм — у 6 детей, что составило 7,5%. У детей в возрасте от 12 до 17 лет

(101 ребенок) уровень трансаминаз до 2-х норм отмечался у 60 детей, что составило 59,4%, 3–4 нормы — у 20 детей, что составило 19,8%, 5 и более норм — у 21 ребенка, что составило 20,9%.

Повышение уровня трансаминаз до 2-х норм чаще всего встречалось в возрастной группе от 1 года до 3-х лет, а до 5 и более норм — в возрастной группе от 12 до 17 лет (рис. 4). Всего повышение трансаминаз более 5 норм отмечалось у 35 детей, что составило

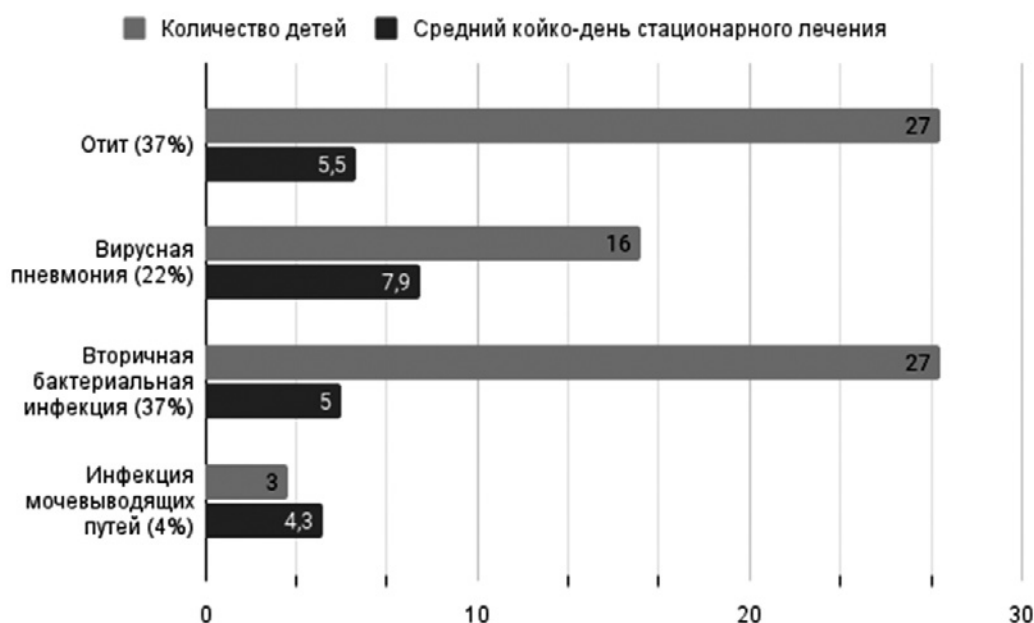


Рис. 3. Структура осложнений кори  
Fig. 3. Structure of measles complications

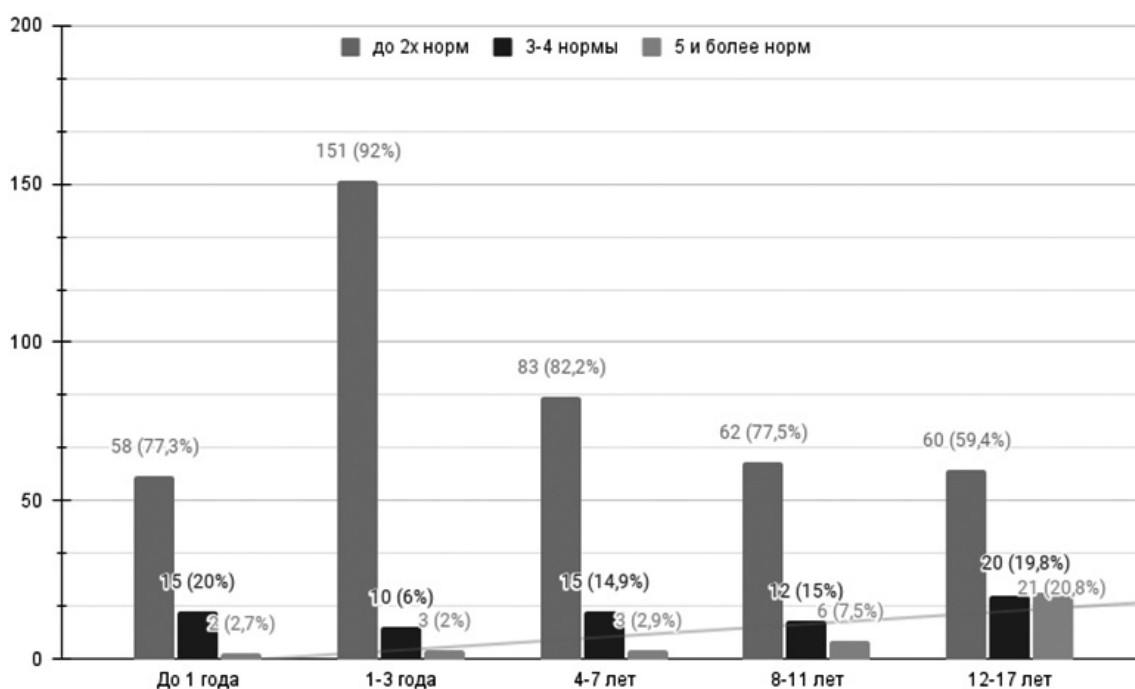


Рис. 4. Распределение детей по уровню трансаминаз в разных возрастных группах  
Fig. 4. Distribution of children by transaminase levels in different age groups



6,7% от общего числа детей, при этом большинство из них подростки в возрасте от 12 до 17 лет — 21 ребенок (рис. 5). Средний койко-день стационарного лечения у детей с повышением трансаминаз до 5 и более норм составил  $5,0 \pm 1,6$ .

### Клинический случай

Девочка М., 9 лет, поступила в приемное отделение Детского инфекционного стационара Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» экстренно на 4 день заболевания. Основные жалобы при поступлении в стационар: повышение температуры тела, сухой кашель, затруднение носового дыхания, сыпь на лице, за ушами, на шее, туловище.

**Анамнез заболевания.** Со слов матери, настоящее заболевание началось остро, с повышения температуры тела до  $37,5^{\circ}\text{C}$  и головной боли. В течение 3-х дней до начала лихорадки у ребенка отмечались жалобы на боль в горле, незначительная слабость.

Мать самостоятельно давала ребенку жаропонижающие препараты, обильное питье. Со 2 дня заболевания выросла лихорадка до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , присоединилось затруднение носового дыхания, кашель. Мать самостоятельно начала антибактериальную терапию Амоксициллин + Клавулановая кислота. На 3 день заболевания, на фоне проводимого лечения, жалобы сохранялись. Ребенок консультирован педиатром по месту жительства, даны рекомендации на амбулаторное лечение, а также смена антибактериальной терапии: назначен Цефиксим.

На 4 день с момента начала лихорадки состояние ухудшилось (подъем температуры тела до  $39,5^{\circ}\text{C}$ , усилился кашель, сохранялось затрудненное носовое дыхание, отмечалось снижение аппетита), появилась пятнисто-папулезная сыпь на лице. В течение дня сыпь распространилась за ушами, на шее, затем на туловище. Вызвана бригада Скорой медицинской помощи, рекомендовано стационарное лечение, ребенок доставлен в приемное отделение Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка».

**Из анамнеза жизни** известно, что в течение трех недель за пределы города ребенок не выезжал, контакта с больными корью установлено не было. Против кори не вакцинирована в связи с отказом родителей от профилактических прививок. Аллергический и наследственный анамнез не отягощены. На диспансерном учете не состоит.

При поступлении в стационар (4 день заболевания, первые сутки периода высыпаний) состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного и катарального синдромов. Ребенок вялый, в сознании. Аппетит снижен. Менингеальных знаков нет. При объективном осмотре на коже лица, шеи, по всей

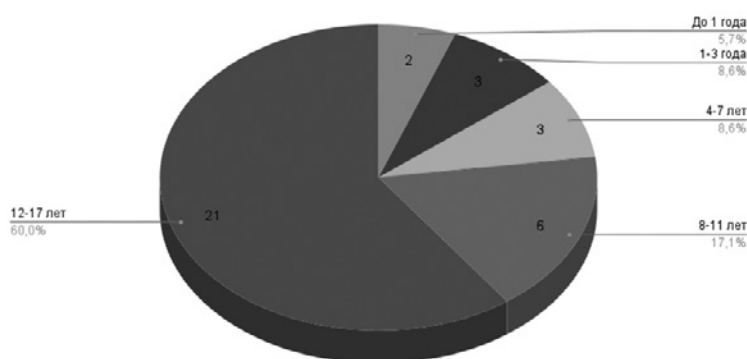


Рис. 5 Распределение детей с повышением трансаминаз до 5 и более норм по возрастам

Fig. 5 Distribution of children with increased transaminases up to 5 or more norms by age

поверхности туловища выявлена ярко-розовая пятнистая сыпь на неизменном фоне, склонная к сливанию. Периферические лимфатические узлы до 1,5 см, эластичной консистенции, безболезненные при пальпации. Носовое дыхание затруднено за счет отека слизистой оболочки носа и обильного слизистого отделяемого. В ротоглотке — яркая разлитая гиперемия, рыхлость задней стенки глотки и миндалин, энантема на буккальном эпителии, на мягком небе в виде мелких не сливающихся друг с другом элементов белого цвета (пятна Бельского—Филатова—Коплика). В легких дыхание жесткое, хрипы сухие, свистящие с двух сторон. Частый сухой кашель. Одышки в покое не отмечалось. Уровень оксигенации крови 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез не нарушены.

На основании данных анамнеза и объективного осмотра был установлен предварительный диагноз «Корь, типичная форма, средней степени тяжести, гладкое течение, период высыпаний».

На вторые сутки периода высыпаний отмечались нарастание симптомов интоксикации и катаральных явлений. Сыпь распространилась на туловище и верхние конечности, пятнисто-папулезная, на неизменном фоне кожи, ярко-розовая, склонная к сливанию.

При поступлении в приемном отделении ребенку проведены экспресс-тесты — иммунохроматографический анализ на вирусы гриппа и SARS-CoV-2, а также Стрептатест, результат был отрицательным. В клиническом анализе крови при госпитализации выявлены лейкопения  $4,2 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарная формула не изменена, уровень гемоглобина составил 126 г/л, тромбоцитов  $204 \times 10^9/\text{л}$ . В биохимическом анализе крови при госпитализации (4 день заболевания) отмечались повышение трансаминаз — аспартатаминотрансферазы до 16,8 норм, аланинаминотрансферазы до 9,6 норм, умеренное повышение С-реактивного белка до 31,36 мг/л, показатели азотемии и уровень глюкозы в пределах референсных значений (таблица).

В клинических анализах мочи и кала клинически значимых изменений не было выявлено.

В связи с повышением уровня трансаминаз более 5 норм ребенку проведен ряд дополнительных исследований. Результат ПЦР слюны из зева на возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и Covid-19 был отрицательным. Антитела IgM к вирусу гепатита А, антитела к вирусу гепатита С и антигену вируса гепатита В не определялись. При оценке уровня иммуноглобулинов G и M к вирусу Эпштейн-Барра и цитомегаловирусу IgM был отрицательным, IgG — положительным. ПЦР исследование крови на определение ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейн-Барра также показало отрицательный результат. Для верификации диагноза на 5 календарный день с момента появления сыпи проведено исследование специфических антител IgM к кори методом иммуноферментного анализа в Центре гигиены и эпидемиологии г. Москва, был получен положительный результат.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не было выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости имели место признаки незначительного увеличения линейных размеров печени, реактивные изменения поджелудочной железы и желчного пузыря.

На основании проведенного исследования был сформулирован клинический диагноз: «Основной диагноз: В05. Корь, типичная форма, средней степени тяжести, негладкое течение. Осложнение основного диагноза: К75.2 Гепатит неуточненный».

Лечение ребенка проводилось в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [1]. Больная госпитализирована в мельцеровский бокс; режим полупостельный; щадящая диета; обильное питье. Ребенок получал патогенетическое (урсодезоксихолевую кислоту) и симптоматическое лечение. На фоне проведенной терапии состояние улучшилось: температура тела нормализовалась на 9-е сутки заболевания, сыпь поэтапно регрессировала с образованием пигментации. На 8-й день заболевания и 5-й день госпитализации был проведен контроль уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови: результат с положи-

тельной динамикой — уровень Аланинаминотрансферазы составлял менее 3-х норм, уровень аспартатаминотрансферазы нормализовался (таблица).

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с улучшением на шестой день госпитализации (длительность стационарного лечения составила 5 койко-дней) с рекомендациями на амбулаторное ведение.

### Обсуждение

В настоящее время отмечается тенденция увеличения заболеваемости корью среди детского населения. Это связано со сниженным охватом вакцинации во время пандемии Covid-19, с высоким уровнем маятниковой миграции населения в рамках мегаполиса, а также с отказом родителей от вакцинации.

В нашем клинико-лабораторном наблюдении мы диагностировали высокую частоту повышения показателей печеночных трансаминаз у детей, особенно в возрастной группе 12–17 лет, что не сопровождалось клиническими признаками гепатита и не влияло на тяжесть и продолжительность заболевания в остром периоде. Полученные нами результаты свидетельствуют о клинико-биохимическом феномене при кори у детей и подростков, который ранее не был предметом системного изучения в рамках данного инфекционного заболевания. Это подчеркивает необходимость динамического наблюдения за пациентами после перенесенной кори, в том числе с контролем показателей функции печени.

### Заключение

Изучение патогенеза гипертрансаминаземии при кори у детей и подростков с привлечением молекулярно-генетических и иммунологических методов для оценки механизмов поражения печени может быть еще одним объектом для разработки клинических протоколов по мониторингу и ведению детей с корью, включая показания к дообследованию и диспансерному наблюдению. Продолжение данных исследований позволит обосновать клиническую значимость реакции повышения трансаминаз в детской популяции и выработать оптимальные клинико-диагностические алгоритмы по ведению пациентов, перенесших корь, в условиях сохраняющейся эпидемической нестабильности.

Таблица. Показатели биохимического анализа крови и динамика уровня трансаминаз

Table. Blood biochemistry indicators and transaminase level dynamics

Показатель	При поступлении	Динамика	Референс
Аспартатаминотрансфераза	672 ЕД/л	38 ЕД/л	20–38 ЕД/л
Аланинаминотрансфераза	386 ЕД/л	114 ЕД/л	0–34 ЕД/л
С-реактивный белок	31,36 мг/л	-	0,00–5,00 мг/л
Мочевина	2,4 ммоль/л	-	3,2–7,9 ммоль/л
Креатинин	49 мкмоль/л	-	30–57 мкмоль/л
Глюкоза	5 ммоль/л	-	3,3–5,6 ммоль/л

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Корь у детей. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. [Measles in Children. Clinical Guidelines. Approved by the Russian Ministry of Health (in Russ)]. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-kor-u-detei-utv-minzdravom-rossii/> \ Ссылка активна на 13.11.2025
2. Ежемесячная сводка эпидемиологических данных об отдельных управляемых инфекциях в Европейском регионе ВОЗ. [Monthly summary of epidemiological data on selected vaccine-preventable diseases in the WHO European Region (in Russ)] <https://www.who.int/europe/ru/publications/m/item/measles-and-rubella-monthly-update—who-european-region—april-2024/> Ссылка активна на 13.11.2025
3. Динамика инфекционной и паразитарной заболеваемости населения Москвы за январь — октябрь 2023 года в сравнении с аналогичным периодом прошлого года. [Dynamics of infectious and parasitic diseases in the Moscow population for January–October 2023 compared to the same period last year (in Russ)]. [https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad\\_O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu\\_.pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad_O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf) Ссылка активна на 13.11.2025
4. Колоколов В.А., Колоколов О.В. Корь у детей в Астраханском регионе. Детские инфекции. 2018; 17 (специальный выпуск): 51–52. [Kolokolov V.A., Kolokolov O.V. Measles in children in the Astrakhan region. Detskie infektsii. 2018; 17(specyuspusk): 51–52 (in Russ)]
5. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Тебеньков А.В. Проблема кори в Москве. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России. 2013; 44. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G., Teben'kov A.V. P The Measles Problem in Moscow. Current Issues in Infectious Pathology and Vaccine Prevention: Proceedings of the XIII Congress of Pediatric Infectious Disease Specialists of Russia. 2013; 44 (in Russ)]
6. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Ильина Н.О., Косырева М.А., Брунова О.Ю. и др. Бронхолегочные осложнения при кори у детей (семейный случай). Детские инфекции. 2019; 18(2): 42–48. [Molochkova O.V., Kovalev O.B., Shamsheva O.V., Ilyina N.O., Kosyreva M.A., Brunova O.Yu. et al. Bronchopulmonary complications of measles in children (family case). Detskie infektsii. 2019; 18(2): 42–48 (in Russ)] DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-2-42-48
7. Никифоров А.Ю., Костюкова Т.Л., Нагаева С.Ю., Виноградов А.Ф., Сижженкова Л.П. Корь у ребенка: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18(5): 369–373. [Nikiforov A.Yu., Kostyukova T.L., Nagaeva S.Yu., Vinogradov A.F., Sizhenkova L.P. Measles in the child: clinical case. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2019; 18(5): 369–373 (in Russ)] DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2073
8. Сайфуллин М.А., Зверева Н.Н., Нурмухаметова Е.А., Блохина Н.П., Пылаева Е.Ю., Коняев К.С. и др. Поражение печени при кори. Журнал инфектологии. 2020; 12(4): 78–86. [Saifullin M.A., Zvereva N.N., Nurmukhametova E.A., Blohina N.P., Pylaeva E.Yu., Konyaev K.S. et al. Liver damage with measles Zhurnal infektologii. 2020; 12(4): 78–86 (in Russ)] DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-78-86
9. Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Булина О.В., Павлова Е.Б., Назарова А.Н., Леоничева О.А. и др. Корь у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2015; 14(2): 52–58. [Timchenko V.N., Chernova T.M., Bulina O.V. Pavlova E.B., Nazarova A.N., Leonicheva O.A. et al. Measles in children. Detskie infektsii. 2015; 14(2): 52–58 (in Russ)] DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-2-52-58
10. Ющук Н.Д., Еремушкина Я.М., Гуляев М.М. Некоторые особенности гуморального статуса у взрослых, больных корью. Лечащий врач. 2008; 9. [Yushchuk N.D., Yermushkina Ya.M., Gulyaev M.M. Lechashchiy vrach. 2008; 9 (in Russ)]
11. Tishler M., Abramov A.L. Liver involvement in measles infection of young adults. Israel Journal of Medical Sciences. 1983; 19(9): 791–793
12. Giladi M., Schulman A., Kedem R., Danon Y.L. Measles in adults: a prospective study of 291 consecutive cases. BMJ. 1987; 295(6609): 1314. DOI: 10.1136/bmj.295.6609.1314
13. Khatib R., Siddique M., Abbass M. Measles associated hepatobiliary disease: an overview. Infection. 1993; 21(2): 112–114. DOI: 10.1007/BF01704844

Поступила: 11.11.25

Received on: 2025.11.11

### Конфликт интересов:

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

### Conflict of interest:

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

## Аутовоспаление — новая концепция, новые нозологии. Как распознать и что делать?

С.О. Салугина, Е.С. Федоров

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, Москва, Российская Федерация

## Autoinflammation is a new concept, new nosologies. How to recognize it and what to do?

S.O. Salugina, E.S. Fedorov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russian Federation

Аутовоспалительные заболевания объединяются в большую группу патологий генетической или мультифакторной природы, характеризующихся ранним дебютом, повторными эпизодами системного воспаления (лихорадка, сыпь, повышение уровня острофазовых белков), не связанного с инфекциями или другими более распространенными причинами у детей. Нередко у больных отягощен семейный анамнез: встречаются аналогичные случаи среди членов семьи. Полиморфизм клинических проявлений аутовоспалительных заболеваний обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода; их изучением занимаются во всем мире врачи различных специальностей: педиатры, иммунологи, аллергологи, ревматологи, гематологи и др.

В статье освещены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, клинико-лабораторных проявлений, генетической диагностики, осложнений, терапевтических подходов, алгоритмов более быстрой постановки диагноза, ранней и своевременной терапии. Затронутые вопросы касаются, в основном, наиболее изученных и чаще других встречающихся в реальной клинической практике периодических лихорадок у детей: семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли-альфа, синдром дефицита мевалонат-киназы.

**Ключевые слова:** дети, моногенные аутовоспалительные заболевания, периодические лихорадки, диагностика, генетика

**Для цитирования:** Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспаление — новая концепция, новые нозологии. Как распознать и что делать? Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 116–126. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-116-126

Autoinflammatory diseases are grouped into a large group of pathologies of a genetic or multifactorial nature, characterized by early onset, repeated episodes of systemic inflammation (fever, rash, increased levels of acute phase proteins), unrelated to infections or other more common causes in children. Patients often have a family history that is burdened: there are similar cases among family members. The polymorphism of clinical manifestations of autoinflammatory diseases necessitates a multidisciplinary approach; They are studied all over the world by doctors of various specialties: pediatricians, immunologists, allergologists, rheumatologists, hematologists, etc. The article highlights the issues of diagnosis and differential diagnosis, clinical and laboratory manifestations, genetic diagnosis, complications, therapeutic approaches, algorithms for faster diagnosis, early and timely therapy. The issues raised relate mainly to the most studied and most common recurrent fevers in children in real clinical practice: familial Mediterranean fever, cryopyrin-associated recurrent syndromes, recurrent febrile syndrome associated with mutation of the tumor necrosis factor alpha receptor gene, mevalonate kinase deficiency syndrome.

**Key words:** children, monogenic autoinflammatory diseases, periodic fevers, diagnosis, genetics

**For citation:** Salugina S.O., Fedorov E.S. Autoinflammation is a new concept, new nosologies. How to recognize it and what to do? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 116–126 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-116-126

Аутовоспалительные заболевания представлены широким спектром патологий генетической и мультифакторной природы, характеризующихся повторяющимися эпизодами «беспричинного» системного воспаления [1–4]. Более 25 лет прошло с тех пор, как на рубеже XX–XXI веков в медицине была озвучена новая концепция — учение об аутовоспалении и аутовоспалительных заболеваниях, сфор-

мулированная Д. Кастнером в 1998 году. Согласно этой концепции, аутовоспаление — это патологическое состояние, развивающееся вследствие генетически детерминированной аномальной активации врожденного иммунитета, при котором, в отличие от классического воспалительного процесса, отсутствует провоцирующий фактор в виде повреждения или инфекции [4]. Путь к формированию учения об аутовоспалительных заболеваниях был длительным и начинался с выделения и клинического описания отдельных нозологий. Так, на примере одного из вариантов наследственных периодических лихорадок — TRAPS-синдрома (от англ. TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome) в 1999 году был впервые сформулирован термин «Аутовоспалительные заболевания» [5, 6]. В эту группу вошли редкие, генетически детерминированные состояния или моногенные аутовоспалительные заболевания, характеризующиеся

© Салугина С.О., Федоров Е.С., 2025

Адрес для корреспонденции: Салугина Светлана Олеговна (автор, ответственный за переписку) — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой; ORCID: 0000-0003-3689-431X

E-mail: pafon1@yandex.ru

Федоров Евгений Станиславович — к.м.н., с.н.с. лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. ORCID: 0000-0002-2282-1745  
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А



непровоцируемыми приступами воспаления и проявляющиеся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [5, 6]. Со временем были предложены и другие определения, однако они не вполне удовлетворяли исследователей и практиков. Основываясь на анализе литературы и собственном научно-клиническом опыте нами предложено определение аутовоспалительных заболеваний как группы заболеваний моногенной и мультифакторной природы, в основе которых лежит патология системы врожденного иммунитета с неадекватным ответом на молекулы, ассоциированные с патогенами. В первую очередь в нее вошли периодические наследственные лихорадки. В последующем в эту группу были включены и такие заболевания, как болезнь Стилла взрослых, ювенильный артрит с системным началом и другие заболевания, имеющие сходную симптоматику, но для которых не было найдено каких-либо генетических причин [7]. В 2008 году группой педиатров-ревматологов был создан международный проект Eurofever Project, в рамках которого осуществляется регистрация пациентов с аутовоспалительными заболеваниями из различных стран и исследовательских центров, изучаются их особенности, разрабатываются критерии диагностики и подходы к терапии [8]. К 2024 году в международный регистр Eurofever включено более 5000 пациентов из 44 стран, 135 центров со всего мира. В настоящее время перечень моногенных аутовоспалительных заболеваний представлен более чем 50 наследственными заболеваниями, и он постоянно обновляется.

Частым и практически обязательным симптомом аутовоспалительных заболеваний является фебрильная лихорадка: преимущественно периодическая или реже аperiodическая. Продолжительность лихорадочного эпизода и спокойного периода между ними может навести врача на мысль о вероятном диагнозе. Другими общими симптомами могут быть разнообразные поражения кожи и ее придатков (уртикарные, пятнисто-папулезные, эритематозные и др.), серозных оболочек (асептический перитонит, плеврит, перикардит, менингит), суставов (артриты, артралгии), вовлечение системы мононуклеарных фагоцитов (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) [2, 3]. Активные клинические проявления при абсолютном большинстве моногенных аутовоспалительных заболеваний сопровождаются повышением острофазовых лабораторных маркеров, прежде всего С-реактивного белка, который является своеобразным лабораторным «термометром», измеряющим активность заболевания, а также СОЭ и сывороточного амилоида А (САА), в крови выявляется лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз, анемия, отсутствуют аутоантитела (антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор и др.). Нормальные показатели острофазовых маркеров в момент клинической активности позволяют

с высокой долей вероятности отвергнуть диагноз аутовоспалительного заболевания. Это наиболее справедливо в отношении классических моногенных аутовоспалительных заболеваний.

### Дифференциальная диагностика

Пациенты с описанными выше воспалительными симптомами могут встретиться в практике врачей разных специальностей: педиатров, иммунологов, инфекционистов, ревматологов и др. Ввиду неспецифичности проявлений, наличия системного воспалительного процесса необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики с исключением более частых причин воспаления у детей. Особенно это актуально на ранних этапах болезни (в первые 6 месяцев — 1 год). В круг дифференцируемых состояний обязательно включаются инфекционные процессы, отдельно следует выделить новую коронавирусную инфекцию, в том числе с манифестацией мультисистемного воспалительного синдрома. Особого внимания заслуживают заболевания, сопровождающиеся системными проявлениями в сочетании с кожными высыпаниями, что, особенно у детей, также требует исключения широкого круга заболеваний. К ним обязательно относятся онкогематологическая патология и солидные опухоли. Различные варианты первичных иммунодефицитных состояний, в том числе генетически обусловленные, могут проявляться сходными симптомами. Кроме того, исключаются и другие состояния, такие как воспалительные заболевания кишечника, синдром Кавасаки, ряд ревматических и неревматических патологий. В связи с многообразием проявлений этим пациентам проводится углубленное обследование, как правило, в условиях многопрофильного педиатрического стационара, в котором участвуют врачи разных специальностей. Спектр проводимых мероприятий хорошо знаком специалистам и включает бактериологические, серологические обследования, обязательное морфологическое исследование костного мозга, кожи, лимфоузлов, эндоскопические манипуляции и др. Все это подробно отражено в современных клинических рекомендациях [9–11].

Важно подчеркнуть, что диагноз моногенных аутовоспалительных заболеваний обсуждается только после исключения целого ряда заболеваний, более часто встречающихся в общей педиатрической практике:

- инфекции (вирусные, бактериальные, паразитарные);
- онкологические заболевания (лейкозы, лимфопролиферативные заболевания, солидные опухоли, нейробластома и др.);
- первичные иммунодефицитные состояния;
- воспалительные заболевания кишечника;
- ревматические заболевания (острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка,

ювенильный артрит с системным началом, болезнь Стилла взрослых, ювенильный дерматомиозит, системные васкулиты, синдром Кавасаки и др.);

— хроническая крапивница, другие уртикарные васкулиты, в том числе гипокомплементемический васкулит;

— мультифакторные аутовоспалительные заболевания (болезнь Стилла взрослых, ювенильный артрит с системным началом, синдром Шнитцлер, синдром активации макрофагов).

Среди моногенных аутовоспалительных заболеваний наиболее изученными состояниями являются 4 периодических лихорадочных синдрома, к которым относятся семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли-альфа, синдром дефицита мевалонат-киназы. Между собой указанные синдромы также нередко очень похожи, поэтому необходимо представлять особенности каждого из них.

### Семейная средиземноморская лихорадка

Первым и модельным заболеванием среди моногенных аутовоспалительных заболеваний явилась семейная средиземноморская лихорадка. В советской и франкоязычной литературе для обозначения этого заболевания длительное время использовался термин «Периодическая болезнь» (*Maladie periodique*). Начало клинического изучения заболевания уходит корнями в Средневековье, когда великий армянский врач Мхитар Гераци, живший в XII веке, в своем труде «Утешение при лихорадках» описал клиническую картину семейной средиземноморской лихорадки. В Новое время пациента с периодической лихорадкой описал У. Геберден [12]. По-настоящему открытие заболевания состоялось в XX веке, когда семейная средиземноморская лихорадка была заново «переоткрыта» Т.С. Janeway и Н. Mosenthal в 1908 году и S. Siegal в 1945 году [13, 14]. Но эти сообщения не привлекли в тот момент должного внимания. Прорыв в изучении семейной средиземноморской лихорадки состоялся после публикации Н.А. Reimann в 1948 году [15]. Семейная средиземноморская лихорадка — одна из самых частых периодических лихорадок и по сути является моделью для изучения моногенных аутовоспалительных заболеваний [16]. Семейная средиземноморская лихорадка ассоциирована с мутациями в гене *MEFV* и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Генетические дефекты приводят к активации пириновой инфлам-масы и избыточной продукции интерлейкина (IL)-1 $\beta$ . Заболевание наиболее часто регистрируется в регионах средиземноморского бассейна, связано с определенными этносами. Частота встречаемости семейной средиземноморской лихорадки у армян, турок, евреев-сефардов, арабов составляет 1:500 —

1:1000, в других регионах встречается реже, отмечается также среди народов Закавказья, Северного Кавказа, в Крыму, даже у русских. Ориентировочное расчетное число случаев в России составляет около 3700, реже встречается в Японии, Индии, Южной Европе, Южной Америке.

Клинико-лабораторная картина представлена типичными короткими (до 72 часов) повторными эпизодами лихорадки, серозитов (боли в животе, грудной клетке), артрита, кожные проявления чаще в виде рожеподобной эритемы с преимущественной локализацией в области голеностопных, коленных суставов (рис.1). Частота приступов варьирует от еженедельных до нескольких раз в год. У больных семейной средиземноморской лихорадкой могут быть также геморрагические высыпания и сочетание с IgA-ассоциированным васкулитом («пурпура Шенлейна-Геноха»), с узелковым полиартериитом, а также с ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, болезнь Бехчета и др.). Одним из редких, но ярких и тяжелых проявлений является затяжная фебрильная миалгия [16].

### Периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли-альфа (TRAPS-синдром)

Развитие синдрома TRAPS связано с мутацией в гене *TNFRSF1A*, кодирующем рецептор фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) 1 типа, заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Пациенты с синдромом TRAPS характеризуются рецидивирующей лихорадкой, абдоминальными и суставными болями, артритом, плевритом, при-



Рис. 1. Рожеподобная эритема в области голеностопного сустава у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой  
Fig. 1. Erysipeloid erythema in the ankle in a patient with familial Mediterranean fever

ступы иногда напоминают атаки при семейной средиземноморской лихорадке, но в отличие от последней могут длиться от одной до нескольких недель. Весьма характерными признаками являются болезненные мигрирующие эритемы (рис. 2а), отражающие фасциит, кольцевидные высыпания с фестончатыми краями и периорбитальный отек (рис. 2б, в), реже встречается увеит и ирит. Характерно повышение СОЭ, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, фибриногена и других острофазовых маркеров особенно в момент атаки. Между приступами клинические проявления и воспалительная активность, как правило, отсутствуют, хотя воспаление может сохраняться субклинически [2, 3, 17, 18].

### Периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D, или синдром дефицита мевалонат-киназы (синдром HIDS/MKD)

Периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D, или синдром HIDS/MKD (от англ. Hyper IgD Syndrome/ Mevalonate Kinase Deficiency) — периодический синдром, обусловленный мутацией в гене *MVK*. Тип наследования синдрома аутосомно-рецессивный. Заболевание связано с дефицитом фермента мевалонат-киназы [19, 20]. Описано 2 типа синдрома: 1 тип — тяжелая мевалоновая ацидурия, связанная с почти полным отсутствием активности фермента и, чаще встречающийся в практике ревматолога, тип 2 — классический синдром HIDS, протекающий более благоприятно. Для синдрома характерен ранний дебют (первое полугодие жизни), типичные атаки длятся 4–7 дней, повторяются с частотой от 1 раза в 1–2 недели до нескольких эпизодов в год. Симптомы кроме лихорадки включают гастроинтестинальные проявления, в том числе абдоминальные боли, тошноту, рвоту, лимфаденопатию, афты во рту, реже на гениталиях, артралгии, миалгии, спленомегалию, могут быть неспецифические кожные проявления в виде макулезных и макулопапулезных элементов, которые появляются во время приступа, быстро исчезают. У пациентов с синдромом HIDS/MKD определяется повышенный уровень IgA, IgD (с этим связано одно из его назва-

ний — гиперIgD синдром), однако нет корреляции с активностью заболевания, данный тест не используется в настоящее время для оценки тяжести заболевания и эффективности терапии. Повышен уровень мевалоновой кислоты в моче, острофазовые маркеры. Более выраженные изменения и тяжесть состояния отмечаются при мевалоновой ацидурии [19, 20]

### Криопирин-ассоциированные периодические синдромы

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы обусловлены мутацией в гене *NLRP3*, характеризуются аутосомно-доминантным наследованием, представлены тремя известными фенотипами в зависимости от тяжести проявлений: наиболее легкий — семейный холодовой аутовоспалительный синдром, или семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria — FCAS/FCU); синдром Макл-Уэллса (Muckle-Wells Syndrome — MWS) — самый тяжелый по своим проявлениям и осложнениям хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром, или хроническое младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease — CINCA/NOMID) [21]. В классификации аутовоспалительных заболеваний криопирин-ассоциированные периодические синдромы представляют группу заболеваний, характеризующихся сочетанием системного воспаления и уртикарных высыпаний [7]. Кожная симптоматика также характерна и представлена уртикарными высыпаниями, очень напоминающими крапивницу, однако при морфологическом исследовании не имеет ее характерных признаков (рис. 3а, б). Частота поражения кожи при криопирин-ассоциированных периодических синдромах достигает 85–97%, при этом 89% имеют уртикароподобные элементы [21, 22].

У пациентов с семейной холодовой крапивницей низкие температуры окружающей среды вызывают воспалительные приступы, которые проходят в течение нескольких часов (до 24–48), в то время как «крапивница» у пациентов с синдромом Макл-Уэллса и хрони-



Рис. 2. Эритема (а), кольцевидные высыпания (б), периорбитальный отек и эритема (в) у пациентов с TRAPS-синдромом  
Fig. 2. Erythema (a), ring-shaped rashes (b), periorbital edema and erythema (v) in patients with TRAPS



ческим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием, как правило, не вызвана холодом, возникает без видимых причин и может сопровождать пациентов на протяжении всей их жизни. Их трудно отличить от обычной холодовой крапивницы, в связи с большим внешним сходством их необходимо дифференцировать от крапивницы острого и хронического течения. Помощь в дифференциальной диагностике может оказать определение острофазовых маркеров. Другими проявлениями криопирин-ассоциированных периодических синдромов являются лихорадка, глазные симптомы (конъюнктивиты, увеит, кератит) (рис. 3в), нейросенсорная тугоухость, патология центральной нервной системы, суставов [2, 3, 21, 23]. Характерно повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А). Отмечаются общеконституциональные симптомы (вялость, утомляемость, снижение работоспособности), миалгии, артралгии, артриты, артропатии, которые могут быть доброкачественными при синдроме Макл-Уэллса, а при хроническом младенческом мультисистемном воспалительном заболевании носят деформирующий характер с функциональными ограничениями [23]. Наблюдается патология глаз в виде рецидивирующих конъюнктивитов и доброкачественного увеита у пациентов с синдромом Макл-Уэллса до тяжелого повреждения всех отделов глаза с развитием слепоты при хроническом младенческом мультисистемном воспалительном заболевании, нейросенсорная тугоухость, развивающаяся в подростковом и молодом взрослом возрасте при синдроме Макл-Уэллса и практически сразу после рождения у пациентов с хроническим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием. Особенностью течения у последних является развитие тяжелой неврологической патологии, рецидивирующих асептических менингитов, гидроцефального синдрома, отставание в физическом и умственном развитии (рис. 4) [23].

#### Диагностика моногенных аутовоспалительных заболеваний

В связи с трудностями диагностики у пациентов отмечается выраженная задержка постановки диагноза, иногда составляющая десятки лет (рис. 5) [8, 19]. По данным Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой большинство пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями манифестировали в первые 5–10 лет жизни, более ранний возраст дебюта отмечен у пациентов с криопирин-ассоциированными перио-

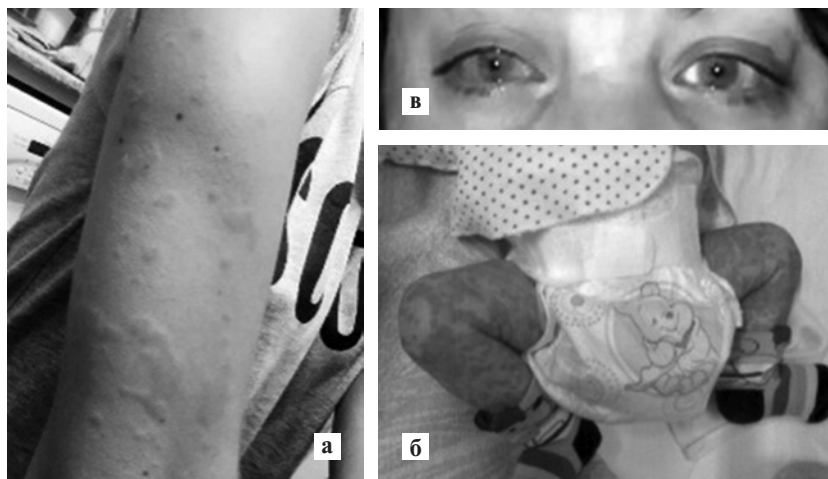


Рис. 3. Уртикарные высыпания у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (а, б), конъюнктивит у пациентки с Muckle-Wells Syndrome (в)

Fig. 3. Urticaria in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (а,б), conjunctivitis in a patient with Muckle-Wells Syndrome (в)



Рис. 4. Гидроцефальный синдром, форма черепа у пациента с хроническим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием CINCA/NOMID

Fig. 4. Hydrocephalus syndrome, the shape of the skull in a patient with Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease

дическими синдромами и синдромом HIDS/MKD. Задержка постановки диагноза у половины больных составила более 5 лет, у 24,7% — более 10 лет, наиболее быстрая постановка диагноза отмечена у больных с семейной средиземноморской лихорадкой.

Поворотным этапом в развитии учения о воспалении явилось открытие в 1997 году практически одновременно двумя группами исследователей (французской и международной) генетической природы семейной средиземноморской лихорадки, связи заболевания с мутациями гена *MEFV* [24, 25]. Впервые было показано, что периодические лихорадки могут иметь генетическую природу с мен-



делирующим/моногенным типом наследования. В последующем 1997–1998 гг. были открыты гены, мутации которых ответственны за развитие синдрома TRAPS (ген *TNFRSF1A*), периодического синдрома с гипериммуноглобулинемией D (ген *MVK*), а в 2001 году — общего для криопирин-ассоциированных периодических синдромов гена *NLRP3*, что позволило показать, что эти три формы криопирин-ассоциированных периодических синдромов, ранее считавшихся самостоятельными нозологиями, есть по сути различные фенотипы одного наследственного заболевания [6, 26–28].

К настоящему времени генетическая диагностика моногенных аутовоспалительных заболеваний стала более доступной и расширила свои возможности. При исследовании используются различные методы: поиск генетических вариантов в «горячих точках», т.е. зонах гена, где наиболее часто выявляются мутации, как, например, в 10 экзоне для гена *MEFV*; секвенирование всего гена по Сангеру; проведение исследования на таргетных панелях NGS, включающих на современных этапах уже более 500 генов. В ряде случаев проводится полноэкзомное/полногеномное секвенирование (рис.6).

В настоящее время зарегистрировано большое число различных генетических вариантов (мутаций), ответственных за развитие семейной средиземноморской лихорадки (406), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (303), TRAPS-синдрома (184), синдрома HIDS (285). Список их ежегодно пополняется в базе регистра INFEVERS и других базах [29]. Проведение молекулярно-генетического анализа является очень важным моментом для постановки диагноза моногенных аутовоспалительных заболеваний. На наш взгляд, без генетического подтверждения достоверный диагноз (за исключением хронического младенческого мультисистемного воспалительного заболевания) установлен быть не может. Современные классификации моногенных аутовоспалительных заболеваний учитывают генетический вариант заболевания (табл. 1) [30].

В диагностике существенную помощь могут оказать такие дополнительные обследования

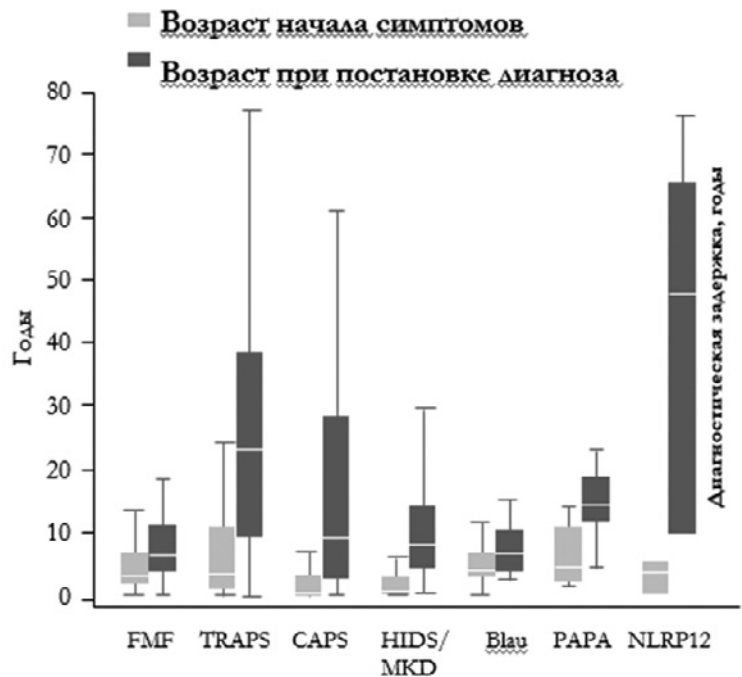


Рис. 5. Задержка постановки диагноза у пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями (адаптировано из N. Toplak с соавт. 2012) [8]  
Fig. 5. Delayed diagnosis in patients with monogenic AIDS (adapted from Toplak N. et al. 2012) [8]

как биомикроскопия глаза, аудиограмма, биопсия кожи, морфологическое исследование на амилоидоз [9–11].

#### Осложнения моногенных аутовоспалительных заболеваний

Основное жизнеугрожающее осложнение моногенных аутовоспалительных заболеваний — АА-амилоидоз, вторичный вариант амилоидоза, который развивается при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при аутоиммунных. Клинически данная форма амилоидоза проявляется нефропатией, постоянно нарастающей протеинурией и присоединением со временем хронической или острой почечной недостаточности. Диагноз подтверждается гистологически. В редких случаях АА-амилоидоз почек является «первым» проявлением моногенных аутовоспалительных заболеваний. Сывороточный амилоид А — белок острой фазы, содержание которого в крови повышается при воспалении, является предшественником АА-амилоида [31, 32].

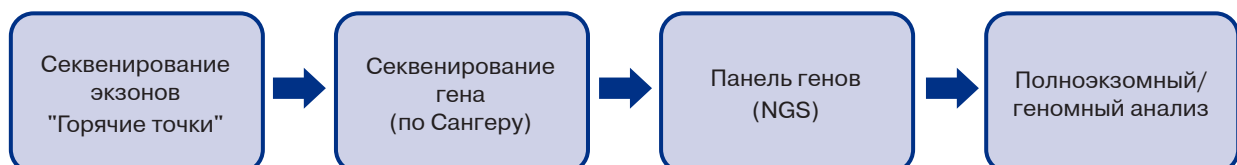


Рис. 6. Этапность выполнения генетического исследования у пациентов с предполагаемыми моногенными аутовоспалительными заболеваниями

Fig. 6. The stage-by-stage of performing genetic research in patients with suspected monogenic autoinflammatory diseases

Риск развития амилоидоза в общей популяции пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой составляет 30%, а в популяциях высокого риска, в том числе не получающих терапию колхицином, нарастает до 75%; у пациентов с TRAPS-синдромом развивается с частотой до 25%; при криопирин-ассоциированных периодических синдромах в зависимости от фенотипа — от 2 до 25%. Периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D — наиболее благоприятное аутовоспалительное заболевание с точки зрения развития АА-амилоидоза (до 10%) [3, 32].

Значительно реже у пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями может развиваться синдром активации макрофагов. Также следует помнить о других органных повреждениях, описанных выше (нарушения слуха, зрения и др.).

### Современные представления о патогенезе и подходы к терапии моногенных аутовоспалительных заболеваний

Следует отметить, что применение антибактериальной, антигистаминной терапии не оказывает значимого влияния на течение воспалительных эпизодов, это было наглядно продемонстрировано клинической практикой. Эффективность базисных противовоспалительных препаратов, используемых в ревматологии, таких как метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид и др., не доказана. Согласно современным рекомендациям и практическому опыту в качестве симптоматического, обезболивающего и противовоспалительного средства во время обострения могут использоваться нестероидные проти-

вовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды или их комбинация [9–11, 33–39].

Колхицин является основным препаратом для лечения семейной средиземноморской лихорадки, он должен быть назначен сразу после постановки диагноза [38, 39]. С 1972 года колхицин применяется при этом заболевании, с 2016 года зарегистрирован. Детям до 5 лет он назначается в дозе 0,5 мг/сутки, 5–10 лет — 1 мг/сутки, старше 10 лет — 1,5 мг, максимальная доза для подростков составляет 2 мг/сутки, для взрослых — 2–3 мг/сутки. Следует отметить, что применение колхицина должно проводиться на постоянной основе и длительно (пожизненно) в необходимой дозировке. Применение колхицина в качестве симптоматического средства в момент атаки не является эффективным. В случае непереносимости препарата или недостаточного ответа на него (колхицинрезистентность) пациентам назначаются генно-инженерные биологические препараты. Колхицинрезистентностью, которая развивается у 3–15% пациентов, следует считать наличие более 6 типичных обострений в год или более 3 обострений в течение 4–6 месяцев; неполноценные обострения с повышением уровня реактантов острой фазы (С-реактивного белка, СОЭ, сывороточного амилоида А) не менее, чем в 2 раза между обострениями, амилоидоз. В реальной клинической практике в некоторых случаях колхицин может успешно использоваться при других моногенных аутовоспалительных заболеваниях (синдромы TRAPS и HIDS), однако при криопирин-ассоциированных периодических синдромах колхицин был неэффективен.

Таблица 1. Классификация моногенных аутовоспалительных заболеваний (адаптировано из M.Gattorno с соавт., 2019) [30]  
Table 1. Classification criteria of mAIDS (adapted from M.Gattorno et al., 2019) [30]

CAPS	FMF	TRAPS	HIDS/MKD
Подтверждающая мутация гена <i>NLRP3</i> * и $\geq 1$ из следующих признаков:	Подтверждающая мутация гена <i>MEFV</i> * и $\geq 1$ из следующих признаков	Подтверждающая мутация гена <i>TNFRSF1A</i> * и $\geq 1$ из следующих признаков	Подтверждающая мутация гена <i>MVK</i> * и $\geq 1$ из следующих признаков
Крапивница Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит) Нейросенсорная тугоухость	Продолжительность эпизодов 1–3 дня Артрит Боль в груди Боль в животе	Продолжительность эпизодов $\geq 7$ дней Миалгия Мигрирующая сыпь Периорбитальный отек Страдающие родственники	Желудочно-кишечные симптомы Шейный лимфаденит Афтозный стоматит
ИЛИ не подтверждающая мутация <i>NLRP3</i> ** и $\geq 2$ из следующих признаков:	ИЛИ не подтверждающая мутация <i>MEFV</i> ** и $\geq 2$ из следующих признаков:	ИЛИ не подтверждающая мутация <i>TNFRSF1A</i> ** и $\geq 2$ из следующих признаков:	
Крапивница Красный глаз: конъюнктивит, эписклерит, увеит Нейросенсорная потеря слуха	Продолжительность эпизодов 1–3 дня Артрит Боль в груди Боль в животе	Продолжительность эпизодов $\geq 7$ дней Миалгия Мигрирующая сыпь Периорбитальный отек Страдающие родственники	

Примечание: CAPS- cryopyrin-associated periodic syndromes, FMF- familial Mediterranean fever, TRAPS- tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome, MKD — mevalonate kinase deficiency. \*Подтверждающая мутация — патогенная или вероятно патогенная; \*\*Не подтверждающая — мутация неясной значимости

Таблица 2. Ингибиторы интерлейкина-1 при моногенных аутовоспалительных заболеваниях ([www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru))  
 Table 2. IL-1 inhibitors (canakinumab, anakinra) in monogenic autoinflammatory diseases

Препарат	Канакинумаб (полностью человеческое моноклональное антитело к IL-1 $\beta$ )	Анакинра (рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов IL-1)
Показания	CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)	HIDS/TRAPS/FMFкр*  CAPS / FMFкр*
Дата регистрации	05.03.2013	17.11.2016  Февраль 2021 — CAPS Ноябрь 2021 — FMF
Возраст/вес	2 года и старше, либо от 7,5 кг веса	Дети 2 года и старше, либо от 7,5 кг Взрослые  Дети ≥8 месяцев с весом ≥10 кг Взрослые
Дозировка	2–8 мг/кг максимально до 300 мг	≤ 40 кг — 2 мг/кг > 40 кг — 150 мг максимально до 300 мг  <50 кг — 1–4 мг/кг ≥ 50 кг — 100 мг/сут
Частота путь введения	Каждые 8 недель подкожно	Каждые 4 недели подкожно  Ежедневно подкожно

Примечание: CAPS- cryopyrin-associated periodic syndromes, MWS — Muckle-Wells Syndrome, FCAS — Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, CINCA/NOMID — Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, FMF- familial Mediterranean fever, кр-кколхицинрезистентная, TRAPS- tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome, MKD — mevalonate kinase deficiency \*кр- колхицинрезистентность

Современный подход к терапии у больных с моногенными аутовоспалительными заболеваниями и колхицинрезистентной семейной средиземноморской лихорадкой включает раннее применение ингибиторов интерлейкина-1, что имеет под собой определенные основания [7]. Учение об аутовоспалении создавалось как раздел медицины, изучающий патологию системы врожденного иммунитета, неотъемлемым атрибутом активации которой является формирование воспалительной реакции. Важнейшими регуляторами воспаления, играющими определяющую роль в его инициации, поддержании и прекращении являются цитокины — вещества, как правило, пептидной природы, являющиеся продуктами преимущественно активированных клеток иммунной системы, характеризующиеся близким действием, лишенные антигенной специфичности и обуславливающие межклеточные взаимодействия при различных физиологических и патофизиологических процессах, таких как гемопоэз, воспаление, иммунный ответ [7, 8]. Учение об аутовоспалении в значительной степени формировалось как учение о цитокиновой дисрегуляции, при которой нарушен баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. В организме цитокины взаимодействуют, формируя цитокиновую сеть, однако при той или иной нозологии можно выделить ведущее звено, воздействуя на которое можно добиться терапевтического успеха и подавить патологический процесс. Для классических моногенных аутовоспалительных заболеваний таким цитокином и ключевым медиатором патологического процесса стал Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Во многом, отчасти благодаря изучению аутовоспалительных заболеваний стала понятна важнейшая роль IL-1 $\beta$  как медиатора системы врожденного иммунитета в генезе воспаления: он вырабатывается в виде неактивной молекулы-

прекурсора, которая при необходимости в нем должна быть активирована. Для активации про-ИЛ-1 $\beta$  существует специальный супрамолекулярный мультибелковый комплекс, именуемый инфламмасомой, а заболевания относят к инфламмасомапатиям, в том числе это касается основных моногенных аутовоспалительных заболеваний, о которых идет речь в настоящем сообщении. Поэтому основной мишенью при моногенных аутовоспалительных заболеваниях стали ингибиторы IL-1 (канакинумаб, анакинра), которые являются препаратами первой линии при основных периодических лихорадках, они зарегистрированы в Российской Федерации. Показания, способы применения и дозы препаратов представлены в таблице 2. Эффективность терапии очень высокая, переносимость удовлетворительная и по числу нежелательных явлений не отличается от другой терапии [40–44].

Инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами осуществляется в ревматологических отделениях федеральных центров. Поскольку лечение является крайне дорогостоящим, его продолжение доступно для пациентов в рамках программы «Круг добра». 5 января 2021 года президент В.В. Путин подписал Указ № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими хроническими, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра». Цель фонда — обеспечение таких детей лекарственными препаратами и медицинскими изделиями, в том числе не зарегистрированными в Российской Федерации. Таким препаратом для пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями является ингибитор IL-1 канакинумаб.

Что касается других генно-инженерных биологических препаратов, то официальной регистрации при моногенных аутовоспалительных заболеваниях

нет, однако в современных клинических рекомендациях отражены отдельные ситуации для их использования по индивидуальным показаниям. Это подтверждает и клиническая практика.

### Заключение

Таким образом, среди детей с лихорадкой и признаками системного воспаления могут скрываться пациенты с редкими моногенными аутовоспалительными заболеваниями, которые следует выявлять и своевременно назначать им таргетную терапию. Чтобы заподозрить моногенное аутовоспалительное заболевание у пациентов с признаками системного воспаления, необходимо представлять себе, в каких ситуациях на это есть основания.

### Профиль пациента с моногенными аутовоспалительными заболеваниями:

- Исключены другие причины;
- Нет ответа на нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальные, антигистаминные препараты, есть ответ на глюкокортикоиды;

- Ранний дебют (до года);
- Повторные необъяснимые эпизоды лихорадки (не менее 3-х за 6 месяцев) длительностью от нескольких часов до нескольких недель;
- Клинические проявления: сыпь, артриты/артралгии, боли в животе, в грудной клетке, нейросенсорная тугоухость, конъюнктивиты, увеит, проявления со стороны центральной нервной системы;
- Повышение уровня острофазовых маркеров в крови (С-реактивный белок  $\geq 20$  мг/л, скорость оседания эритроцитов  $\geq 30$  мм/ч, сыровоточный амилоид А ( $>10$  мкг/л), отсутствие аутоантител;
- Отсутствие клинико-лабораторных проявлений между приступами;
- Семейный анамнез (аналогичные эпизоды у родственников);
- АА-амилоидоз, патология почек, гибель от острой почечной недостаточности у пациента или у родственников;
- Направление на проведение молекулярно-генетического исследования генов *MEFV*, *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* для подтверждения диагноза.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kastner D.L., Aksentuevich I., Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010; 140: 784–790. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.002
2. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-пресс. 2012. [Kuzmina N.N., Salugina S.O., Fedorov E.S. Autoinflammatory diseases and syndromes in children. Moscow: IMA-press. 2012]
3. Hashkes P.J., Laxer R.M., Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer, 2019; 820
4. Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспалительные заболевания. *Клин фармакол тер* 2020; 29(4): 49–60 [Rameev V.V., Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Bogdanova M.V., Moiseev S.V. Autoinflammatory diseases. *Kliniches kaya farmakologiya i terapiya* 2020; 29(4): 49–60 (in Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60]
5. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol. Ateneo Parmense* 2004; 75: 92–99
6. McDermott M.F., Aksentijevich I., Galon J., McDermott E.M., Ogunkolade B.W., Centola M., et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999; 97(1): 133–144
7. Federici S., Martini A., Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2013; 4: 351. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00351
8. Toplak N., Frenkel J., Ozen S., Lachmann H.J., Woo P., Koné-Paut I., et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(7): 1177–1182. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200549
9. Клинические рекомендации — Семейная средиземноморская лихорадка (Наследственный семейный амилоидоз) — 2023–2024–2025 (14.03.2023) — Утверждены Минздравом РФ [Clinical guidelines — Familial Mediterranean fever (Hereditary familial amyloidosis) — 2023–2024–2025 (03/14/2023) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ)] [http://disuria.ru/\\_id/13/1345\\_kr23E85p0MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/13/1345_kr23E85p0MZ.pdf) \ Ссылка активна на 8.10.2025
10. Клинические рекомендации — Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках) — 2023–2024–2025 (15.03.2023) — Утверждены Минздравом РФ [Clinical guidelines — Cryopyrin-associated periodic syndromes (Other specified disorders involving the immune mechanism, not elsewhere classified) — 2023–2024–2025 (03/15/2023) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ)] [http://disuria.ru/\\_id/14/1431\\_kr23E85p0M08p2M.pdf](http://disuria.ru/_id/14/1431_kr23E85p0M08p2M.pdf) \ Ссылка активна на 8.10.2025
11. Клинические рекомендации — Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках) — 2023–2024–2025 (16.03.2023) — Утверждены Минздравом РФ [Clinical guidelines — Tumor necrosis factor receptor gene mutation-associated periodic syndrome (TRAPS) (Other specified disorders involving the immune mechanism, not elsewhere classified) — 2023–2024–2025 (03/16/2023) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ)] [http://disuria.ru/\\_id/13/1339\\_kr23D89p8MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/13/1339_kr23D89p8MZ.pdf) \ Ссылка активна на 8.10.2025
12. Simon A., van der Meer J.W.S. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 86–98. DOI: 10.1152/ajpregu.00504.2006
13. Janeway T.C., Mosental H. Unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1908; 504–518. DOI: 10.1001/ARCHINTE.1908.000500800160002
14. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann. Intern. Med.* 1945; 23: 1–21



15. Reimann H.A. "Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948; 136: 239–244
16. Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018; 12(3): 61–69. [Fedorov E.S., Salugina S.O. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. Sovremennaya Revmatologiya 2018; 12(3): 61–69. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
17. Lachmann H.J., Papa R., Gerhold K., Obici L., Touitou L., Cantarini L., et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry Ann Rheum Dis 2014; 73: 2160–2167. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204184
18. Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Клинико-генетическая характеристика больных с TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) по данным федерального ревматологического центра. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (4): 64–71. [Salugina S.O., Fedorov E.S., Kaleda M.I., Kamenets E.A., Zakharova E.Y. Clinical and genetic characteristics of patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) according to the data from the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. PEDIATRIA n.a. G.N. Speransky. 2022; 101 (4): 64–71.] DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-64-71
19. Ter Haar N.M., Jeyaratnam J., Lachmann H.J., Simon A., Brogan P.A., Doglio M., et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the eurofever registry Arthritis Rheumatol, 2016; 68(11): 2795–2805. DOI: 10.1002/art.39763
20. Козлова А.Л., Блудова В.О., Бурлаков В.И., Райкина Е.В., Варламова Т.В., Курникова М.А. и др. Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(3): 326–334. [Kozlova A.L., Bludova V.O., Burlakov V.I., Raykina E.V., Varlamova T.V., Kurnikova M.A., et al. Mevalonate kinase deficiency syndrome: Single center experience. NauchnoPrakticheskaya Revmatologia 2021; 59(3): 326–334 (in Russ.)] DOI: 10.47360/1995-4484-2021-326-334
21. Levy R., Gérard L., Kuemmerle-Deschner J., Lachmann H.J., Koné-Paut I., Cantarini L., et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry Ann Rheum Dis 2015; 74: 2043–2049 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-20499
22. Monfort B., Desbays S., Dusser P., Bourguiba R., Savey L., Vinit C., et al. Cutaneous manifestations of monogenic auto-inflammatory diseases: An international cohort study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort J Am Acad Dermatol. 2022; 87(6): 1391–1394. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.08.015
23. Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В. CINCA/NOMID — редкий аутовоспалительный синдром в практике ревматолога. Опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1. Современная ревматология. 2024; 18(2): 25– [Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V. CINCA/NOMID is a rare autoinflammatory syndrome in rheumatological practice Experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors. Sovremennaya Revmatologiya 2024; 18(2): 25–32. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-25-32
24. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997; 17(1): 25–31
25. The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell. 1997; 90(4): 797–807
26. Drenth J.P., Cuisset L., Grateau G., Vasseur C., van de Velde-Visser S.D., de Jong J.G. et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. Nat. Genet. 1999; 22 (2): 178–181. DOI: 10.1038/9696
27. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet. 2001; 29(3): 301–305. DOI: 10.1038/ng756
28. Aksentijevich I., Nowak M., Mallah M., Chae J.J., Watford W.T., Hofmann S.R. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis Rheum. 2002; 46(12): 3340–3348. DOI: 10.1002/art.10688
29. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations. <https://infervers.umai-montpellier.fr/web/> \ Ссылка активна на 8.10.2025
30. Gattorno M., Hofer M., Federici S., Vanoni F., Bovis F., Aksentijevich I., et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1025–1032. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
31. Obici L., Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. Autoimmunity Reviews 2012; 12: 14–17 DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.016
32. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях — леваниях. Клин фармакол тер 2021; 30(4): 52–61 [Rameev V.V., Moiseev S.V., Kozlovskaya L.V. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2021; 30(4): 52–61 (in Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61
33. Ter Haar N.M., Oswald M., Jeyaratnam J., Anton J., Barron K.S., Brogan P.A. et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2015; 74(9): 1636–1644. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
34. Soriano A., Soriano M., Espinosa G. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. Front Immunol. 2020; 11: 865. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00865
35. Hansman S., Lainka E., Horneff G., Holzinger D., Rieber N., Jansson A.F., et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/ HIDS: a German PRO-KIND initiative. Pediatr Rheumatol Online J. 2020; 18(1): 17. DOI: 10.1186/s12969-020-0409-3
36. Ter Haar N., Lachmann H., Ozen S., Woo P., Uziel Y., Modesto C., et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013; 72(5): 678–685. DOI: 10.1136/annrheumdis2011-201268
37. Romano M., Arici Z.S., Piskin D., Alehashemi S. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist Ann Rheum Dis 2022; 81: 907–921. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221801
38. Ozen S., Demirkaya E., Erer B., Livneh A., Ben-Chetrit E., Giancane G., et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016 Apr; 75(4): 644–651. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22

39. Ozen S., Sağ E., Oton T., Gül A., Sieiro Santos C., Bayraktar D., et al. EULAR/PRReS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025; 84(6): 899–909. DOI: 10.1016/j.ard.2025.01.028
40. Kuemmerle-Deschner J., Gautam R., George A., Raza S., Lomax K.G., Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open.* 2020; 6(2): e001227. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001227
41. Neven B., Marvillet I., Terrada C., Ferster A., Boddaert N., Couloignier V., et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 258–267. DOI: 10.1002/art.25057
42. Walker U.A., Tilson H.H., Hawkins P.N., Poll T.V., Novello S., Levy J., et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the  $\beta$ -Confident Registry. *RMD Open.* 2021; 7(2): e001663. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001663
43. Benedetti F., Gattorno M., Anton J., Ben-Chetrit E., Frenkel J., Hoffman H., et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018; 378(20): 1908–1919. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1706314
44. Салугина С.О., Федоров Е.С. Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение. 2021; 15(6): 95–100. [Salugina S.O., Fedorov E.S. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of major monogenic autoinflammatory diseases: literature review and clinical observation. *Sovremennaya Revmatologiya* 2021; 15(6): 95–100 (in Russ)] DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-95-100

Поступила: 25.09.25

Received on: 2025.09.25

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Эпидермальная аллергия у детей

С.И. Барденикова<sup>1</sup>, О.Б. Довгун<sup>2</sup>, Э.Э. Локшина<sup>1</sup>, Л.А. Шавлохова<sup>1</sup>, Н.И. Багирова<sup>1</sup>,  
Г.Б. Кузнецов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127473, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира» ДЗМ, 107014, Москва, Российская Федерация.

## Epidermal allergy in children

S.I. Bardenikova<sup>1</sup>, O.B. Dovgun<sup>2</sup>, E.E. Lokshina<sup>1</sup>, L.A. Shavlokhova<sup>1</sup>, N.I. Bagirova<sup>1</sup>,  
G.B. Kuznetsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, 127473, Moscow, Russian Federation.

<sup>2</sup>St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, 107014, Moscow, Russian Federation.

В статье обсуждаются проблемы аллергии на животных: распространенность в разных популяциях, аспекты географической и возрастной эпидемиологии. Рассматриваются наиболее частые виды эпидермальных аллергенов, их основные носители, возможные пути эпидермальной сенсибилизации, факторы риска и связь с наследственной предрасположенностью. Акцентируется внимание на отсутствии гипоаллергенных пород животных. Обсуждаются значимость животных аллергенов в развитии аллергических заболеваний и их клинические варианты, базовые вопросы верификации диагноза и возможности молекулярной аллергодиагностики. Уделено внимание научной дискуссии об иммуномодулирующем влиянии ранней экспозиции (пренатально и постнатально) животных аллергенов при владении домашними питомцами с конкурентной индукцией или развитием эпидермальной аллергии, или программированием иммунной толерантности. Авторы анализируют эффективность традиционных методов профилактики эпидермальной аллергии, базирующихся на устранении экспозиции или избегании причинных триггеров, а также рассматривают инновационные возможности формирования толерантности и контроля содержания животных аллергенов в окружающей среде, которые помогут решать проблемы долгосрочной профилактики и надежно оптимизировать прогноз.

**Ключевые слова:** аллергены животных, толерантность, сенсибилизация, эпидермальная аллергия, дети, перспективы.

**Для цитирования:** Барденикова С.И., Довгун О.Б., Локшина Э.Э., Шавлохова Л.А., Багирова Н.И., Кузнецов Г.Б. Эпидермальная аллергия у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 127–137. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-127-137

The article discusses the problems of animal appearance: prevalence in different populations, aspects of geographic and age epidemiology. The most common types of epidermal allergens, their main carriers, possible pathways of epidermal sensitization, risk factors and connections with hereditary predisposition are considered. Attention is focused on the absence of hypoallergenic animal breeds. Cases of the occurrence of allergens in animals in the development of their diseases and their useful variants, basic issues of diagnosis verification and the possibilities of molecular allergy diagnostics are discussed. Attention is paid to the scientific discussion about the immunomodulatory effect of early exposure (prenatally and postnatally) to animal allergens in pet ownership with competitive induction or development of epidermal allergy, or programming of immune tolerance. The authors analyze the effectiveness of traditional methods of preventing epidermal allergies, based on eliminating exposure or avoiding causative triggers, and also consider innovative opportunities for developing tolerance and controlling the content of animal allergens in the environment, which will help solve the problems of long-term prevention and reliably optimize the prognosis.

**Key words:** animal allergens, tolerance, sensitization, children, epidermal allergy, perspectives.

**For citation:** Bardenikova S.I., Dovgun O.B., Lokshina E.E., Shavlokhova L.A., Bagirova N.I., Kuznetsov G.B. Epidermal allergy in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70:(6): 127–137 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-127-137

**А**ллергия на животных — актуальная проблема современной аллергологии и клинической иммунологии ввиду повсеместной распространенности аллергенов животных в окружающей человека среде и тесного контакта с ними в быту, в сельском хозяй-

стве и профессиональной деятельности. Затрагивая десятую часть населения планеты, она является третьей по частоте причиной респираторной аллергической патологии (после пылицы и клещей домашней пыли), а среди больных астмой в промышленно раз-

© Коллектив авторов, 2025

**Адрес для корреспонденции:** Барденикова Светлана Ивановна (автор, ответственный за переписку) — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины; ORCID: 0000-0002-3428-0843 e-mail: s\_bard@bk.ru

Локшина Эвелина Эдуардовна — к.м.н., проф. кафедры педиатрии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины; ORCID: 0000-0001-6006-7846

Шавлохова Лариса Аркадьевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины;

ORCID: 0009-0007-5914-987X

Багирова Наталья Ивановна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины; ORCID: 0009-0001-3920-2430

Кузнецов Георгий Борисович — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины; ORCID: 0000-0002-8529-1518

127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Довгун Оксана Борисовна — к.м.н., зав. отделением пульмонологии Детской городской клинической больницы святого Владимира; ORCID: 0000-0001-6306-1546

107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

витых странах процент эпидермальной сенсibilизации вырастает до 30 [1]. Жизнь человека и животных тесно связаны генеалогией и эволюцией видов. Существуют значительные географические различия в распространенности эпидермальной аллергии, ассоциированные с интенсивностью воздействия аллергенов одомашненных животных на хозяина, что в свою очередь зависит от их вида, ареала обитания, климата, роли в природной среде, бытовых условий и семейных норм их содержания: в некоторых культурах питомцы спят в доме в одной постели с людьми, в других — являются исключительно дворовыми обитателями. Интересные факты: число семей, имеющих животных в доме, значительно варьирует в разных уголках планеты — в Испании это лишь 5% жилищ, а в Новой Зеландии — 65% домов; в среднем в Европе и США владельцами собак и кошек являются свыше 30% населения. Что касается РФ — в России, по данным Центра питания и благополучия животных, домашних питомцев имеют 56% семей, причем их популяция постоянно растет: в 2023 году численность кошек составила 49,2 млн, собак — 25,5 млн. Верно говорят, что «Россия в первую очередь кошачья страна» [1–3]. Самая высокая плотность домашних животных, бесспорно, регистрируется в мегаполисах.

В мире наиболее распространено владение кошками и собаками, именно они стали неотъемлемой частью человеческой цивилизации 6–7 млн лет назад. Это традиционные животные-компаньоны, которых человек приручил и содержит вблизи себя для охраны жилища и общения. В наши дни в цивилизованном мире быстрыми темпами растет популярность содержания «домашнего зоопарка» с экзотическими грызунами, амфибиями, рыбами, птицами и насекомыми — одновременно с этим множится распространенность аллергии на этих представителей животного мира [4]. Присутствие кошек/собак (хомяков и кроликов, морских свинок и хорьков, попугаев и канареек, аквариумных рыбок) в квартире (комнате, постели), уход за сельскохозяйственными животными (конюшня, загон для скота, ферма), досуг и общение в спорте (конкур и выездка лошадей, кошачья дрессура и выставки), профессиональная работа (зоопарк, зверинец, океанариум, цирк, виварий, ветлечебница) — все виды контакта нагружают иммунную систему специфическими животными аллергенами. В результате многие владельцы/контакты сенсibilизируются более чем к одному виду живности одновременно. По литературным данным сенсibilизация к кошкам определяется практически повсеместно, и аллергия на кошек встречается в два раза чаще, чем аллергия на собак — ею страдает примерно каждый пятый житель планеты, причем в популяции людей с атопическим фенотипом гиперчувствительность к кошкам выявляется у 20–26% пациентов, к собакам — у 27% [5, 6]. Тем не менее,

значимость сенсibilизации к аллергенам животных недооценивают не только пациенты, в равной мере и врачи не вкладывают достаточного усердия и заботы в организацию адекватной профилактики экспозиции эпидермальных аллергенов. Вместе с тем, заслуживает пристального внимания неоспоримый факт приоритетного местопребывания современного человека в замкнутом пространстве жилого дома, рабочего офиса или учебных апартаментов, что составляет более 90% времени суток. В этих мало вентилируемых пространствах наблюдается высокая концентрация разнообразных бытовых аллергенов со значительной долей эпидермальных [7, 8].

### **Эпидермальные аллергены, их носители и условия экспозиции**

Эпидермальная аллергия — это аллергическая реакция, вызванная обладающими высоким аллергизирующим потенциалом протеинами эпидермального происхождения: из покровных тканей (эпидермис\перхоть, волосы, перья) и, главное, из экскретов (пот, моча, кал, слюна) домашних и фермерских животных, птиц и самого человека. Основным носителем эпидермальных аллергенов является перхоть/эпидермис, причем, иммуностимулирующий эффект аллергена из эпителия (кошки, в частности) в 5 раз выше аллергена из ее шерсти [1]. Человеком широко используется шерсть и мех, а также мясо и молоко животных. Безусловно, в результате термической и химической обработки содержание нативных (водорастворимых) аллергенов протеинов снижается, потому дубленые мех, шкура или кожа и крашенная шерсть в вещах и изделиях (подушки, перины и матрасы из натуральной шерсти и пуха, ковры, детские игрушки) реже вызывают аллергию, особенно при качественной обработке (кашемир, шерсть альпака, меринос).

Аллергия на сельскохозяйственных животных — лошадей, овец, коз, коров, свинок, верблюдов — чаще развивается как профессиональная (риск выше, если они дикие или бродячие), но может формироваться в процессе бытового общения: так, сенсibilизация к перхоти лошади распространена у пользователей гужевого транспорта, любителей верховой езды и лиц, занимающихся конным спортом, у пациентов реабилитационной иппотерапии. Описаны эксклюзивные случаи сенсibilизации при контакте с тематическими изделиями — щетки, смычки для инструментов, антикварная мебель. Впрочем, конский волос широко используется при изготовлении матрасов, ковров, войлока; не следует забывать и о лечебно-профилактических сыворотках, которые готовят гипериммунизацией лошадей-продуцентов специфическими антигенами. Наконец, многие современные косметические и лечебные средства (амбра, мускус, коллаген, кератин, воск и жиры, экстракты в составе шампуней, духов, крема, пудры,



мази и суппозитории, пищевых биологически активных веществ) содержат потенциально реактогенные животные компоненты [9].

Иммунологической активностью обладают перо (курицы, утки, гуся, индейки, попугая, голубя) и пух птиц в подушках и перинах, одеялах и одежде (зимние пуховики) [10]. Однако истинная аллергия на само птичье перо встречается гораздо реже, чем принято считать, она варьирует в диапазоне 0,5–14% благодаря адекватной обработке коммерческих изделий: механическому удалению грубой сухой пыли, стирке и сушке (при  $T=125^{\circ}\text{C}$ ), биотоксичной химической чистке [11]. Оперение птиц, как и шерсть животных, попутно может «хранить» в себе широкий микс видовых аллергенов пылевых клещей, микрогрибов, бактерий, паразитов, насекомых. Именно потому сенсibilизация с верификацией положительных кожных аллергопроб с экстрактами перьев, где содержатся не только белки птичьей сыворотки и помета, но и аллергены разнообразных естественных сателлитов, регистрируется у 43% обследуемых, тесно контактирующих с перьевым покровом пернатых. Так, у орнитологов и владельцев попугаев, канареек и домашних перин клинические реакции вызывают аллергены пылевых клещей, живущих и питающихся в птичьих перьях. Ко всему, у пациентов с сенсibilизацией к куриному перу нередко наблюдается пищевая аллергия на яйцо (желток/белок/мясо) [12]. Наконец, в список носителей животных аллергенов следует внести эпидермис и мочу мелких грызунов — «спутников» человеческого жилища, обитающих внутри или ищущих приют вблизи особенно старых, ветхих домов [1, 13].

Известно, что волос и эпидермис человека вызывают аллергические симптомы; при этом развитие аллергии возможно, как на собственные волосы, так и на волосы натуральных постороннего человека (например, у парикмахеров) или на искусственные. В данной ситуации основная причина кроется не в самом человеческом волосе, обладающем идентичным собственной коже (нереактогенным) кератином, а в непереносимости неправильно подобранных косметических средств личной гигиены и ухода за волосами. Модифицирующее влияние на белковую структуру волоса могут оказать шампуни, кондиционеры, лаки, краски, ароматизаторы и консерванты искусственных тресс из морских водорослей, клей в париках и металл фиксирующих микроколец при наращивании прядей волос. Ко всему, волосы человека являются уникальным носителем и переносчиком гетерогенных аэроаллергенов [14, 15]. Изменить антигенность волос могут системные медикаменты, вредные профессиональные или бытовые химикаты и их токсические метаболиты. Вместе с тем, нельзя игнорировать и противостояние «встревоженной» агрессивными контактами самой иммунной системы (в частности, кожного барьера),

отвечающей протестной суперзащитой с развитием аллергического повреждения собственных тканей организма.

Помимо сказанного, активные эпидермальные аллергены в большом количестве находятся в атмосферном воздухе и пыли вблизи объектов содержания животных: конюшен, загонов и ферм, птицеводческих хозяйств, зверосовхозов, скотобойных пунктов, кожевенных фабрик. Именно потому в зоне серьезного риска по развитию аллергических заболеваний находятся не только люди, профессионально занятые работой с животными, но и проживающие на данной территории или по соседству, особенно имеющие склонность к атопии [16]. Высоки шансы сенсibilизации у сотрудников зоопарков, цирков, ветлечебниц и вивариев, так, эпидермальная аллергия развивается у 23–47% персонала медицинских лабораторий [17, 18]. Ко всему следует добавить, что шерстяная/перьевая «шуба» животных служит прекрасной биологической средой обитания не только клещей домашней пыли, бактерий, но и накопления колоссальной массы случайных носителей аллергенов иного происхождения, например, ландшафтных пылевых зерен и микроспор атмосферной плесени с продуктами их жизнедеятельности. В результате, обитающие в пуховых недрах «добровольные партнеры», являются дополнительными источниками самостоятельного сенсibilизирующего антигенного ресурса.

Очевидна потенциальная алергизирующая способность как прямых, так и непрямых бытовых контактов с животными, к тому же, равно опасно как постоянное (совместное проживание в квартире), так и эпизодическое общение (транспорт, школа, офис, дома держателей животных). Важно знать, что появление клинических симптомов аллергии не всегда связано с непосредственной коммуникацией с животными — половина пациентов с эпидермальной сенсibilизацией никогда не содержали питомцев в доме. Средствами пассивного переноса аллергенов в среду, где животных нет, являются одежда, обувь, волосы и предметы обихода владельцев; более того, их распространению в жилых помещениях и социальных учреждениях способствуют системы центральной вентиляции. Посему у сенсibilизированных лиц симптомы аллергии могут возникнуть в общественных местах при явном отсутствии животных, но с достаточной концентрацией их аллергенных протеинов — в цирке, зоопарке, ипподроме, даже при ношении одежды из меха или пуха, и, наконец, в квартире, где когда-то жили животные [5, 7, 8].

Известно, что животные в процессе гигиенического ухода за собой вылизыванием (груминг) очищают покровы от грязи и удаляют отлинявшие волоски шерсти вместе с эпидермисом. Между тем, шерсть и перхоть, пропитанные слюной, содержащей продуцируемый слюнными железами глав-

ный кошачий аллерген Fel d 1, являются удобным посредником распространения в окружающей среде, аэродинамического распределения в пространстве этих чрезвычайно «летучих» чешуек малых размеров и веса, которые легче микроклетей домашней пыли, и их фиксации на поверхностях пола и мебели. Так, аллергены кошки ассоциированы со взвешенными в воздушной среде мельчайшими (до 5 мкм) фрагментами пыли, собачьи же в два раза крупнее (более 9 мкм). При уборке помещений аллергенные носители в виде частиц слущенной кожи животных поднимаются и долго кружат в атмосфере комнаты, медленно оседая и накапливаясь в бытовой пыли, пассивно переносятся на одежде или потоком воздуха, обнаруживаются в автомобилях, на разных этажах общественных учреждений, в домах без кошек. Очевидно, что уровни пороговой концентрации животных аллергенов, способные инициировать как аллергический ответ (так и толерантность), весьма индивидуальны. Вполне вероятно, что такие мизерные антигенные нагрузки могут быть недостаточны для быстрой первичной сенсибилизации, однако даже низкие дозы аллергенов суммируются при передвижении в пространстве. К тому же, для уже гиперчувствительных пациентов концентрации, провоцирующие обострение аллергического заболевания, весьма индивидуальны [8].

### Эффекты иммуномодуляции при владении животными

Аллергия на животных характеризуется наследственной предрасположенностью. Семейная отягощенность в нескольких поколениях выявляется у 50% таких пациентов, главным образом, по отцовской линии, она способствует развитию сенсибилизации и перерастает в атопическое заболевание при определенном образе жизни, точнее — реализуется в условиях тесного контакта с животными [1]. Мнения ученых о влиянии содержания животных в доме на здоровье ребенка и рисках генерации аллергических заболеваний весьма противоречивы [16, 19–21]. До недавнего времени было принято считать, что раннее и длительное воздействие эпидермальных аллергенов (в том числе *in utero*) является индуктором развития астмы при наличии наследственного отягощения [16, 20, 22]. Показано, что у детей, контактирующих с животными в течение первого года жизни, в 2–3 раза выше вероятность развития сенсибилизации и аллергии к животному эпидермису в сравнении с детьми, которые начали общаться с ними в более позднем возрасте; при этом, эпизодические контакты опаснее владения питомцами в собственной квартире [1, 7, 16, 19, 22–24]. Однако другие исследования демонстрируют прямо противоположный эффект: ранний контакт с аллергенами животных влечет за собой ограничение эволюции аллергии в позднем возрасте, что особенно важно для детей с семейной

историей атопии; причем сдерживание формирующейся сенсибилизации сохраняется во взрослой жизни и распространяется на аллергены иного происхождения [22, 25].

Показано, что пренатальное воздействие домашних животных положительно влияет на иммунный статус ребенка еще до рождения; впрочем, материнский IgE не проникает через плаценту, однако плод способен самостоятельно продуцировать IgE-антитела уже на 11-й неделе гестации, поэтому реактивный иммунный ответ регистрируется уже у новорожденного. Доказано, что экспонирование эпидермальных аллергенов в дородовом периоде и раннем детстве (профессиональная материнская экспозиция, контакты внутри и вне дома) коррелирует с достоверно низким формированием специфической сенсибилизации и уровнями общего IgE (на 28% ниже) в будущем [20, 21, 26–28]. Интересно, что младенцы, растущие рядом или в фермерском хозяйстве в течение первого полугодия жизни и косвенно контактирующие с домашними скотом и птицами, менее склонны к развитию аллергии, поскольку, подвергаясь воздействию микробов, их иммунная система постоянно и интенсивно «тренируется», приобретая в итоге конкурентной борьбы с потенциальными триггерами «разумную» толерантность [27]. По всей видимости, микробный механизм защитного антиаллергического эффекта является ключевым: животные радикально изменяют микробную экологию дома, активно способствуя проникновению бактерий с воздухом, водой, почвой. Именно потому в бытовой пыли жилища владельцев домашних питомцев (собак, особенно) наблюдается разнообразный спектр таксонов бактерий, коррелирующих с уличными типами [19, 29, 30]. Одновременно со сменой домашнего микробного пейзажа энергично меняется микробиота внутри человека с ведущими линиями бактериальной колонизации желудочно-кишечного тракта: под воздействием иммунных модификаторов (бактериальные эндотоксины, грибковые бета-глюканы) формируется ранний кишечный микробиом и реализуется модуляция созревающей иммунной системы младенца с развитием адекватной толерантности к многообразным аллергенным стимулам. Конкурентная индукция определяющего T1-фенотипа иммунного ответа при подавлении T2 программирования может способствовать профилактике будущих аллергических заболеваний ребенка. Более того, как показывает практика, одновременное содержание в доме двух и более животных оказывает значительно более мощное иммуномодулирующее действие и благоприятствует защите от аллергии посредством громадного разнообразия бактериальной флоры в среде обитания (эффект «мини-фермы») и индукции толерантности к широкому спектру совокупного потенциала внутренних и внешних аллергенов [21, 25, 28, 31]. Так, владение

кошками снижает риск развития сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли, а собаками — ингибирует формирование гиперчувствительности к травам. В итоге шансы специфической сенсибилизации и аллергических заболеваний существенно падают.

Практический интерес представляет колоколообразная кривая зависимости уровня специфической сенсибилизации от дозы экспозиции эпидермальных аллергенов: самая высокая гиперчувствительность коррелирует с низким, но постоянным уровнем воздействия аллергена, а экстремальная нагрузка вызывает транзиторную гиперпродукцию IgE, сменяющуюся выработкой регуляторного цитокина IL-10 с образованием аллерген-специфических блокирующих IgG4-антител — «свидетелей» пластичной адаптации иммунитета и формирования толерантности на фоне успешной модификации T2-клеточного ответа [8, 28, 31–33]. Таким образом, иммуномодулирующий эффект владения домашними животными зависит от времени и уровня воздействия животных аллергенов на организм ребенка: максимальная польза сказывается при ранней экспозиции в период активного становления иммунитета. Поздние контакты у пациентов с atopическим семейным анамнезом увеличивают риск приобретения аллергического фенотипа, а у ребенка с уже сформированной сенсибилизацией к эпидермальным аллергенам, способствуют прогрессированию аллергического заболевания и снижению эффективности проводимой терапии [21, 29, 30, 32]. Однако пороговая доза причинного аллергена, которая инициирует клинические проявления аллергии, строго индивидуальна, а иммуномодулирующий эффект начинает работать у людей с atopией независимо и латентно, задолго до старта клинической манифестации.

### Патогенетические основы клинического полиморфизма

Итак, повышенная чувствительность организма к аллергенам животных может стать или самостоятельной инициирующей причиной аллергических реакций, или весомым стимулом аллергопатологии в числе совокупности бытового антигенного разнообразия. Наиболее распространенные клинические синдромы аллергии на животных могут быть вызваны различными типами иммунных реакций: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма опосредуются преимущественно реакциями гиперчувствительности немедленного типа (атопические); замедленные T-клеточные реакции IV типа играют главную роль в развитии контактного (ослюнение, укус, царапина) дерматита/крапивницы и регистрируются у владельцев кошек, собак, шиншиллы, хорьков, ежей; иммунокомплексный механизм (III тип) лежит в основе формирования аллергического альвеолита/пневмонита [8]. Не исключен

и клинический вариант опасной для жизни аллергической реакции в виде анафилаксии, описаны уникальные случаи анафилактического шока на царапины или укусы карликового хомячка, песчанок, мышей, зафиксированы единичные факты анафилаксии на укус лошади, а также на инъекции фарм-субстанций с примесью белков животного происхождения [34–36]. Кстати, уместно заодно упомянуть о случаях генерализованной (перекрестной) реакции на человеческую семенную плазму у сенсибилизированных к аллергену собаки Can f5 пациентов [37]. Важно понимать, что фенотипическое разнообразие клинических вариантов и полиморфизм течения от субклинических до ярко выраженных форм обусловлены мощностью прессинга окружающих агрессивных средовых факторов на индивидуально наследуемые генетические маркеры уязвимости, в то же время, эффект линейно не зависит от концентрации аллергенов в рабочей атмосфере. Следует заметить, что клинический ответ на экспозицию аллергенов данной группы может проявиться в любое время года, ибо провоцируется как постоянной циркуляцией причинных аллергенов в окружающей среде, так и случайными контактами, причем, клинические вариации не коррелируют с видом и уровнем сенсибилизирующих животных аллергенов [38].

### Главные аспекты диагностики эпидермальной аллергии

Верификация диагноза эпидермальной аллергии базируется на детальном сборе анамнеза (клинического, экологического) и хронологии появления клинических симптомов вслед за экспозицией носителей причинных аллергенов, значимость которых подтверждается положительными аллергопробами (*in vivo* или *in vitro*) при скрининговом обследовании, констатирующими специфическую сенсибилизацию. Наиболее широко используются кожные тесты (скарификационные, прик-тесты) или определение специфических IgE в сыворотке крови; результаты методов сопоставимы в 94–100% случаев [1, 5]. Положительный специфический ответ может или подтверждать роль эпидермальных аллергенов в развитии аллергической болезни, или указывать на высокий риск развития аллергического заболевания, демонстрируя латентную сенсибилизацию при отсутствии сопровождения клиническими симптомами. Компонентная диагностика (ImmunoCAP) предоставляет возможность не только глубоко проанализировать фактический профиль гиперчувствительности, определить значимые аллергены уже в низких концентрациях и в образце, взятом у пациента, а также различить первичную сенсибилизацию, косенсибилизацию, разобраться с перекрестной реактивностью, опосредованной гомологией белковых последовательностей в структуре эпидермальных аллергенов разных животных [38–40].

Так, при использовании в диагностике экстрактов нельзя различить перекрестно-реактивные аллергены, например, Fel d 4 (кошки), Equ s 1 (лошади) и Can f 6 (собаки), которые проявляют сходство за счет паналлергенов (сывороточных альбуминов и, в большей степени, некоторых липокалинов) — маркеров кросс-реактивности [41–43]. Диагностическая панель к эпидермальным аллергенам (ImmunoCAP) дает возможность определить сенсибилизацию к широкому кругу домашних и сельскохозяйственных животных, где в спектр бытовых аэроаллергенов помимо шерсти и эпителия кошки и собаки, включены аллергены домашних грызунов (эпителий морской свинки, эпителий кролика, хомяка, крысы, мыши). Однако, определяя клиническую значимость идентифицированных животных аллергенов, нужно понимать сложность вычленения их непосредственного влияния из спектра замысловатого бытового микса. Следует напомнить, что диагностические тесты в виде провокационной экспозиции аллергенов интраназально и ингаляционно в педиатрической практике не применяются.

Основные продуценты аллергенов у многих животных сегодня полностью определены, выделены и хорошо изучены главные (высокомолекулярные, полные) антигены — потенциально мощные генераторы иммунной реакции, наиболее значимые мажорные и минорные применяются в молекулярной диагностике [8, 33, 44–46]. Так, в настоящее время идентифицированы и зарегистрированы в номенклатуре Всемирной организации здравоохранения восемь аллергенов кошки (лат. *Felis domesticus*). Большой мажорный аллерген Fel d1 (утероглобин) продуцируется железистой тканью слюнных, слезных, половых, анальных и слезных желез, он является видоспецифичным белком — его производит весь род кошачьих независимо от породы, пола, возраста и массы тела, длины шерсти, условий содержания в помещении или на улице. Впрочем, уровень Fel d 1 индивидуален, вариателен у разных особей в разные сезоны года, более того, концентрация зависит от возраста животного: у котят и старых животных уровень аллергена ниже, чем у половозрелых особей, у котят его содержание выше, чем у кошек или кастрированных животных (выработка падает в 3–5 раз). Занятно, слюнные железы наших сибирских кошек продуцируют наименьшее количество Fel d 1. Более 90% больных с аллергией на кошек имеют IgE-антитела к этому гликопротеину, потому их определение используется в качестве маркера истинной, первичной сенсибилизации. Интересно, что у людей с IgE-гиперчувствительностью к Fel d 1 встречается перекрестная аллергия на собаку и лошадь, а также другие виды редких крупных кошачьих (сибирский тигр, лев, ягуар, леопард). К минорному аллергену Fel d 2 (альбумин), содержащемуся в сыворотке, перхоти и слюне, чувствительны 25% людей с аллергией на кошек. Весьма любопытно, в когorte сенсиби-

зированных к нему пациентов, при употреблении в пищу мяса свиньи (особенно сырого или недоваренного) описан синдром пищевой аллергии «кошка—свинина», опосредованный перекрестной реакцией между сывороточными альбуминами этих животных, проявляющийся оральным аллергическим синдромом с зудом в полости рта, высыпаниями на коже в виде крапивницы или ангиоотека, реже анафилаксией [47, 48]. Известны также случаи жизнеугрожающей отсроченной системной анафилактической реакции на красное мясо млекопитающих вследствие синтеза сенсибилизированными к кошачьим аллергенам лицами IgE-антител к молекуле альфа-гал дисахарида — «альфа-гал синдром» [49]. Другой кошачий аллерген Fel d 4 — внеклеточный белок липокалин, в организме он выполняет функции транспортера активных молекул, в частности феромона, регулирующего посредством химических сигналов популяционное и половое поведение.

Аллергены собак (лат. *Canis familiaris*) идентифицированы в количестве семи — Can f 1–7, обнаружены в слюне, шерсти и перхоти. Can f 1 и Can f 2 принадлежат к семейству липокалинов — это главные мажорные маркеры первичной сенсибилизации; при этом, первый — распознается у 50–90% пациентов с повышенной чувствительностью к собакам, причем, его концентрация в эпидермисе разных пород неодинакова; последний — имеет гомологию с кошачьим аллергеном Fel d 4. Can f 3 — сывороточный альбумин, является минорным аллергеном, и ввиду высокой идентичности белковой структуры способен перекрестно реагировать с альбуминами других пушных животных. Can f 5 представлен только у самцов собак простатическим калликреином — андроген-связывающим белком, экспрессируемым в предстательной железе кобелей [37].

Обследование Российской когорты детей с вероятной аллергопатологией на сенсибилизацию к отдельным молекулам животных аллергенов продемонстрировало гораздо более высокую распространенность по сравнению с европейцами — 58,21% против 30%, причем к аллергенам кошек выше, чем к аллергенам собак (соответственно — 84,62% и 59,19%), а гиперчувствительность к мажорным аллергенам составила: к Fel d 1 — 90,91%, к Can f 1 — 73,29%; подобные тенденции зависят от условий содержания домашних питомцев, длительности контакта и тяжести аллергического заболевания [40].

### Современные парадигмы профилактики и лечения аллергии на животных

Бесспорно, кардинальным методом лечения и профилактики эпидермальной аллергии признано полное устранение экспозиции или избегание контактов с «причинными» животными, либо контроль содержания их аллергенов в окружающей среде [1, 33, 50]. Потенциальным владельцам рекомендуется



не заводить домашних питомцев, предварительно не убедившись в отсутствии аллергии, а при рождении в семье малыша-атопика целесообразно подождать приобретать животного, пока младенец подрастет хотя бы до двухлетнего возраста [7]. При этом важно понимать, что вопреки бытующему мнению, пород собак и кошек, не вызывающих аллергию, не существует, даже лысые без шерсти/подшерстка. Безусловно, отсутствие шерсти у питомца снижает скорость распространения в помещении биопродуктов его жизнедеятельности и препятствует концентрации пыли на нем самом, но такие животные больше потеют, а их кожные железы секреторно гораздо активнее; более того, общение с ними не исключает воздействие других аллергенов, в частности слюны [45, 51]. Считается лишь частично доказанным положительное влияние кастрации на уровень аллергенности животных ввиду разнообразия экскретов.

Если аллергия у владельца уже развилась, а животное живет с аллергиком под одной крышей, рациональной мерой будет подыскать любимцу новый дом. Однако на практике, наличие аллергии выясняется лишь спустя какое-то время после приобретения и совместного проживания с домашним питомцем. Показательна статистика работы приютов для животных в разных странах мира, где среди причин лишения домашних животных крова и заботы в 5% случаев указано «развитие аллергии» у домохозяев [52]. Важно знать, что после удаления животного из дома снижение концентрации специфических аллергенов происходит крайне медленно, они сохраняются в помещении более 1,5 лет. Наконец, существуют исключительные обстоятельства, когда вовсе нельзя расстаться с преданным другом — собаки-поводыри. Очевидно, что рекомендации по отселению животного из дома должны быть в каждом случае индивидуальными, учитывающими разносторонние аспекты, включая возможность эффективного контроля прямых и косвенных контактов.

В случаях игнорирования запрещающих рекомендаций, когда животное остается в квартире, регламентируется соблюдение важных правил для обеспечения безопасного «сожительства» и общения с домашними любимцами: необходимо содержать их подальше от детской спальни, убрать все коллекторы пыли, ежедневно делать влажную уборку, использовать воздухоочистители и пылесосы с воздушными HEPA-фильтрами (класса P13, H14), улавливающими взвешенные частицы размером до 0,1–0,3 микрона, контролировать вентиляцию и циркуляцию воздуха в доме, регулярно менять и стирать одежду, мыть руки после тактильного общения с питомцем. В этой ситуации самого питомца необходимо регулярно стричь в зоопарикмахерской, часто мыть (2–3 раза в неделю), применяя специальные разрушающие аллергены лосьоны

и удаляющие их шампуни [6, 45]. Впрочем, исследования доказывают лишь кратковременную эффективность подобных физических методов профилактики, уровень кошачьих аллергенов после мытья возвращается к исходному уже через 24 часа [5, 53]. Чтобы избавиться от специфического запаха животных выделений, надлежит чаще менять наполнитель кошачьего туалета, осторожно применяя дезодорирование, а также систематически тщательно стирать подстилку, на которой спит животное; при этом все санитарно-гигиенические мероприятия должны проводиться здоровыми родственниками пациента-аллергика. Важно кормить питомца качественной пищей, поскольку здоровое животное меньше линяет и производит перхоти.

Между тем, все эти меры применимы лишь к содержанию собственных животных в персональном жилье. В реальной жизни не исключены прямые и непрямые контакты с питомцами, принадлежащими родственникам, соседям, друзьям, или невольное общение с животными-пассажирами в транспорте, или многочасовая коммуникация в публичном помещении (офис, школа, детский сад) с анонимными держателями животных. Нельзя забывать, что эпидермальные аллергены относятся к аэроаллергенам и потому легко распространяются в неограниченном пространстве современного города. Посему, физические методы, направленные на снижение содержания аллергенов животных в воздухе, безусловно важны, но не оправданы практикой, поскольку не исключают экспозицию вне дома. Таким образом, очевидна невозможность абсолютно полной элиминации эпидермальных аллергенов из окружающей аллергика среды.

Для минимизации клинических проявлений эпидермальной аллергии (назальных и глазных симптомов, кожной сыпи) целесообразно профилактическое применение антигистаминных препаратов перед предполагаемым контактом: визит в гости к владельцам домашних питомцев, посещение культурно-зрелищных мероприятий в цирке, зоопарке, зоосаде, зоотеатре, дельфинарии, океанариуме; однако, фармсредства способны лишь временно облегчить симптомы [1]. Наряду с ними снизить воздействие животных аллергенов помогают технические средства индивидуальной защиты глаз (плотно прилегающие очки), носа (противопылевые маски-респираторы, улавливающие до 98% аэроаллергенов в фильтруемом воздухе), гипоаллергенная одежда (в случаях дерматологических проявлений); moreover, эти меры должны использоваться в дополнение к базовым средствам контроля. Таким образом, перечисленные профилактические мероприятия не рассматриваются как исключительные, заменяющие радикальную элиминацию причинных аллергенов, поскольку каждый из них в отдельности или вместе не решают проблему долгосрочной перспективы.

## Альтернативные возможности и реальные перспективы

Поскольку стратегии избегания аллергенов дают временный и ограниченный эффект, для повышения шансов безопасного сосуществования пациентов с уже верифицированной эпидермальной аллергией с животными, важны альтернативные возможности. Наука активно разрабатывает все новые способы защиты гиперчувствительных к животным аллергенам людей и ищет способы понизить аллергенность самих питомцев, включая редактирование генов, ответственных за выработку белков-аллергенов [5, 45, 54, 55].

В настоящее время в мире уже имеется опыт успешного применения болезнь-модифицирующей аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при аллергии на кошек и собак, в том числе, сублингвальной (СЛИТ). Известно, что лечебные зарубежные вакцины являются моноаллергенными, то есть содержат только один рекомбинантный главный кошачий Fel d 1, что для гарантированного защитного иммунного ответа недостаточно, потому сегодня в антигенный состав препарата справедливо вводятся и другие специфические аллергены животного. Следует заметить, что в Российской Федерации данные импортные вакцины не зарегистрированы, а коммерческие водно-солевые эпидермальные аллергены отечественного производства предназначены исключительно для диагностических целей.

Российские ученые разработали генно-инженерную вакцину «против аллергии на кошку» на основе аллерготропина (конъюгат модифицированного аллергена и иммуномодулятора полиоксидония), она является инновационным препаратом и содержит все клинически значимые кошачьи аллергены. Наполняет оптимизмом долгожданная новость — вакцина прошла третий этап доклинических исследований и после клинических испытаний будет зарегистрирована и доступна к применению [56]. Введение пациенту возрастающих доз причинного аллергена позволяет добиться десенсибилизации и устойчивой толерантности, обеспечивая длительную защиту за счет образования IgG4-антител, конкурентно блокирующих связывание специфических IgE-протеинов с Fcε-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов [5]. Важно, что метод демонстрирует одновременное снижение гиперчувствительности и на других «пушистых» животных, таких как кролик, лошадь, мышь, крыса, хомяк, корова [57]. Недавно в США продемонстрирован способ лечения аллергии на кошек с помощью моноклональных (человеческих, рекомбинантных) блокирующих IgG4-антител против основных аллергенов кошки, способных быстро связывать иммунодоминантный кошачий Fel d 1 до взаимодействия со

специфическими рецепторами эффекторных клеток, предотвращая ранний иммунный ответ [58].

Еще одна попытка ученых ослабить аллергическую реакцию человека на эпидермальные аллергены — иммунизация самих кошек против их же мажорного аллергена Fel d 1. Разработана и протестирована вакцина, индуцирующая синтез в организме кошки специфических IgG-аутоантител, нейтрализующих молекулу Fel d 1 *in situ*, снижая аллергенность кошачьих секретов [59]. Наконец, обнадеживающие результаты продемонстрированы в пилотном исследовании по лечению аллергии на кошку методом уникального снижения до 50% экспозиции в шерсти и перхоти основного кошачьего аллергена с помощью вводимых в корм блокирующих IgY-антител, полученных путем обработки яичного желтка в пище доминирующим аллергеном Fel d 1; в результате, не нарушая физиологии животного, поликлональные яичные антитела IgY против Fel d 1 (анти-Fel d 1 IgY) эффективно нейтрализуют главный триггер на пути от его производства в организме кошки до активации эффекторных клеток аллергии в организме человека [60].

## Заключение

Атопия снижает возможность адаптации организма в среде обитания. Эволюционная биологическая доктрина об «искусстве побеждать» в ослабленном состоянии базируется на понятии гандикапа (форы), то есть уравнивании шансов путем преимущественного права слабого по силе участника. В состязании «иммунитет / внешняя среда» жизнь предоставляет разумный временный бонус (*in utero* и далее — в первые 6–12 месяцев после рождения) формирующейся иммунной системе малыша, дабы успеть выработать толерантность к потенциально сильным эпидермальным аллергенам, одновременно модулируя развитие раннего кишечного микробиома, кардинально влияющего на иммунный ответ. Важно, что иммуномодулирующий эффект владения домашними животными зависит от длительности и уровня воздействия животных аллергенов на пластичный иммунитет ребенка: максимальная выгода при ранней экспозиции. Одновременно представляется перспективным внедрение новых биотехнологий борьбы с отклонениями иммунитета с помощью средств стимуляции антиген-специфического иммунного ответа, индукции регуляторных Т-клеток (T reg) или использования пробиотиков. Полезные коррективы могут внести и усовершенствованные лабораторные технологии, выявляя аллергенные молекулы из индивидуальных образцов от домашнего питомца конкретного пациента и определяя антитела в низких концентрациях даже у малышей, что сделает элиминацию ранней и эффективной.

Очевидно, что для организации результативной элиминации чрезвычайно важно знание общего

профиля сенсibilизации владельца с гиперчувствительностью к эпидермальным аллергенам включительно. При этом, динамическое отслеживание эпидермальной сенсibilизации у детей с индивидуальным риском позволяет прицельно прогнозировать развитие заболевания, а массовый мониторинг пациентов с уже реализованной аллергопатологией представляет особый интерес для возможности предвидения нежелательных событий в масштабе здоровья целой популяции. Авторы статьи недавно опубликовали результаты анализа 30-летнего

динамического наблюдения когорты пациентов-аллергиков, констатирующего тенденцию относительной стабилизации роста уровней эпидермальной сенсibilизации в наши дни [61]. Безусловно, оптимизировать прогноз помогает профессиональная информированность врачей и партнерство родителей, разумно меняющих условия содержания животных в доме (осознанный выбор, регуляция оптимальной численности, адекватный уход), причем наглядность ежегодного мониторинга сенсibilизации существенно повышает комплаенс.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мачарадзе Д.Ш., Беридзе В.Д. Аллергия к домашним животным: особенности диагностики и лечения. Лечащий врач. 2009; 11: 72–75. [Macharadze D.Sh., Beridze V.D. Pet Allergies: Diagnosis and Treatment. Lechashij vrach. 2009; 11: 72–75. (in Russ.)]
2. Gusareva E.S., Bragina E.J., Deeva E.V., Kazakevich N.V., Puzyrev V.P., Ogorodova L.M., et al. Cat is a major allergen in patients with asthma from west Siberia, Russia. Allergy. 2006; 61(4): 509–510. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01034.x
3. Новости в России и мире [TASS Russian News Agency (in Russ.)]. <https://tass.ru/novosti-partnerov/20499757> \ Ссылка активна на 10.11.2025
4. Diaz-Perales A., González de Olano D., Perez-Gordo M., Pastor-Vargas C. Allergy to Uncommon Pets: New Allergies but the Same Allergens. Frontiers in Immunology. 2013; 4: 492. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00492
5. Dávila I., Domínguez-Ortega J., Navarro-Pulido A., Alonso A., Antolín-Amerigo D., González-Mancebo E., et al. Consensus document on dog and cat allergy. Allergy. 2018; 73(6): 1206–1222. DOI: 10.1111/all.13391
6. Satyaraj E., Wedner H.J., Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. Allergy. 2019; 74(107): 5–17. DOI: 10.1111/all.14013
7. Ahlbom A., Backman A., Bakke J., Foucard T., Halken S., Kjellman N.I.M., et al. Pets Indoors — A Risk Factor For or Protection Against Sensitisation/Allergy. Indoor Air. 1998; 8(4): 219–235. DOI: 10.1111/j.1600-0668.1998.00003
8. Konradsen J.R., Fujisawa T., van Hage M., Hedlin G., Hilger C., Kleine-Tebbe J., et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(3): 616–25. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.026
9. Rosada E., Lis K., Bartuzi Z., Ukleja-Sokołowska N. Sensitization to Horse Allergens-Molecular Analysis Based on the Results of Multiparameter Tests. Int J Mol Sci. 2025; 26(4): 1447. DOI: 10.3390/ijms26041447
10. Kilpiö K., Mäkinen-Kiljunen S., Hahtela T., Hannukse-la M. Allergy to feathers. Allergy. 1998; 53(2): 159–164. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03864.x
11. Kawada T., Kuroyanagi J., Okazaki F., Taniguchi M., Nakayama H., Suda N., et al. An Integrative Evaluation Method for the Biological Safety of Down and Feather Materials. Internat J of Molecular Sciences. 2019; 20(6): 1434. DOI: 10.3390/ijms20061434, 20, 6, (1434)
12. Bausela B.A., Esteban M.M., Alzamora F.M., Marcos C.P., Ojeda Casas J.A. Egg protein sensitization in patients with bird feather allergy. Allergy. 1991; 46(8): 614–618. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1991.tb00632.x
13. Liccardi G., Baldi G., Ciccarelli A., Cutajar M., D'Amato M., Gargano D., et al. Sensitization to rodents (mouse/rat) in urban atopic populations without occupational exposure living in Campania district (Southern Italy): a multicenter study. Multidisciplinary Respir Med. 2013; 8: 30. DOI: 10.1186/2049-6958-8-30
14. Karlsson A.-S., Renström A. Human hair is a potential source of cat allergen contamination of ambient air. 2005; 60(7): 961–964. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00796.x
15. Uter W., Strahwald J., Hallmann S., Johansen J.D., Havmose M.S., Kezic S., et al. Systematic review on skin adverse effects of important hazardous hair cosmetic ingredients with a focus on hairdressers. Contact Dermatitis. 2023; 88(2): 93–108. DOI: 10.1111/cod.14236
16. Hugg T.T., Jaakkola M.S., Ruotsalainen R., Pushkarev V., Jaakkola J.J.K. Exposure to animals and the risk of allergic asthma: a population-based cross-sectional study in Finnish and Russian children. Environ Health 2008; 6: 7: 28. DOI: 10.1186/1476-069X-7-28
17. Васютина М.Л., Бреднева О.Г., Иванов С.А., Салминьш Д.А., Галагудза М.М. Аллергия на лабораторных животных: недооцененная проблема. Лабораторные животные для научных исследований. 2019; 4: 1. [Vasyutina M.L., Bredneva O.G., Ivanov S.A., Salmin'sh D.A., Galagudza M.M. Allergy to laboratory animals: an underestimated problem. Laboratornie zhivotnie dlya nauchnikh issledovaniy. 2019; 4: 1. (in Russ.)]. DOI: 10.29296/2618723X-2019-04-01
18. Kang S.-Y., Won H.-K., Park S.-Y., Lee S.M., Lee S.P. Prevalence and diagnostic values of laboratory animal allergy among research personnel. Asian Pac J Allergy Immunol. 2025; 43(1): 34–39. DOI: 10.12932/AP-220321-1094
19. Carlsen K., Roll S., Carlsen K., Mowinkel P., Wijga A.H., Brunekreef B., et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Meta-Analysis. PLoS One. 2012; 7(8): e43214. DOI: 10.1371/journal.pone.0043214
20. Ji X., Yao Y., Zheng P., Hao C. The relationship of domestic pet ownership with the risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2022; 10: 953330. DOI: 10.3389/fped.2022.953330
21. Hesselmar B., Hicke-Roberts A., Lundell A.C., Adlerberth I., Rudin A., Saalman R., et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. PLoS One. 2018; 13(12): e0208472. DOI: 10.1371/journal.pone.0208472
22. Apelberg B.J., Aoki Y., Jaakkola J.J.K. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107(3): 455–460. DOI: 10.1067/mai.2001.113240



23. Luo S., Sun Y., Hou J., Kong X., Wang P., Zhang Q., et al. Pet keeping in childhood and asthma and allergy among children in Tianjin area, China. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0197274. DOI: 10.1371/journal.pone.0197274
24. Takkouche B., González-Barcala F.J., Etmann M., Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008; 63: 857–864. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01732.x
25. Wegienka G., Johnson C.C., Havstad S., Ownby D.R., Zoratti E.M. Indoor pet exposure and the outcomes of total IgE and sensitization at age 18 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(2): 274–279. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.001
26. Celedón J.C., Litoñjua A.A., Ryan L., Platts-Mills T., Weiss S.T., Gold D.R., et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet*. 2002; 360: 781–782. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09906-3
27. Havstad S., Wegienka G., Zoratti E.M., Lynch S.V., Boushey H.A., Nicholas C., et al. Effect of prenatal indoor pet exposure on the trajectory of total IgE levels in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(4): 880–885.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.039
28. Ownby D.R., Johnson C.C., Peterson E.L. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2002; 288(8): 963–972. DOI: 10.1001/jama.288.8.963
29. Dunn R.R., Fierer N., Henley J.B., Leff J.W., Menninger H.L. Home Life: Factors Structuring the Bacterial Diversity Found within and between Homes. *PLoS One*. 2013; 8(5): e64133. DOI: 10.1371/journal.pone.0064133
30. Fujimura K.E., Johnson C.C., Ownby D.R., Cox M.J., Brodie E.L., Havstad S.L., et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(2): 410–412. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042
31. Platts-Mills T., Vaughan J., Squillace S., Woodfolk J., Sporik R. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001; 357: 752–756. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04168-4
32. Lynch S.V., Wood R.A., Boushey H., Bacharier L.B., Bloomberg G.R., Kattan M., et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 593–601. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.018
33. An W., Li T., Tian X., Fu X., Li C., Wang Z., et al. Allergies to Allergens from Cats and Dogs: A Review and Update on Sources, Pathogenesis, and Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(19): 10520. DOI: 10.3390/ijms251910520
34. Lim D.L., Chan R.M., Wen H., Van Bever H.P., Chua K.Y. Anaphylaxis after hamster bites—identification of a novel allergen. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(7): 1122–1123. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01992.x
35. Watson J., Schobitz E., Davis J. Gerbil bite anaphylaxis. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(1): 171.e5–171.e6. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.10.040
36. Guida G., Nebiolo F., Heffler E., Bergia R., Rolla G. Anaphylaxis after a horse bite. *Allergy*. 2005; 60(8): 1088–1089. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00837.x
37. Basagaña M., Bartolome B., Pastor-Vargas C., Mattsson L., Lidholm J., Labrador-Horrillo M. Involvement of Can f 5 in a case of human seminal plasma allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 159(2): 143–146. DOI: 10.1159/000336388
38. Asarnoj A., Hamsten C., Wadén K., Lupinek C., Andersson N., Kull I., et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 813–821. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.052
39. Schoos A-M., Nwaru B., Borres M. Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147(4): 1164–1173. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.640
40. Жукалина Е.Ф., Пампура А.Н., Суровенко Т.Н., Медведева А.Д. Профили молекулярной сенсибилизации к аллергенам пушных животных у пациентов Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024; 103(2): 17–26. [Zhukalina E.F., Pampura A.N., Surovenko T.N., Medvedeva A.D. Profiles of molecular sensitization to fur animal allergens in patients of the Russian Federation. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo*. 2024; 103(2): 17–26. (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-17-26
41. Nilsson O.B., Binnmyr J., Zoltowska A., Saarne T., van Hage M., Grönlund H. Characterization of the dog lipocalin allergen Can f 6: the role in cross-reactivity with cat and horse. *Allergy*. 2012; 67(6): 751–757. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02826.x
42. Vachová M., Panzner P., Vlas T., Vitovcová P. Analysis of sensitization profiles in central european allergy patients focused on animal allergen molecules. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2020; 181(4): 278–284. DOI: 10.1159/000505518
43. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020; 13(2): 100091. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100091
44. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Сенсибилизация к аллергенам домашних животных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(2): 22–26. [Pampura A.N., Varlamov E.E., Konyukova N.G. Sensitization to pet allergens. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(2): 22–26 (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-22-26
45. Sparkes A.H. Human allergy to cats: A review for veterinarians on prevalence, causes, symptoms and control. *J Feline Med Surg*. 2022; 24(1): 31–42. DOI: 10.1177/1098612X211036793
46. Рябова К.А., Козлов Е.М., Трифонова Д., Галашин А.Р., Левшина А.Р., Дубовец А.А. и др. Характеристика аллергенов кошки. *Иммунология*. 2023; 44(3): 368–378. [Ryabova K.A., Kozlov E.M., Trifonova D., Galashin A.R., Levshina A.R., Dubovec A.A., et al. Characteristics of cat allergens. *Immunologiya*. 2023; 44(3): 368–378 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-3-368-378
47. Мокроносова М.А., Басс Е.А., Арефьева И.А., Желтикова Т.М. Перекрестная реактивность между животными и пищевыми аллергенами у детей с атопией. *Иммунология*. 2015; 36(4): 231–233. [Mokronosova M.A., Bass E.A., Arefeva I.A., Zheltikova T.M. Cross-reactivity between animal and food allergens in children with atopy. *Immunologiya*. 2015; 36(4): 231–233. (in Russ.)]
48. Posthumus J., James H.R., Lane C.J., Matos L.A., Platts-Mills T.A., Commins S.P. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. Jonathon Posthumus, Hayley R James, Charles J Lane, A, Thomas A E Platts-Mills, Scott P Commins *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(3): 923–925. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.665
49. Gonzalez-Quintela A., Dam Laursen A., Vidal C., Linneberg A. IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(8): 1061–1068. DOI: 10.1111/cea.12326
50. Kalayci O., Miligkos M., Pozo Beltrán C.F., El-Sayed Z.A., Gómez R.M., Hossny E., et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma. *World Allergy Organization Journal* 2022; 15: 100634. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100634
51. Lockey R.F. The myth of hypoallergenic dogs (and cats). *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(4): 910–911. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.019
52. Alberthsen C., Rand J., Morton J., Bennett P., Paterson M., Vankan D. Numbers and Characteristics of Cats Admitted to



- Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSP-CA) Shelters in Australia and Reasons for Surrender. *Animals* (Basel). 2016; 6(3): 23. DOI: 10.3390/ani6030023
53. Nageotte Ch., Park M., Havstad S., Zoratti E, Ownby D. Duration of airborne Fel d 1 reduction after cat washing. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 521–522. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.049
  54. Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Калугина В.Г., и др. Инновационные методы ведения пациентов с аллергией на кошек. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19(4): 316–324. [Namazova-Baranova L.S., Efendieva K.E., Levina Yu.G., Vishnyova E.A., Alekseeva A.A., Kalugina V.G., et al. Innovative methods for managing patients with cat allergies. *Voprosy` sovremennoy pediatrii*. 2020; 19(4): 316–324. (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v19i4.2136
  55. Brackett N.F., Davis B.W., Adli M., Pomés A., Chapman M.D. Evolutionary biology and gene editing of cat allergen, Fel d 1. *CRISPR J*. 2022; 5: 213–223. DOI: 10.1089/crispr.2021.0101
  56. Trifonova D., Curin M., Focke-Tejkl M., Liu Z., Borochova K., Gattinger P., et al. Recombinant Hypoallergenic Cat Allergy Vaccines. *Allergy*. 2025; 80(9): 2622–2635. DOI: 10.1111/all.16542
  57. Liccardi G., Calzetta L., Saltzillo A., Billeri L., Lucà G., Rogliani P. Letter to the Editor: Can dog allergen immunotherapy reduce concomitant allergic sensitization to other furry animals? A preliminary experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017; 49(2): 92–96
  58. Orengo J.M., Radin A.R., Kamat V., Badithe A., Ben L.H., Bennett B.L. et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 1421. DOI: 10.1038/s41467-018-03636-8
  59. Thoms F., Jennings G.T., Maudrich M., Vogel M., Haas S., Zeltins A. et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d 1, the major feline allergen in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144(1): 193–203. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.01.050
  60. Satyaraj E., Gardner C., Filipi I., Cramer K., Sherrill S. Reduction of active Fel d1 from cats using an antiFel d1 egg IgY antibody. *Immun Inflamm Dis*. 2019; 7(2): 68–73. DOI: 10.1002/iid3.244
  61. Барденикова С.И., Локишина Э.Э., Довгун О.Б., Шавлохова Л.А., Богданова Н.А., Серебровская Н.Б., Мстиславская С.А., Кузнецов Г.Б. Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам у детей с аллергопатологией: 30-летний мониторинг. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(3):118–123. Bardenikova S.I., Lokshina E.E., Dovgun O.B., Shavlokhova L.A., Bogdanova N.A., Serebrovskaya N.B., Mstislavskaya S.A., Kuznetsov G.B. Sensitization to epidermal allergens in children with allergic disorders: a 30-year follow-up study. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(3):118–123 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-1

Поступила: 01.09.25

Received on: 2025.09.01

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported.

## Интерактивный клинический случай как современный виртуальный обучающий метод дифференциальной диагностики протеинурий у детей

А.Н. Путинцев, М.Е. Аксенова, Н.М. Зайкова, Д.А. Никольский, К.Я. Гусев, Р.Р. Ахметнабиев

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 125412, Москва, Российская Федерация

## Interactive clinical case as a modern virtual educational method for differential diagnosis of proteinuria in children

A.N. Putintsev, M.E. Aksenova, N.M. Zaikova, D.A. Nikolsky, K.Ya. Gusev, R.R. Akhmetnabiev

Veltischev Research and Clinical Institute for pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Moscow, Russian Federation

В статье продемонстрирована возможность применения кейс-метода для обучения диагностике редких заболеваний. В основу виртуальной диагностики положено клиническое наблюдение за ребенком с хилурией (код МКБ: R82.0), которая вызвана формированием лимфоуретеральной фистулы на фоне порока развития лимфатических протоков. Трудности дифференциальной диагностики хилурии обусловлены тем, что она может проявляться протеинурией высокого уровня со снижением альбумина, иммуноглобулинов крови и развитием отеков, т.е. симптомокомплексом нефротического синдрома. Авторами разработано веб-приложение, позволяющее провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, на каждом из которых необходимо проанализировать предоставленную информацию о пациенте и принять решение: определить план дальнейшего обследования, «направить» пациента на консультации к специалистам, сформировав при этом диагностические гипотезы. Программа позволяет оценить правильность выбора варианта действий обучающегося и объяснить, в чем ошибка при неверном решении. В результате прохождения кейса вычисляется и выводится на экран интегральная оценка — сумма баллов за правильные ответы на заданные вопросы. Повторное прохождение виртуальной диагностики, как правило, повышает количественный критерий, а главное, помогает закрепить знания, необходимые для правильной диагностики. Интерактивный клинический случай может быть использован для повышения квалификации врачей-педиатров, а также в процессе обучения студентов медицинских вузов, клинических ординаторов в качестве дополнительного инструментального средства. Применение интерактивного кейса в учебном процессе позволяет приобрести навыки дифференциальной диагностики в рамках представленного клинического наблюдения, в частности, обратить внимание на характер изменения липидного профиля крови и физических свойств мочи, особенно в случае наличия нетипичных жалоб у пациента. Кроме того, наличие обучающего модуля в интерактивной программе, включая анимацию для объяснения патогенеза, позволяет пополнить знания по многим аспектам хилурии.

**Ключевые слова:** редкие болезни, наследственные заболевания, виртуальная диагностика, кейс-метод, дистанционное обучение

**Для цитирования:** Путинцев А.Н., Аксенова М.Е., Зайкова Н.М., Никольский Д.А., Гусев К.Я., Ахметнабиев Р.Р. Интерактивный клинический случай как современный виртуальный обучающий метод дифференциальной диагностики протеинурий у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70(6): 138–144. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-138-144

The article demonstrates the possibility of using the case method for teaching the diagnosis of rare diseases. The virtual diagnosis is based on clinical observation of a child with hyluria (ICD code: R82.0), which is caused by the formation of a lymphoureteral fistula against the background of a malformation of the lymphatic ducts. The difficulties of differential diagnosis of chyluria are due to the fact that it can manifest itself as high-level proteinuria with a decrease in albumin, blood immunoglobulins and the development of edema, i.e. a symptom complex of nephrotic syndrome.

The authors have developed a web application that allows a trained doctor to walk through the stages of the virtual diagnostic process, at each of which it is necessary to analyze the information provided about the patient and make a decision: determine a plan for further examination, «refer» the patient for consultations with specialists, while forming diagnostic hypotheses. The program allows you to evaluate the correctness of the choice of the student's course of action and explain the error in making the wrong decision. As a result of completing the case, an integral score is calculated and displayed on the screen — the sum of points for correct answers to the questions asked. Repeated passage of virtual diagnostics, as a rule, increases the quantitative criterion, and most importantly, helps to consolidate the knowledge necessary for proper diagnosis. The interactive clinical case can be used to improve the skills of pediatricians, as well as in the process of teaching medical students and clinical residents as an additional tool. The use of the interactive case in the educational process makes it possible to acquire the skills of differential diagnosis within the framework of the presented clinical observation, in particular, to pay attention to the nature of changes in the lipid profile of blood and the physical properties of urine, especially in the case of atypical complaints in the patient. In addition, the presence of a training module in an interactive program, including animation to explain the pathogenesis, allows you to replenish knowledge on many aspects of hyluria.

**Key words:** rare diseases, hereditary diseases, virtual diagnosis, case-based learning, e-learning.

**For citation:** Putintsev A.N., Aksenova M.E., Zaikova N.M., Nikolsky D.A., Gusev K.Ya., Akhmetnabiev R.R. Interactive clinical case as a modern virtual educational method for differential diagnosis of proteinuria in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2025; 70(6): 138–144 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-138-144

Для приобретения навыков диагностики в настоящее время активно применяется кейс-метод, являющийся эффективным средством анализа кон-

кретной клинической ситуации, проведения дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения пациента в дистанционном формате [1]. Каждый

интерактивный клинический случай (кейс) представлен описанием истории болезни и рядом вопросов, разработанных для проверки знаний студентов при решении задач диагностики и выбора лечебной тактики. После ответа на вопрос обучающийся сразу узнает о том, насколько правильным является его ответ и получает подробную информацию о том, в чем заключается ошибка при неправильном ответе. Мультимедийный контент, реализованный с использованием элементов анимации, видео и интерактивной компьютерной графики, обеспечивает комфортную работу с кейсом [2–4].

К сожалению, в русскоязычном Интернете мало доступных образовательных ресурсов с интерактивными клиническими случаями, которые могут быть использованы для виртуальной диагностики. Среди наиболее развитых можно отметить открытый для доступа медицинский образовательный портал АНО ДПО «Академия инновационного образования», электронную базу сценариев клинических случаев ClinCaseQuest, на которых представлен ряд обучающих клинических случаев с разбором ситуационных задач, интерпретацией полученных результатов обследования в динамике и обсуждением вариантов наиболее эффективной терапии, однако клинические случаи редких болезней не представлены [5, 6]. Ограничен также мультимедийный компонент портала — отсутствуют анимационные ролики и видео.

В связи с тем, что Институт Вельтищева является лечебным учреждением федерального уровня, педиатры из регионов России направляют в Институт, как правило, тяжелых пациентов с клиническими

проявлениями редких заболеваний. Врачи отделений Института имеют богатый опыт диагностики и лечения редких болезней. Важно передать этот опыт и знания тем врачам из регионов, у которых нет такого опыта, поэтому актуальной задачей является создание и применение интерактивных клинических случаев для обучения диагностике редких болезней [7].

Обнаружение белка в моче — это повод для беспокойства врача. Существует множество причин, которые могут вызвать протеинурию. Одна из них — повреждение клубочков почек. Прежде чем назначить лечение, необходимо провести тщательное обследование, чтобы определить, связана ли протеинурия с поражением почечных клубочков или вызвана другими факторами. Цель данной работы — продемонстрировать возможность применения виртуальных обучающих методов для дифференциальной диагностики протеинурий различной этиологии на примере клинического случая пациента с хилурией.

Хилурия — редкое состояние, при котором в результате свищевого сообщения между лимфатической системой и мочевыводящими путями в моче появляется лимфатическая жидкость, что придает ей молочно-белый цвет. Лабораторно состояние проявляется протеинурией, микрогематурией в сочетании или без гипопроteinемии. Распространенность хилурии неизвестна, чаще данное состояние встречается в тропических странах, так как более, чем в 90% случаев причиной хилурии является филяриатоз, вызываемый *Wuchereria bancrofti* [8]. Непаразитарские причины, такие как травма, врожденные аномалии лимфатической системы, туберкулез или другие инфекции, вызывающие лимфатическую обструкцию, а также опухоли, сдавливающие или разрушающие лимфатические сосуды, встречаются значительно реже. В некоторых случаях причина хилурии остается неясной. Низкая распространенность хилурии, особенно в неэндемичных регионах, приводит к недостаточной осведомленности врачей о клинических проявлениях и диагностических подходах. Хилурия может быть ошибочно интерпретирована как пиурия или метаболические нарушения, а в сочетании с отеком синдромом как нефротический синдром, что удлинит время до установления верного диагноза, а также приводит к назначению необоснованной терапии. В свою очередь, хилурия может приводить к развитию осложнений, например, вторичного иммунодефицита, дефицита питания вплоть до кахексии, отеку синдрому [9, 10]. Таким образом, ранняя диагностика хилурии важна для улучшения качества жизни больных и предупреждения осложнений.

### Клинический случай

В нефрологическом отделении Института Вельтищева наблюдался мальчик 16-ти лет с микрогематурией и протеинурией нефротического уровня, сохранявшимися на протяжении года. По месту жительства

© Коллектив авторов, 2025

**Адрес для корреспонденции:** Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр., зав. отделом информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; ORCID: 0000-0001-6080-7445 e-mail: pa@pedklin.ru

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

Зайкова Наталья Михайловна — д.м.н., врач отделения нефрологии, сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; ORCID: 0000-0002-8166-2449

Никольский Дмитрий Анатольевич — ведущий инженер-программист отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; ORCID: 0000-0001-7352-7338

Гусев Кирилл Яковлевич — инженер-программист отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; ORCID: 0000-0001-9219-4313

Ахметнабиев Рафил Рафатович — лаборант-исследователь отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009-0006-6836-446X

125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

пациенту был установлен диагноз «Гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом», назначена нефропротективная терапия. При госпитализации мальчик предъявлял жалобы на эпизоды затруднения мочеиспускания, изменение мочи в виде мутности и повышенной вязкости.

При лабораторном обследовании у ребенка были выявлены транзиторная лимфопения, снижение уровня общего белка и альбумина, незначительное повышение уровня креатинина крови, соответствующее расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД U25) 80–88 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, гипонатриемия, гипогаммаглобулинемия. Обследование на ауто-антитела, включая антитела к цитоплазме нейтрофилов и фосфолипидам, было отрицательным. Мочевой синдром был представлен микрогематурией, глюкозурией и протеинурией нефротического уровня (8 г/сут) с преобладанием альбумина и незначительным повышением уровня низкомолекулярного бета2-микроглобулина в моче. При микроскопии осадка мочи определялось большое количество недифференцированных солей; уровень экскреции кальция, фосфора, магния, оксалатов, уратов с мочой был в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования отмечалась гепатомегалия, а также было выявлено кистозно-солидное образование размером до 8 см, неоднородной эхогенности, без кровотока, меняющее объем в процессе проведения исследования. Уровни альфа-фетопротеина и бета-хорионического гонадотропина крови у пациента были в пределах референсных значений. По данным магнитно-резонансной томографии мочевого пузыря визуализировалось образование передней стенки 4 мм, не накапливающее контраст при контрастном усилении, неоднородность стенки мочевого пузыря, прилежащей к образованию. Цистоскопия позволила исключить новообразование мочевого пузыря. Таким образом, подростку с гломерулярной протеинурией нефротического уровня в сочетании с микрогематурией, незначительным снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации был поставлен предварительный диагноз: «Гломерулонефрит». Для подтверждения диагноза и определения терапевтической тактики ребенку была проведена нефробиопсия.

По данным световой микроскопии и иммунофлюоресценции не было выявлено признаков гломерулярного заболевания. При электронной микроскопии почечной ткани отмечалось очаговое распластывание ножек подоцитов (подоцитопатия).

В послеоперационном периоде у ребенка впервые было обращено внимание на изменение характера мочи: мутная вязкая моча молочного цвета. Учитывая отсутствие данных за инфекцию мочевой системы и метаболические нарушения, а также наличие непостоянной лимфопении, тенденции к снижению уровня общего белка, альбумина, натрия, иммуно-

глобулинов крови, протеинурию, глюкозурию, наиболее вероятной причиной изменения характера мочи у ребенка была хилурия.

В нашем случае для подтверждения хилурии было проведено исследование триглицеридов мочи, уровень которых был значительно повышен и превышал их концентрацию в крови пациента. Таким образом, было подтверждено наличие хилурии у ребенка.

Известно, что чаще всего хилурия развивается вследствие паразитарной инфекции, объемных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний, сдавливающих лимфатические сосуды/протоки, или при повреждении лимфатических сосудов при травмах и оперативных вмешательствах; реже у пациентов выявляются аномалии развития лимфатической системы. Пациенту было проведена магнитно-резонансная томография с контрастным веществом, позволившая выявить билатеральную дилатацию подвздошных лимфатических протоков с формированием лимфоуретеральной фистулы справа.

В учебных целях был разработан сценарий виртуальной диагностики, содержащий последовательность этапов, на каждом из которых необходимо проанализировать полученную информацию о пациенте и принять решение: определить план дальнейшего обследования, «направить» пациента на консультации к специалистам, сформировав при этом диагностические гипотезы. В процессе разработки интерактивного клинического случая были использованы фотографические данные клинических проявлений, результаты обследования ребенка, взятые из истории болезни, заключения специалистов. Было получено информированное добровольное согласие родителей на использование фото и видео пациента в учебных целях. Кроме того, был разработан обучающий блок по различным аспектам хилурии, включая патогенез заболевания. Для программной реализации данного клинического случая было разработано веб-приложение, которое представляет собой интерактивную обучающую программу, позволяющую провести виртуальную диагностику в режиме дистанционного доступа.

### Обсуждение

Интерактивный клинический случай опубликован, доступен для свободного просмотра и содержит видео, текстовую и графическую информацию, анимацию, тестовые задания, а также оценку действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики [11].

На первом этапе лечащий врач в формате видеосообщения представляет сведения о пациенте, обращая внимание на жалобы и данные анамнеза (рис.1). В интерактивном режиме обучающийся знакомится с данными осмотра пациента. Необходимо проанализировать полученную к данному моменту информацию о пациенте и определить



план дальнейшего обследования. После ознакомления с результатами клинико-лабораторных исследований, обучающемуся предлагается ответить на вопрос, какие дополнительные исследования провести пациенту (рис.2). В случае неправильных ответов выдаются пояснения.

После проведения нефробиопсии, которая позволила исключить гломерулонефрит, а также в связи с отсутствием данных за инфекцию мочевой системы и метаболические нарушения, наиболее

вероятной причиной изменения характера мочи у ребенка являлась хилурия (рис.3). Для того, чтобы получить более глубокое представление о патогенезе хилурии в интерактивной программе предусмотрен обучающий модуль, в котором использованы мультимедийные компоненты (анимация) для объяснения патогенеза (рис.4).

Наличие анимационных роликов помогает наглядно показать обучающимся сложные для восприятия явления; при этом достигается большая

### Редкая причина протеинурии

- Данные анамнеза

**Семейный анамнез пациента** отягощен по артериальной гипертензии в двух поколениях.

Ребенок родился от 2-ой физиологически протекавшей беременности, срочных самостоятельных родов с нормальными массо-ростовыми показателями (масса тела 3600 г, длина 53 см).

Перенесенные операции: аппендэктомия (возраст 15 лет).

**Нефрологический анамнез:**

- мочевой синдром в виде протеинурии (0,3 г/л) и гематурии (43 эр в п/зр) выявлен в возрасте 15 лет
- обследован в стационаре по м/ж: отеков нет, АД 119/69 мм рт ст (75перц); альбумин крови 47 г/л, креатинин крови 69,4 мкмоль/л (pCKФ (Schwartz bedside)=89,4 мл/мин/1,73м²); протеинурия 0,92-7 г/л, эритроциты в моче 7-380 п/зр, суточная потеря белка с мочой 2,7 г; УЗИ почек б/о; УЗИ мочевого пузыря: гипэхогенное образование в полости мочевого пузыря 106х94 мм; КТ органов малого таза: образование мочевого пузыря?; цистоскопия: данных за новообразование нет, желеобразный сгусток в просвете мочевого пузыря.

Диагноз по м/ж: Гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом.

Терапия: эналаприл 5 мг/сут.

Рис. 1. Экранная страница: данные анамнеза  
Fig. 1. Screenshot: history

### Редкая причина протеинурии

- Вопрос 2

Какие дополнительные исследования необходимо провести пациенту?

<input type="checkbox"/> Ангиография сосудов почек	правильный ответ <input type="checkbox"/> Вы ответили правильно
<input checked="" type="checkbox"/> Исследование крови на онкомаркеры	правильный ответ <input checked="" type="checkbox"/> Вы ответили правильно
<input checked="" type="checkbox"/> МРТ головного мозга	правильный ответ <input type="checkbox"/> Вы ответили неправильно
<input checked="" type="checkbox"/> МРТ с контрастным веществом органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза	правильный ответ <input checked="" type="checkbox"/> Вы ответили правильно
<input type="checkbox"/> Стерильная пункция	правильный ответ <input type="checkbox"/> Вы ответили правильно
Не показана, учитывая отсутствие стойких изменений со стороны клинического анализа крови.	
<input checked="" type="checkbox"/> Цистоскопия	правильный ответ <input checked="" type="checkbox"/> Вы ответили правильно

Рис. 2. Вопросы и варианты ответов с пояснениями  
Fig. 2. Questions and explanations

эффективность усвоения материала. Анимационный ролик иллюстрирует механизм формирования фистулы и развития хилурии.

Обучающий модуль содержит также вопросы по закреплению материала (рис.5). При завершении работы с интерактивным клиническим случаем на экран выводится интегральная оценка — суммарное количество рациональных действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики и правильных ответов на вопросы. На наш взгляд, целесообразно повторно проводить виртуальную диагностику интерактивного клинического случая с целью улучшения интегральной оценки. Это важно

для закрепления знаний, необходимых для дифференциальной диагностики редких заболеваний, встречающихся в практической работе врача.

### Заключение

Виртуальная диагностика сложного клинического случая является эффективным инструментом для изучения особенностей течения болезни и проведения дифференциально-диагностического поиска. В нашем случае трудности ранней диагностики обусловлены постепенным развитием симптомов заболевания. Интерактивный кейс позволяет практикующему врачу путем поэтапного изучения конкретного

**Редкая причина протеинурии - Вопрос 4**

После проведения нефробиопсии впервые было обращено внимание на изменение характера мочи пациента.

Наиболее вероятная причина изменения характера мочи у пациента с учетом данных предшествующего обследования?

☐ Пиурия

☐ Метаболические нарушения: фосфатурия, гипероксалурия

☒ Хилурия верно

Кровь	
Триглицериды	0,99 ммоль/л
Моча	
Триглицериды	1.99 ммоль/л

Было проведено исследование триглицеридов мочи, уровень которых был значительно повышен и превышал их концентрацию в крови пациента. Таким образом, было подтверждено наличие хилурии у ребенка.

НАЗАД ВПЕРЕД

Рис. 3. Экранная страница: хилурия подтверждена

Fig. 3. Screenshot: Hyluria confirmed

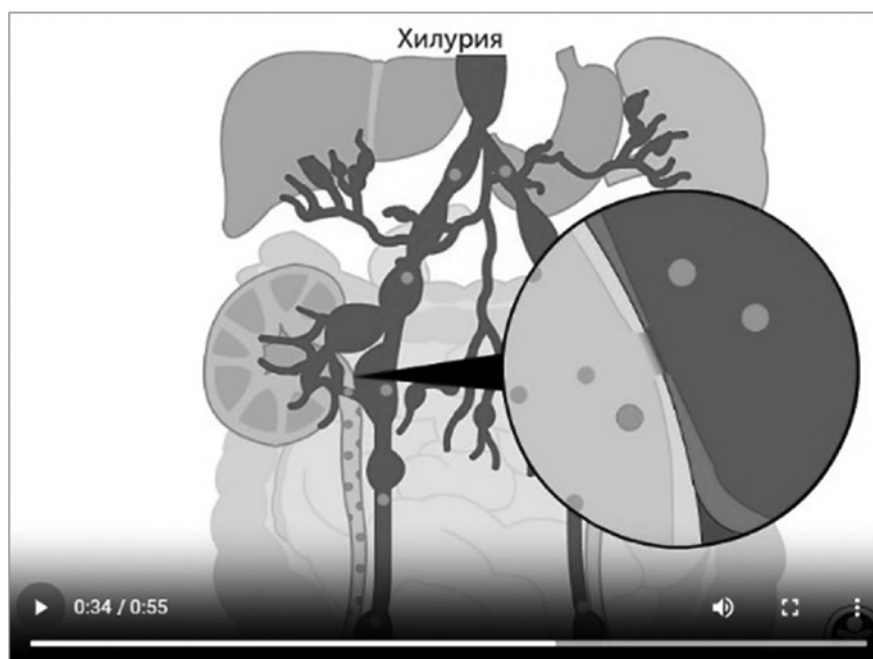


Рис. 4. Обучающий модуль по хилурии: механизм патогенеза

Fig. 4. Hyluria Training Unit: mechanism of pathogenesis

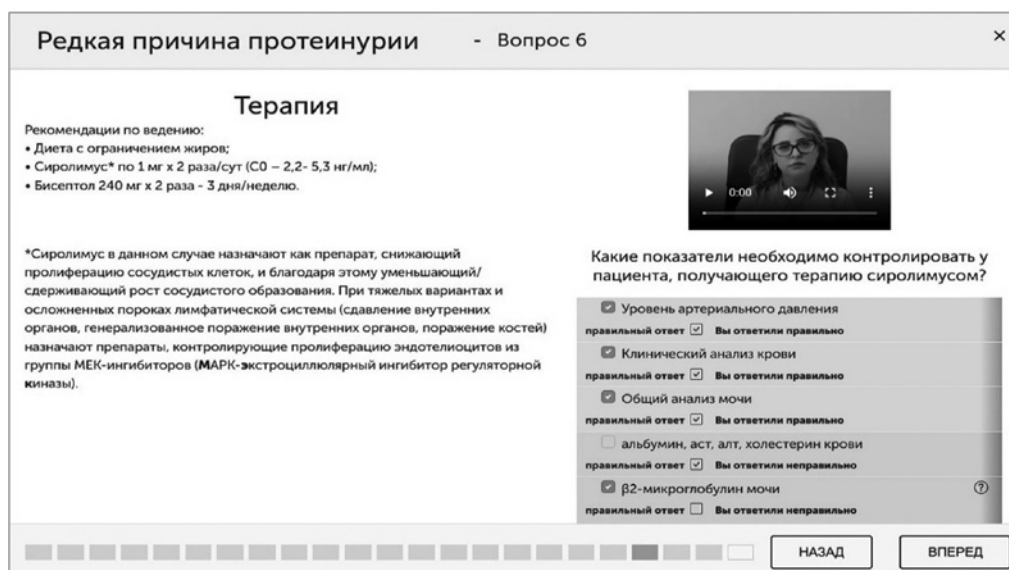


Рис. 5. Экранная страница: контрольные вопросы  
Fig. 5. Screenshot: control questions

клинического случая освоить алгоритм дифференциальной диагностики хилурии.

Использование мультимедийных технологий помогает визуализировать клинические проявления заболевания, достичь лучшего понимания сложного патогенеза, что важно при дифференциальной диагностике. Интерактивные клинические случаи позволяют оценить действия обучающегося врача, пошагово отображая верные и неверные ответы с пояснениями, в чем ошибка.

Интерактивный клинический случай может быть использован для повышения квалификации врачей-педиатров, а также в процессе обучения студентов медицинских вузов, клинических ординаторов в качестве дополнительного инструментального средства. Применение кейс-метода в учебном процессе позво-

ляет провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, оценить правильность выбора варианта его действий, объяснить, в чем ошибка при неверном решении, а также получить возможность пополнить знания по многим аспектам редкой формы патологии лимфатической системы.

**Благодарности.** Авторы благодарят ведущего инженера-программиста отдела информационных технологий и мониторинга Разживайкина Алексея Юрьевича за помощь в реализации серверной части веб-приложения.

**Acknowledgments.** The authors thank Alexey Yuryevich Razzivaikin, Lead Software Engineer of the Information Technology and Monitoring Department, for his assistance in implementing the server-side portion of the web application.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Crowe S., Cresswell K., Robertson A., Huby G., Avery A., Sheikh A. The case study approach. BMC Med Res Methodol. 2011; 11: 100. DOI: 10.1186/1471-2288-11-100
2. Международный медицинский портал Univadis. Онлайн обучение. [Univadis International Medical Portal. Online learning]. <http://www.univadis.ru/e-learning#?fl=-1> \ Ссылка активна на: 15.05.2025
3. Interactive cases. University of Minnesota Medical School. <https://med.umn.edu/dom/education/global-medicine/courses-certificates/online/interactive-cases> \ Ссылка активна на: 15.05.2025
4. Interactive Medical Case: The New England Journal of Medicine. <http://www.nejm multimedia/interactive-medical-case> \ Ссылка активна на: 15.05.2025
5. Медицинский образовательный портал АНО ДПО «Академия инновационного образования». [Medical educational portal of ANO DPO «Academy of Innovative Education»]. <https://rumedo.ru> \ Ссылка активна на: 15.05.2025
6. Электронная база сценариев клинических случаев ClinCaseQuest. [Electronic database of clinical case scenarios ClinCaseQuest]. <https://clincasequest> \ Ссылка активна на: 15.05.2025
7. Путинцев А.Н., Курсова Т.С., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю., Гусев К.Я., Морозов С.Л., и др. Виртуальная диагностика редких болезней: оценка эффективности обучения на основе обратной связи. Педиатрия. Восточная Европа. 2023; 11(3): 327–337. [Putintsev A.N., Kursova T.S., Nikolsky D.A., Razzhivaykin A.Yu., Gusev K.Ya., Morozov S.L., et al. Virtual diagnostics of rare diseases: evaluation of the effectiveness of feedback-based learning. Pediatrics. Eastern Europe. 2023; 11(3): 327–337. (in Russ)]. DOI: 10.34883/PI.2023.3.003
8. Stainer V., Jones P., Juliebo S.O., Beck R., Hawary A. Chyluria: what does the clinician need to know? Ther Adv Urol. 2020; 12: 1756287220940899. Published 2020 Jul 16. DOI: 10.1177/1756287220940899
9. Lovrec Krstić T., Šoštarič K., Caf P., Žerdin M. The Case of a 15-Year-Old With Non-Parasitic Chyluria. Cureus. 2021; 13(8): e17388. Published 2021 Aug 23. DOI: 10.7759/cureus.17388

10. Kaul A., Bhaduria D., Bhat S., Sharma R.K., Karoli R., Gupta A., Prasad N. Chyluria: a mimicker of nephrotic syndrome. Ann Saudi Med. 2012; 32(6): 593–595. DOI: 10.5144/0256-4947.2012.593

11. Интерактивный клинический случай. [Interactive clinical case]. <https://edu.pedklin.ru/cases> \ Ссылка активна на: 15.05.2025

Поступила: 28.10.25

Received on: 2025.10.28

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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



## Памяти профессора С.Г. Гнусаева (27.04.1954—27.11.2025)

27 ноября 2025 г. после тяжелой продолжительной болезни на 72 году жизни ушел из жизни выдающийся педиатр, ученый и педагог Сергей Федорович Гнусаев, доктор медицинских наук, профессор.

Сергей Федорович родился 27 апреля 1954 г. Его путь в медицину начался со стен Калининского государственного медицинского института. Сергей Федорович в 1977 г. с отличием окончил лечебный факультет и в 1979 г. клиническую ординатуру по педиатрии. В 1979—1982 г. заведовал детским отделением железнодорожной больницы г. Калинина (ныне г.Твери), в 1982—1983 г. работал заместителем главного врача санатория «Кивач» в Карелии.

Далее было обучение в аспирантуре в Крымском государственном медицинском институте, работа педиатром и ассистентом кафедры детских болезней в г. Ставрополь. В 1987 г. С.Ф. Гнусаев защитил кандидатскую диссертацию «Клинико-диагностическое значение определения гликозаминогликанов биологических жидкостей у детей с ревматоидным артритом», посвященную установлению новых биохимических закономерностей у детей с данной патологией.

В 1996 г. в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравмедпрома РФ успешно защищена докторская диссертация «Значение малых аномалий сердца у здоровых детей и при кардиальной патологии по данным клинко-эхокардиографических исследований». Классификация малых аномалий сердца, созданная в результате этой работы, многие годы служила основой для российских кардиологов. В 1998 г. Сергей Федорович утвержден в ученом звании профессора.

С 1990 г. С.Ф. Гнусаев работал в Тверском ГМУ сначала преподавателем на кафедре детских болезней, в 1996 г. был избран на должность заведующего вновь созданной кафедры педиатрии педиатрического факультета. Сергей Федорович основал ведущую кафедру факультета и успешно руководил ею в течение 26 лет.

С.Ф. Гнусаев внес неоценимый вклад в развитие медицинской науки. Им опубликовано около 200 научных работ, получено 16 патентов на изобретения. Под руководством профессора С.Ф. Гнусаева защищены 2 докторские и 12 кандидатских диссертаций. Широкий кругозор и глубокие знания как ученого в области детской кардиологии и проблем, связанных с дисплазией соединительной ткани, сделали Сергея Федоровича основоположником нескольких научных



направлений в России. Его энергия и авторитет сплотили коллектив единомышленников и позволили написать Российские клинические рекомендации по дисплазии соединительной ткани у детей.

Сергей Федорович — врач-педиатр высшей категории, член Союза педиатров России, многие годы выполнял обязанности главного детского кардиолога Минздрава Тверской области. Его научные работы широко известны в России и за рубежом. Профессор Гнусаев С.Ф. долгие годы сотрудничал с журналом «Российский вестник перинатологии и педиатрии», являясь членом редакционного совета.

Организаторские способности Сергея Федоровича проявились в возрождении Тверского отделения Союза педиатров России. Откликаясь на приглашение С.Ф. Гнусаева, в Твери с докладами выступали ведущие специалисты страны в разных областях, помогая совершенствовать помощь детскому населению региона. С.Ф. Гнусаев — организатор и вдохновитель нескольких Форумов педиатров в Твери, которые потом передали эстафету ежегодным конференциям под названием «Беяевские чтения».

Многие годы Сергей Федорович вел активную благотворительную деятельность. Коллеги и ученики запомнят его как талантливого педагога, требовательного наставника и неравнодушного человека.

Светлая память о Сергее Федоровиче Гнусаеве навсегда сохранится в сердцах всех, кто его знал и работал с ним.

*Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» выражает глубокое соболезнование родным, близким и коллегам Сергея Федоровича.*

## Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2025 г.

- Акимова В.А., Репя Е.Е., Марымова В.А., Селезнева О.С., Дудникова Э.В., Беседина Е.А., Бадьян А.С., Дюжева А.В., Нестерова Е.В.* Клинический случай синдрома Айкарди–Гутьереса 6-го типа 2(1), 77
- Алимова И.Л.* Сахарный диабет 1 типа: возможности ранней диагностики и перспективы лечения 6, 5
- Алимова И.Л., Демяненко А.Н.* Распространенность избытка массы тела и ожирения у детей с сахарным диабетом 1 типа 1, 50
- Андреева И.Г., Ханафиева А.Р., Мамлеев Р.Н.* Орбитальные осложнения риносинуситов в педиатрической практике 5, 50
- Артюшевская М.В., Сухарева А.П., Михаленко Е.П., Малышева О.М., Станкевич Ю.С., Шалькевич Л.В., Сущенко Г.А., Козарезова А.М.* Клинические характеристики новорожденного с синдромом Лоу 6, 61
- Ахмадуллина А.А., Рахмаева Р.Ф., Ахмадуллина Э.М., Камалова А.А.* Внедрение биоимпедансометрии в комплексную оценку пищевого статуса детей после тяжелой черепно-мозговой травмы 5, 29
- Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Верещагина В.С., Мендес Д.А.Т., Краснопольская А.В., Дуваярова Т.М., Солда-тов О.М., Галкина М.Г.* Железодефицитная анемия у детей-спортсменов 3, 87
- Барбарич Е.В., Сидоренко Е.Е., Крапивкин А.И., Лоскутова В.Е., Романов П.А.* Оценка влияния ингибитора VEGF (афлиберцепт) на организм недоношенного ребенка 2(2), 38
- Барденикова С.И., Довгун О.Б., Локишина Э.Э., Шавлохова Л.А., Багирова Н.И., Кузнецов Г.Б.* Эпидермальная аллергия у детей 6, 127
- Батманов А.Л., Насирова У.Ф., Касимова Н.А., Касимова У.Ш., Саидумарова Д.С.* Сравнительная эффективность различных режимов неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом 4, 46
- Батурина Н.Н., Максимова Т.В., Сабитова А.М., Сабитов С.М.* Синдром Блоха–Сульцбергера в клинической практике 5, 151
- Белюсова Е.Д., Артемьева С.Б., Влодавец Д.В.* Достижения и проблемы в диагностике и лечении нервно-мышечных болезней 3, 7
- Бойко Н.В., Летифов Г.М., Колесников В.Н.* Маркеры воспаления после аденотонзиллэктомии и аденоно-зиллотомии у детей 3, 54
- Борзиева Х.Ю., Абрамова Е.Н., Самков А.А., Маркина Т.Н., Кистенева Л.Б.* Повышение трансаминаз в ранней диагностике болезни Дюшенна 6, 104
- Булатова А.Х., Шакирова В.Г.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей 5, 14
- Буянова А.А., Рожкова А.В., Паршина О.П., Кудакеева А.А., Васильев Е.В., Данцев И.С., Николаева Е.А.* Опыт применения полногеномного секвенирования для диагностики X-сцепленного гипофосфатемического рахита на примере двух случаев 6, 95
- Вахитов Х.М., Ишбулдина А.В., Карпова О.А., Зинатуллин И.Р., Толкачева Д.В.* Клинический случай пахидермопериостоза в практике педиатра 5, 104
- Волгина С.Я., Курбанова Е.С., Гамирова Р.Г., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А.* Таргетная терапия неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей с нейрофиброматозом 1-го типа 5, 5
- Врублевская Е.Н., Ханов М.М., Оганисян А.А., Врублевский А.С., Туров Ф.О., Валиев Р.Ю., Врублевский С.Г.* Применение ботулотоксина типа А в лечении ребенка с инфравезикальной обструкцией мочевыводящих путей 2(2), 53
- Гайфутдинова А.Р., Валеева И.Х., Малов А.А., Ханафина М.А., Камалова А.А.* Саркопения, патология печени и билиарного тракта у детей с воспалительными заболеваниями кишечника 6, 44
- Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С., Халиуллина Ч.Д., Салахова К.Р.* Организация диспансерно-динамического наблюдения детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: опыт Республики Татарстан 5, 157
- Гамирова Р.Г., Гамирова Р.Р., Гусева Т.Ю., Протченко А.А., Самойлова Л.Р., Горобец Е.А., Волгина С.Я.* Синдром кошачьего глаза (Шмида — Фраккаро): серия атипичных клинических случаев 5, 84
- Горбунов С.Г., Бицуева А.В., Одинаева Н.Д., Чебуркин А.А.* Особенности течения COVID-19 у детей с гипохромной анемией 6, 53

- Готье М.С., Дегтярева А.В., Докишукина А.А., Дегтярева Н.Д., Филиппова Е.А., Албегова М.Б. Эффективность ингибитора транспортера желчных кислот в подвздошной кишке при лечении холестатического зуда у детей с синдромом Алажилия: опыт одного центра 4, 98
- Демикова Н.С., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Асанов А.Ю. Эпидемиология врожденных редукционных пороков конечностей в регионах Российской Федерации 4, 39
- Долгатова Б.М., Солодовникова О.Н., Хлыпова Ю.Н., Зябкин И.В., Проценко Д.Н. Клинико-лабораторные особенности течения кори у детей 6, 109
- Заболотских Т.В., Бабенко А.А., Григоренко Г.В., Медведева С.В., Харченко М.В. Клинический случай муцинозной инвазивной аденокарциномы легкого у подростка 3, 95
- Зайкова Н.М., Магон В.А., Сафонова М.П., Балева Л.С. Нефронофтиз 1-го типа у девочки-подростка: особенности диагностики и течения 1, 82
- Зайнетдинова Г.М., Хакимова Р.Ф., Рыжова Г.Р. Особенности течения бронхиальной астмы у ребенка с синдромом Чарджа-Стросс 5, 97
- Зизюкина К.С., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Шабельникова Е.И., Хохлова А.П., Абасова Ш.Т., Шумилов П.В. Сурфактант и сурфактантная терапия у новорожденных: от начала до современных особенностей применения 2(2), 5
- Зингис В.А., Кешишян Р.А., Шавырин И.А., Цибилов И.В., Чиников М.А., Копылов И.В. Местное применение бактериофагов для лечения остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus* 6, 29
- Зинченко М.К., Никитина Е.К., Гордейчук Е.Д., Ковалев И.А., Ильин В.Н. Стенозы легочных вен у недоношенных детей и младенцев 4, 16
- Иванилова А.А., Характерова Е.В., Кручина Т.К., Костарева А.А., Кофейникова О.А., Первунина Т.М., Васичкина Е.С. Особенности клинического течения и исход генетически детерминированных кардиомиопатий в сочетании с миокардитом у детей 3, 41
- Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Костик М.М., Малова А.Н., Савельев Н.Н. Неонатальный тиреотоксикоз: клинические особенности, диагностика и лечение 3, 106
- Ильдарова Р.А., Березницкая В.В., Школьников М.А. Блокаторы натриевых каналов в терапии третьего варианта синдрома удлиненного интервала Q–T 2(1), 30
- Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф., Гиниятова Л.Р., Сагеева Г.И., Сайфуллина Р.М. Клиническое наблюдение за ребенком с детской формой гипофосфатазии на фоне ферментной заместительной терапии 5, 79
- Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Мансурова Е.Г. Иммуноterapia острой лимфобластной лейкемии у детей и подростков: начало новой эпохи 4, 5
- Кельмансон И.А. Эмоциональный стресс как фактор риска артериальной гипертензии у подростков с ожирением 3, 58
- Кешишян Е.С., Таршина Е.А. Эффективная коммуникация между врачом и пациентом — залог успешного оказания медицинской помощи 4, 92
- Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Абрамов А.А. Персонализированный подход к генетической диагностике наследственных неврологических заболеваний 2(2), 74
- Комарова А.А., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Ворона Л.Д., Черкасова С.В., Бурлакова И.М., Материй В.И., Миронова В.А., Макарова Л.М., Нассер М.М., Цилинская О.В., Шаталов В.Г., Шумилов П.В. Особенности поздней геморрагической болезни новорожденных 2(2), 90
- Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И. Долгосрочное влияние железа, витамина Е и фолиевой кислоты на показатели красного ростка кроветворения у детей, родившихся недоношенными 6, 36
- Котелева С.И., Попова О.П., Трушакова С.И., Капустин И.В., Новикова Л.И., Бляхер М.С., Федорова И.М., Одинов Е.Е., Сандалова С.В., Бунин С.В., Любезнова И.Г. Гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ против SARS-CoV-2 у детей с острыми респираторными инфекционными заболеваниями 2(1), 45
- Кулаева А.А., Сысоев К.В., Иванов С.В., Щедрин А.Ю., Мащенко И.А., Самочерных К.А. Роль пренатальной магнитно-резонансной томографии в прогнозировании исходов миеломенингоцеле плода 2(1), 15
- Кулакова Е.Н. Формула SKiD U25 для расчета скорости клубочковой фильтрации у подростков 4, 65
- Кульбачинская Е.К., Гордеев Л.С., Березницкая В.В. Применение пропафенона в составе комбинированной антиаритмической терапии у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией 1, 42
- Курина Т.С., Миронова В.А., Дубровская М.И., Саркисян Е.А., Давиденко Н.В., Зубова Т.В., Шаталов В.Г. Семейная средиземноморская лихорадка у детей 1, 88

- Кушнарева М.В., Карахан Н.М. Этиологическая структура сепсиса у глубоконедоношенных детей 3, 36
- Левченко Л.А., Зизюкина К.С., Кравченко Т.Ю., Лунгу Т., Петриченко А.А., Грязнова А.А., Ильина А.Я., Саркисян Е.А. Современные подходы к ведению детей с синдромом Алажилля 4, 29
- Леонтьева И.В., Термосесов С.А., Пресова В.В., Исаева Ю.С., Миклашевич И.М. Первичная профилактика внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией: опыт имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов 1, 32
- Липунов А.В., Косицкая О.Г., Семькин С.Ю., Михопулос А.М., Шумилов П.В. Клинический случай мукормикоза у ребенка с сахарным диабетом 1 типа 4, 78
- Лоскутова В.Е., Крапивкин А.И., Сидоренко Е.Е., Барбарич Е.В., Сидоренко Е.И., Суханова И.В., Мигель Д.В. Шкала Бейли в оценке влияния ингибитора ангиогенеза афлиберцепта на развитие детей, родившихся недоношенными 6, 88
- Мазанкова Л.Н., Драчева Н.А., Климова О.И., Самитова Э.Р. Микоплазменная инфекция и COVID-19 — «красные флаги» диагностики и лечения 1, 56
- Макарова Т.П., Петрова М.А., Мельникова Ю.С., Шайдуллина М.Р. Роль эндотелиальной дисфункции при поражении почек у детей с сахарным диабетом 1 типа 5, 70
- Мамедов И.С., Перевезенцев О.А., Золкина И.В., Асадуллаева М.А. Новые лабораторные показатели полисистемной митохондриальной недостаточности у детей 2(2), 43
- Мамлеев Р.Н., Лучкина Е.В., Муртазалиев И.Ю., Сафин А.Р. Синдром Лемьера у подростка 5, 118
- Мединский П.В., Кешишян Р.А., Налбандян Р.Т., Усеинов А.В. Ошибки и осложнения в лечении ран у детей, пострадавших при землетрясении 2(2), 82
- Менщик Я.А., Гордукова М.А., Образцов И.В., Еремеева А.В., Корсунский И.А., Федорова Л.А., Кудлай Д.А., Корсунский А.А. Биомаркеры для диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний 1, 18
- Мизерницкий Ю.Л., Вахитов Х.М., Ишбулдина А.В., Лоскутова В.Е., Вахитова Л.Ф. Особенности перекисного гомеостаза и цитокинового статуса у детей с внебольничными пневмониями различной этиологии 5, 63
- Мизерницкий Ю.Л., Пронькина Т.Н., Зорина И.Е., Бурлаков В.И., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Редкая форма иммунодефицитного состояния: синдром Ройфмана 1, 70
- Миронова В.А., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Шабельникова Е.И., Хохлова А.П., Шаталов В.Г., Зизюкина К.С., Котова О.С., Макарова Л.М., Овсянникова М.А., Нассер М.М., Шумилов П.В. Клинический случай ранней диагностики синдрома Бараката, обусловленного новой мутацией в гене GATA3 3, 80
- Морозов В.И., Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н., Амерханов Н.З., Давлетшина Г.И. Гнойные осложнения подчелюстного лимфаденита у 5-месячного ребенка 2(1), 83
- Морозов С.Л., Пирузиева О.Р., Приходина Л.С. Поражение почек при туберозном склерозе 5, 21
- Муцеров Д.М., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Смолянникова А.Б., Дерюгина П.Р., Зизюкина К.С., Ишутина Ю.Л., Крапивкин А.И., Шумилов П.В. Редкий случай краниосиностоза: Пфайффероподобный синдром в практике врача-неонатолога 6, 77
- Муцеров Д.М., Севергина У.С., Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Черкасова С.В., Шабельникова Е.И., Шумилов П.В. Синдром Нунан в сочетании с ювенильной кантогранулемой у новорожденного 1, 64
- Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынин А.Н. Перспективы применения средиземноморской диеты в терапии воспалительных заболеваний кишечника 6, 21
- Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынина М.А. Влияние характера питания на формирование воспалительного процесса кишечника 4, 22
- Никитин С.С., Гусева Н.Б., Тюкина А.А. Причины обструктивной уретопатии у детей, воспалительные и нейрогенные нарушения оттока мочи 3, 26
- Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Морозов В.И., Заялова Г.И. Боли роста у детей: вариант нормы или опасный симптом? 5, 168
- Пампура А.Н., Жукалина Е.Ф., Моренко М.А., Усенова О.П. Достижения и перспективы молекулярной алергодиагностики в педиатрии 1, 5
- Пашкова Т.С., Крапивкин А.И., Васильев Г.С., Докижукина А.А., Прокопьева Н.П., Пашков А.А., Ареян Т.Е., Батомункуева Э.Б. Синдром лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса 6, 68
- Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Кулакова Е.Г., Золкина И.В., Татаринов П.А., Кессель А.Е., Осипова К.В. Метаболические и молекулярно-генетические маркеры эпилепсии у детей на фоне ожирения 2(2), 48



Поздняк В.А., Халиуллина С.В., Аглямова Т.А., Зими́на А.В., Анохин В.А. Клинический случай мукозита, обусловленного *Mycoplasma pneumoniae* в сочетании с COVID-19 и реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции у ребенка 5, 130

Поздняк В.А., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Раимова Ю.А., Валеева И.Х., Гарипова И.Д., Тагирова Л.И., Карташова С.А. Цитокиновый профиль у детей с моно- и сочетанными вариантами COVID-19 и герпесвирусных инфекций 5, 56

Полякова Е.Б. Значение антикардиальных аутоантител у детей с брадиаритмиями 2(1), 38

Полянская А.В., Чебышева С.Н., Яблокова Е.А., Корсунская И.М., Генне Н.А., Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю., Крикун В.С., Крутихина С.Б., Аксенова М.Б., Шахназарова М.Д. Поражение суставов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника — опыт одного центра 2(1), 87

Притыко А.Г. Медицинскому центру «Солнцево» — 30 лет 2(2), 101

Прокопьев Г.Г., Абидова М.М., Постникова Е.В., Шорина М.Ю., Михайлова А.Д., Жилина С.С., Сулейманов А.Б., Медведев А.И., Крапивкин А.И. Критерии диагностики и эффективные стратегии лечения дыхательной недостаточности у детей с RОНHАD-синдромом 2(2), 65

Путинцев А.Н., Аксенова М.Е., Зайкова Н.М., Никольский Д.А., Гусев К.Я., Ахметнабиев Р.Р. Интерактивный клинический случай как современный виртуальный обучающий метод дифференциальной диагностики протеинурий у детей 6, 138

Путинцев А.Н., Папизж С.В., Никольский Д.А., Гусев К.Я. Интерактивный метод обучения врачей диагностике наследственных рахитоподобных заболеваний 3, 100

Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А. Саркопеническое ожирение у детей с детским церебральным параличом 5, 36

Римская А.М., Яблокова Е.А., Самолыго И.С., Борисова Е.В., Горелов А.В., Шавров А.А. Особенности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника в педиатрической практике 2(1), 59

Савинкова П.Ю., Мазанкова Л.Н., Каурова Е.П., Самитова Э.Р. Особенности диарей различной этиологии у детей с COVID-19 4, 73

Садыхова Д.И., Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Сайфуллина Р.М., Дамоев И.В., Булатова А.Х., Гагиева Ж.А., Хабибрахманова З.Р., Сластикова Е.С. Семейная хиломикронемия у детей: клинические случаи 5, 91

Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспаление — новая концепция, новые нозологии. Как распознать и что делать? 6, 116

Самсонова Т.В., Кривоногов В.А., Назаров С.Б. Сравнительная характеристика показателей постурального контроля у детей с различной степенью нарушения моторного развития 4, 51

Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Смольяникова А.Б., Шабельникова Е.И., Шатохина О.В., Саватеева О.И., Макарова Л.М., Цилинская О.В., Шумилов П.В. Особенности клинических проявлений у ребенка с синдромом кольцевой хромосомы 13 в неонатальном периоде 2(1), 70

Сафина А.И., Михайлова Т.В., Сулейманова И.М., Мусина А.Р. Стероидсберегающая терапия часторецидивирующего нефротического синдрома препаратом левамизол 5, 137

Сафина А.И., Рыбкина Н.Л., Степанова О.А. Дети от матерей с сахарным диабетом: современные подходы к патогенезу, основные клинические проявления, тактика наблюдения и лечения, профилактика отдаленных осложнений 5, 144

Сафонова М.П., Серебрякова О.А., Рубцова Е.А., Зайкова Н.М., Подгорный А.Н., Потрохова Е.А. RОНHАD синдром: клинический случай редкого заболевания 4, 84

Соколов П.Л., Романов П.А., Крапивкин А.И., Шолохова Н.А. Классификация МРТ-признаков гипоксически-ишемической энцефалопатии 2(2), 21

Сухоруков В.С., Метельская В.А., Крапивкин А.И. Биобанки как инструмент прогресса трансляционной и персонализированной педиатрии 2(1), 5

Сучко П.А., Данилова А.А., Пинковская Е.В., Готов О.С., Данилов Л.Г. Полногеномное секвенирование для выявления однородительских дисомий 1, 11

Троицкая Л.А., Плотникова И.А., Мизерницкий Ю.Л., Шевченко О.П., Новак А.А. Характеристика нейропсихологических нарушений у детей с первичной цилиарной дискинезией и бронхиальной астмой 4, 58

Туров Ф.О., Язык С.П., Кузнецова З.Ю., Крапивкин А.И., Врублевская Е.Н. Современное представление об использовании различных методов визуализации при радионуклидном исследовании почек у детей 2(2), 17

Углева Т.Н., Тарабрина В.Г., Алексеев Л.А. Неонатальная гипонатриемия и гипернатриемия: классификация, факторы риска и клинические проявления 3, 14

Фаткуллина Г.Р., Дзамуков С.Р., Дзамукова М.И. Аскаридоз у ребенка 8 лет с выраженными аллергическими проявлениями в виде экзантемы 5, 124

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Донцова Н.В., Абдрашитова А.И. Неонатальный сепсис, вызванный *Burkholderia ceratiae* 5, 114

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Поздняк В.А., Гатауллин М.Р., Гильмутдинова А.Р., Айбатова Г.И. Клиническая диагностика пневмоний, обусловленных атипичными микроорганизмами 5, 42

Ханов М.М., Врублевский А.С., Врублевская Е.Н., Оганисян А.А., Медведев А.И., Туров Ф.О., Валиев Р.Ю., Врублевский С.Г. Одномоментная лапароскопическая пиелопластика и нефропексия у ребенка 14 лет 2(2), 60

Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М., Соболев В.В., Полянская А.В., Хачатрян Л.Г., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю., Фарбер И.М., Амбарцумова Я.Г. Взаимосвязь варианта суставного синдрома с провоцирующими факторами в дебюте ювенильного псориатического артрита 2(1), 52

Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Геппе Н.А., Корсунская И.М., Полянская А.В., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю., Костина Ю.О., Серая В.А., Алексанян К.В. Эффективность и безопасность использования секукинумаба (Козэн-тикса) у пациентов с ювенильным псориатическим артритом 1, 75

Черезова И.Н., Габитова Н.Х., Осипова И.В. Системная ювенильная ксантогранулема у ребенка 5, 108

Чеснокова С.А., Атякишин Д.А., Вялкова А.А., Давыдова Н.О. Хроническая болезнь почек у детей: патофизиологические механизмы и новые подходы к диагностике тубулоинтерстициального фиброза 2(1), 19

Чжан М., Сергеев Е.Ю., Крапивкин А.И., Смелницкая Ю.В., Белых О.Ю., Букреева Е.А., Неудахин Е.В., Арустамян Д.М., Соколов П.Л. Китайская традиционная медицина в комплексной реабилитации детей с детским церебральным параличом 2(2), 31

Шавырин И.А., Кешишян Р.А., Филижанко Т.В., Сажнев М.Л., Цибилов И.В., Зингис В.А. Результаты ортопедохирургической коррекции нейрогенных деформаций конечностей и позвоночника у детей с детским церебральным параличом 3, 49

Шукурова М.А., Карачунский А.И., Быданов О.И., Мансурова Е.Г., Полатова Д.Ш. Злокачественные заболевания у детей в возрасте от 0 до 14 лет в Республике Узбекистан 3, 71

Якубина А.А., Бочарова И.И., Шакая М.Н., Новикова С.В., Ильяшенко Е.Н. Результаты мониторинга электродермальной активности у новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от состояния их здоровья 1, 26

Яцык С.П., Ахмедов Ю.М., Ахмедов И.Ю. Антенатальная диагностика и применение методов фетальной хирургии обструктивных уродатий 6, 11

## ЮБИЛЕЙ

Мазанкова Л.Н. (К 75-летию со дня рождения) 3, 5

## НЕКРОЛОГ

Памяти профессора С.Г. Гнусаева 6, 145