

18+

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 68

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2023

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Scopus и EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

### Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Русская ассоциация педиатрических центров»

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

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

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

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Рукопт

Национальный цифровой ресурс

Индекс: 485861

Урал-Пресс

Электронный каталог

Индекс: 43516

Полные тексты на платформе

НЭБ – <https://elibrary.ru>

В электронной базе EastView –

<https://shop.eastview.com>

На сайте журнала –

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

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

### Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., заместитель директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

### Ответственный секретарь

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

### Научный редактор

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

### Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия

Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ,

г. Саранск, Россия

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

Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия

Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия

Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Крапивкин А.И. д.м.н., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Морозов Д.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Рыков М.Ю. д.м.н., г. Тверь, Россия

Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия

Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург,

Россия

Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

Школьникова М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Шербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Шербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Вольнец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия

Вялкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия

Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан

Гнусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия

Доброванов А.Е. д.м.н., г. Братислава, Словакия

Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия

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

Россия

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

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

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

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

Малиевская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия

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

Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания

Переновска П.И. проф., г. София, Болгария

Байко С. В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия

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

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

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

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

# ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

## RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 68

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

2.2023

### SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Scopus and EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

#### Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

### EDITORIAL BOARD

#### Editor-in-Chief

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

#### Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Deputy Director of Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow

#### Executive Secretary

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

#### Science Editor

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

#### Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia

Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia

Geppé N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

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

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

Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia

Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Rykov M.Y., MD, PhD, Tver, Russia

Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

### EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Volynets G.V., MD, PhD, Moscow, Russia

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

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

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Dobrovanov O.E., MD, PhD, Bratislava, Slovakia

Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia

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

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

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

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

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

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia

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

Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark

Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria

Bayko S.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepurmaya M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine. At a reprint of materials the reference to the journal is required. Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskommadzor): ПИ № ФС77-56436 dated December 11, 2013, ISSN 1027-4065.

#### EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

The magazine is available in electronic form!

Subscription to an electronic publication:

#### Rukont

National Digital Resource

Index: 485861

#### Ural-Press

Electronic catalog

Index: 43516

Full texts on the NEB

platform – <https://elibrary.ru>

In the East View electronic database –

<https://shop.eastview.com>

On the magazine's website –

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

## ПЕРЕДОВАЯ

Неудахин Е.В., Кожанова Т.В., Абрамов А.А.  
Представление о природе атерогенных нарушений у детей

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Савенкова Н.Д., Батраков Д.Д.  
Наследственный нефротический синдром у детей: особенности клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированных и синдромальных форм

Морозов С.Л., Курсова Т.С., Петросян Э.К., Пирузиева О.Р., Длин В.В.  
Микофенолата мофетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей

Грицевская Д.Ю., Смирнова А.В., Воинова В.Ю.  
Молекулярно-генетические основы variability клинических проявлений синдрома Марфана

Пампура А.Н., Жукалина Е.Ф., Моренко М.А., Усенова О.П.  
Современные подходы к диагностике и ведению детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Левкович М.А., Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Ермолова Н.В., Авруцкая В.В., Каушанская Л.В., Левкович А.Ю.  
Клинико-патогенетическое значение факторов иммунитета при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса

Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф., Курганский А.А.  
Возможности применения клинической шкалы оценки недоношенных новорожденных (КШОНН) на этапе предтранспортировки подготовки новорожденных

Камеев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Шапорова Н.Л.  
Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения)

Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г.  
Кишечная микробиота при хронических заболеваниях печени у детей

Алимова И.Л., Ячейкина Н.А.  
Частота и факторы риска развития простого ожирения у детей с бронхиальной астмой

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Долгополов И.С., Рыков М.Ю., Рябцев А.А., Кольцова С.Ю.  
Врожденная метгемоглобинемия, вызванная аномальным гемоглобином М, у новорожденного с цианозом

Зайкова Н.М., Морозов С.Л., Рябова С.Е., Длин В.В.  
Синдром Бараката: клинический полиморфизм заболевания

Раздолькина Т.И., Верещагина В.С., Балькова Л.А., Московская Е.Ф., Краснополянская А.В., Горбатов В.А., Шулепина А.В., Ишуткина С.С.  
Илеофemorальный тромбоз у пациента с рецидивирующим нефротическим синдромом

## FRONT-RANK

5 Neudakhin E.V., Kozhanova T.V., Abramov A.A.  
Understanding the nature of atherogenic disorders in children

## LITERATURE REVIEWS

13 Savenkova N.D., Batrakov D.D.  
The hereditary nephrotic syndrome in children: features of clinical phenotype and genotype, pathogenesis, renal prognosis of isolated and syndromic forms

22 Morozov S.L., Kursova T.S., Petrosyan E.K., Piruzieva O.R., Dlin V.V.  
Mycophenolate mofetil in therapy of primary nephrotic syndrome in children

29 Gritsevskaya D.Yu., Smirnova A.V., Voinova V.Yu.  
Molecular and genetic basis of variability in clinical manifestations of Marfan syndrome

39 Pampura A.N., Zhukalina E.F., Morenko M.A., Usenova O.P.  
Modern approaches to the diagnosis and management of children with allergy to cow's milk proteins

## ORIGINAL ARTICLES

47 Levkovich M.A., Kravchenko L.V., Krukiyer I.I., Ermolova N.V., Avrutskaya V.V., Kaushanskaya L.V., Levkovich A.Yu.  
Clinical and pathogenetic significance of immunity factors in congenital generalized infection caused by the herpes simplex virus

53 Kovtun O.P., Davydova N.S., Mukhametshin R.F., Kurgansky A.A.  
Usability of the Premature Newborn Clinical Assessment Scale (PNCAS) during pre-transport preparation of newborns

60 Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Shapорова N.L.  
Natural history of phenotype markers in patients with bronchial asthma (a decade's observation)

69 Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Potapov A.S., Dudurich V.V., Danilov L.G.  
Gut microbiota in chronic liver diseases in children

74 Alimova I.L., Yacheykina N.A.  
Frequency and risk factors of simple obesity in children with bronchial asthma

## CLINICAL CASES

81 Dolgopolov I.S., Rykov M.Yu., Ryabtsev A.A., Koltsova S.Yu.  
Congenital methemoglobinemia and abnormal hemoglobin M variant in a newborn with cyanosis

86 Zaikova N.M., Morozov S.L., Ryabova S.E., Dlin V.V.  
Barakat syndrome: clinical polymorphism of the disease

93 Razdolkina T.I., Vereshchagina V.S., Balykova L.A., Moskovskaya E.F., Krasnopolskaya A.V., Gorbatov V.A., Shulepina A.V., Ishutkina S.S.  
Iliofemoral thrombosis in a patient with recurrent nephrotic syndrome

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

*Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Забродина А.Р.,  
Березина М.Ю., Боченков С.В.*  
Диагностика и лечение редкого заболевания — гомо-  
цистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG

**НЕКРОЛОГ**

Николай Павлович Шабалов

**FOR THE PRACTITIONER**

99 *Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Zabrodina A.R.,  
Berezina M.Yu., Bochenkov S.V.*  
Diagnosis and treatment of orphan disease — homocystin-  
uria and megaloblastic anemia, type cblG

**IN MEMORIAM**

105 Nikolay Pavlovich Shabalov

## Представление о природе атерогенных нарушений у детей

Е.В. Неудахин<sup>1</sup>, Т.В. Кожанова<sup>1,2</sup>, А.А. Абрамов<sup>1,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Understanding the nature of atherogenic disorders in children

E.V. Neudakhin<sup>1</sup>, T.V. Kozhanova<sup>1,2</sup>, A.A. Abramov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>V.F. Voino-Yasenyetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>RUDN University, Moscow, Russia

В статье представлена информация о природе атерогенных нарушений у детей. Большое внимание уделено проблеме патогенеза атеросклероза, обоснованию его стрессовой теории, отвергается его нозологическая сущность. Атеросклероз рассматривается как эволюционный, генетически детерминированный патофизиологический процесс, который сопровождается человеком от зачатия до смерти, влияя на качество его здоровья и продолжительность жизни. Привлечено внимание к вопросам предрасположенности к развитию атерогенных нарушений у детей, ответы на которые позволяют решать задачи их предупреждения и профилактики.

**Ключевые слова:** дети, хронический стресс, атеросклероз, генетика, эпигенетика, фетальное программирование.

**Для цитирования:** Неудахин Е.В., Кожанова Т.В., Абрамов А.А. Представление о природе атерогенных нарушений у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 5–12. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-5-12

The article provides information about the nature of atherogenic disorders in children. Much attention is devoted to the problem of the pathogenesis of atherosclerosis, the substantiation of its stress theory, whereas nosological essence is rejected. Atherosclerosis is considered as an evolutionary, genetically determined pathophysiological process that accompanies a person from conception to death, affecting the health quality and life expectancy. Attention is drawn to the issues of susceptibility to atherogenic disorders in children, which explanation allows us to solve the problems of their prevention and prophylaxis.

**Key words:** children, chronic stress, atherosclerosis, genetics, epigenetics, fetal programming.

**For citation:** Neudakhin E.V., Kozhanova T.V., Abramov A.A. Understanding the nature of atherogenic disorders in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(2): 5–12 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-5-12

Наиболее дискуссионной в медицине была и остается проблема атеросклероза. Он влияет на качество здоровья, продолжительность жизни. Однако до настоящего времени нет точного обоснованного определения атеросклероза, а следовательно, нет и глубокого его понимания. Выдающийся

отечественный кардиолог академик Е.И. Чазов с горечью признавал, что «не раскрыта суть атеросклероза, его исходные причины», что нет точного ответа на вопрос, «атеросклероз — это больше болезнь или больше здоровье?».

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения атеросклероз — это варибельная комбинация изменений внутренней оболочки интимы (артерий), включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медиа). По нашему мнению, это слишком суженное представление об атеросклерозе, не отражающее системность и многоэтапность его развития, молекулярно-генетические аспекты, особенности альтернативного взаимодействия многочисленных его патогенетических звеньев [1]. В современной литературе определения атеросклероза очень противоречивы. Некоторые считают его хроническим сосудистым *очаговым заболеванием*, большинство авторов — хроническим (воспалительным, аутоиммунным, метаболическим, дегенеративным и т.д.) *системным заболеванием*, меньшинство — процессом. И.В. Давыдовский

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Неудахин Евгений Васильевич — д.м.н., проф., засл. врач РФ, гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, ORCID: 0000-0002-9124-1306 e-mail: peditr\_ev@mail.ru

Кожанова Татьяна Викторовна — к.м.н., вед. науч. сотр., доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-лабораторный генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, ORCID: 0000-0001-9101-5213

Абрамов Александр Андреевич — науч. сотр., врач-лабораторный генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ; учебный мастер кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0003-0481-483X 119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

отвергал его нозологическую сущность, рассматривая как биологическое явление. По его мнению, *атеросклероз — естественный возрастной процесс*, который начинается в детстве и которого не миновать никому. В связи с этим напрашивается вывод, что атеросклероз характеризуется не преимущественно очаговым поражением стенки артерий, а преимущественно общим нарушением обмена веществ у человека. Таким образом, по данным литературы, атеросклероз представляет собой закономерный (генетически запрограммированный) процесс развития живого организма от жизни к смерти. Его можно считать переходным (между здоровьем и болезнью), донозологическим (патофизиологическим по своей сути) процессом, который на разных этапах жизни человека может осложняться нозологическими состояниями — заболеваниями.

Согласно нашим представлениям *атеросклероз — это генетически запрограммированный мультифакторный патофизиологический процесс, характеризующийся альтернативным взаимодействием прогрессирующих обменных изменений в организме, ассоциированных с активностью адапционно-компенсаторных реакций, который в финальной стадии своего развития проявляется атероматозным повреждением артерий эластического и мышечно-эластического типов* [1]. Следовательно, атеросклероз — закономерный биологический процесс, протекающий в живом организме от зачатия до смерти. Его основу составляют адапционно-компенсаторные реакции, свидетельствующие о состоянии хронического стресса.

Сложность и многогранность этого процесса, альтернативное его взаимодействие с процессами во всех органах и системах организма, активное участие в адапционно-компенсаторных реакциях — причина множества теорий и научных взглядов на патогенетическую сущность атеросклероза. К настоящему времени, по нашим данным, предложено больше 40 его теорий. Это связано с наличием многочисленных экзо- и эндогенных факторов, формирующих отдельные патогенетические звенья, объединяющей сущностью которых служат адапционно-компенсаторные реакции, обеспечивающие сохранения гомеостаза организма. Мобилизация адаптивных реакций организма, т.е. гиперadaptation (хронический стресс), по мнению В.М. Дильмана, формирует типичную болезнь старения — атеросклероз. Согласно его точке зрения механизмы развития хронического стресса, атеросклероза и старения — одна и та же категория явлений, представляющих болезни гомеостаза. Таким образом, атерогенез — универсальный ответ организма на патологические воздействия, ассоциированные с хроническим стрессом. Основными его патогенетическими звеньями служат окислительный стресс, дисфункция эндотелия, хронический воспалительный процесс, дислипиде-

мия, пролиферация клеток, ремоделирование тканей, гомеостатические нарушения.

При исследовании адапционно-компенсаторных реакций у детей с гипотрофией (в том числе родившихся с задержкой внутриутробного развития), с ожирением, а также у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, нами определялись признаки хронического стресса и атерогенных нарушений, которые коррелировали между собой [1, 2]. Полученные данные позволили сделать вывод, что патогенетической основой атеросклероза служит хронический стресс.

Стрессовая теория атеросклероза объединяет и объясняет все предложенные ранее теории, которые, безусловно, являются правильными, но отражающими лишь определенные его патогенетические звенья. Можно не сомневаться, что в источниках литературы еще неоднократно будут появляться сообщения об открытии новых обоснованных патогенетических звеньев атеросклероза. Для правильной интерпретации этих сообщений уместно напомнить точку зрения о стрессе А. Эйнштейна, по мнению которого *стрессовую теорию следует рассматривать как «единую теорию медицины»*. Мы считаем, что именно «единая теория медицины» и должна лежать в основе теории атеросклероза.

Атеросклероз — это проблема здоровья человека, качества его жизни, ее продолжительности, старения. В связи с этим проблема атеросклероза должна рассматриваться с позиции персонализированной медицины. В настоящее время происходит активное формирование основных принципов персонализированного обеспечения диагностических и профилактических мероприятий при развитии атеросклеротического процесса. Скорости развития атеросклероза и старения зависят от сопровождающего их хронического стресса, который представляет собой неизбежный, но управляемый процесс. На него можно воздействовать с помощью методов персонализированной медицины.

Определяющую роль в развитии атеросклероза и старения играет индуцированная хроническим стрессом митохондриальная недостаточность, сопровождающаяся нарушением образования АТФ, развитием энергодифицита, повреждением митохондриальной ДНК. Для нормального функционирования цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи в митохондриях необходимо оптимальное генетическое обеспечение синтеза белков, ферментов и коферментов, связанных с определенными витаминами и микроэлементами, а также восстановление релевантной (существенной) активности митохондриальной ДНК.

### Генетическая предрасположенность

Генетическое тестирование позволяет диагностировать заболевания, рассчитывать их риск

для пациентов, выявлять биологических родственников и предлагать на основе выявленных мутаций персонализированный подход к терапии. В настоящее время еще недостаточно широко используется генетическое тестирование при нарушениях липидного обмена, но со временем оно будет играть ключевую роль в лечении и ведении детей с такими нарушениями. Большинство лиц, имеющих генетическую предрасположенность к атеросклерозу из-за моногенных форм дислипидемий, остаются невыявленными и, следовательно, не имеют возможности для проведения своевременной профилактики данной патологии. В связи с этим одна из основных задач здравоохранения состоит в выявлении лиц с повышенным риском развития атеросклероза вследствие моногенных наследственных заболеваний. Применение метода массового параллельного секвенирования (секвенирование последующего поколения — next-generation sequencing — NGS) при обследовании пациентов с симптомами заболевания произвело революцию не только в изучении атеросклероза (открытие новых генов), но и в более глубоком понимании его патогенеза. Использование геномных технологий открывает путь к внедрению персонализированной профилактики атеросклероза [3].

Клинически выраженная дислипидемия — результат взаимодействия между факторами генетической предрасположенности и вторичными негенетическими факторами. В большинстве случаев диагноз дислипидемии и назначение лекарственных препаратов базируется на клинических и биохимических данных. Однако в ряде стран ДНК-диагностика представляет собой составную часть диагностических алгоритмов. В настоящее время молекулярная основа большинства моногенных дислипидемий с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования достаточно хорошо изучена [4].

В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом. Их число быстро растет. Они включают гены, ассоциированные с метаболизмом липидов (*LDLR*, *LRP*, *apoB*, *apoE*, *PCSK9*, *CYP7A1*, *LCAT*, *apoA-I*, *PON1*, *PON2* и *PON3*. *PON1* и *PON3*, *ABCA1*, *LIPC*, *ABCG5/ABCG8*), с метаболизмом триглицеридов (*LPL*), гены, ассоциированные с функцией эндотелия (*MnSOD*, *NOS3*, *VEGF*), с окислительным стрессом (*CYBA*, *MPO*, *EC-SOD*, *GPX1*, *GST*, *UCP2*, *HO-1*), с воспалением (*IL-1*, *IL-6*, *IL-18*, *IL-10*, *TNF-α*, *TNF-β*, *TLR*), с моделированием сосудистой сети (*TGF-β1*, *MMP-3*, *MMP9*, *MMP-7* и *MMP-12*), с артериальным тромбозом (ген фактора V, ген тромбомодулина), а также гены, модулирующие восприимчивость к атеросклерозу (*PPARγ*, *PPARα*, ген тромбоспондина-4 и -2, *MTHFR*, *PDE4D*) и др.

В настоящее время известно о 25 генах, мутации в которых приводят к развитию дислипидемий: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *STAP1*, *APOE*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *ABCG5*, *ABCG8*, *MTTP*, *SAR1B*, *ANGPTL3*, *CETP*, *LIPC*, *SCARB1*, *ABCA1*, *APOA1*, *LCAT*, *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *GPD1*, *APOC3*. В некоторых случаях гетерозиготные мутации в более чем одном гене могут привести к фенотипу, схожему с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией. В остальных случаях различные фенотипы (фенотипическая вариабельность) могут наблюдаться в результате разных мутаций в пределах одного и того же гена, например мутации в генах *APOB* и *PCSK9*, кодирующие аполипопротеин В и пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*) соответственно. Это может привести к развитию (в зависимости от их функционального влияния) либо гиперхолестеринемии, либо гипохолестеринемии. В дополнение к биохимическим нарушениям некоторые моногенные дислипидемии могут проявляться специфическими симптомами и признаками, представляющими известные синдромы.

В генетической диагностике заболеваний технология массового параллельного секвенирования применяется в виде использования отдельных панелей генов (таргетные панели), секвенирования экзона и секвенирования генома. Таргетные панели позволяют секвенировать определенную группу клинически значимых генов и проводить фенотип-генотипические корреляции. Однако увеличивающееся количество вновь открытых новых генов сместило их использование в пользу полноэкзомного и полногеномного секвенирования.

Полногеномное и полноэкзомное секвенирование успешно применяются в клинической практике для выявления причинной мутации в генах при большом количестве различных моногенных заболеваний. Учитывая многочисленные данные литературы, исследователи в большинстве случаев с целью диагностики моногенных дислипидемий с применением технологии NGS нацеливаются на поиск мутаций в генах *ABCG5*, *APOE*, *APOB*, *LIPA*, *ABCA1*, *LPL* и *ANGPTL3*. Благодаря технологии NGS открываются новые гены, ассоциированные с нарушением липидного обмена, как, например, ген *STAP1*, мутации в котором приводят к аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии [5].

Генетическое тестирование может подтвердить диагноз моногенной формы гиперхолестеринемии. В мире много людей с уровнем липопротеидов низкой плотности в «промежуточной зоне», у которых диагноз не определен. В данном случае трудно предположить, что у индивидуума имеется моногенная форма гиперхолестеринемии, так как такое содержание липопротеидов низкой плотности клинически может не проявляться. Особенно это актуально для детей подросткового возраста, у которых имеется

мутация в причинном гене. Раннее выявление и лечение таких детей снизит заболеваемость и смертность от данной патологии [6].

Генетический диагноз в некоторых случаях может помочь прогнозировать ответ на терапию, особенно при использовании новых методов лечения. Например, ингибиторы PCSK9 малоэффективны у пациентов с мутацией в гене *LDLR*, которая приводит к полной остановке синтеза соответствующего функционального белкового продукта. Тщательные попытки увеличить количество рецепторов липопротеидов низкой плотности при такой мутации не приводят к снижению уровня липопротеидов низкой плотности. Однако у лиц с остаточной функцией рецептора ингибиторы PCSK9 бывают полезными терапевтическими препаратами. Чувствительность генетического тестирования при семейной гиперхолестеринемии зависит также от этнической принадлежности. У 15–40% людей с семейной гиперхолестеринемией мутации в генах могут быть не идентифицированы современными молекулярными методами. Это все равно не исключает данный диагноз у них. Кроме того, современные методы не всегда способны идентифицировать мутации в промоторном участке гена (3'UTR), ответственного за гиперхолестеринемия.

В последнее время секвенирование экзома стало более доступным. Перед назначением этого исследования с целью выявления мутаций в генах, ответственных за развитие атеросклероза, необходимо убедиться, что интересующие типы мутаций в генах определяются с помощью данной технологии. Независимо от используемого метода молекулярного тестирования следует получить консультацию клинического генетика для правильной интерпретации результатов исследования, особенно в случае выявления варианта с неизвестной клинической значимостью.

Развитие генетического тестирования привело к изменению парадигмы в клинической практике. В настоящее время мы вступаем в эру персонализированной медицины, и в конечном счете превентивной медицины. В ближайшие годы существующие методы и результаты станут понятнее, а дополнительные тесты, вероятно, более доступными, точными и широко используемыми, что может привести к смещению фокуса клинического подхода с фенотипа на генотип.

Очень актуальной для персонализированной медицины остается информация о генных сетях, представляющих собой группу функционально взаимосвязанных генов, обеспечивающих формирование фенотипических признаков организма. Информация о генных сетях у пациента с конкретным мультифакториальным заболеванием позволяет разработать комплекс индивидуальных профилактических мероприятий.

## Эпигенетические процессы при атерогенезе

Накоплено много данных о том, что в патогенезе заболеваний важную роль играют эпигенетические механизмы, влияющие на экспрессию генов. Формирование эпигенома под действием факторов окружающей среды модулирует фенотип человека в краткосрочной и долгосрочной перспективах, осуществляя так называемое эпигенетическое программирование. Благодаря эпигенетической изменчивости организм способен адаптироваться к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, а из-за эпигенетических аберраций формируется предрасположенность к развитию определенных заболеваний. Важный аспект, который следует учитывать при работе с эпигенетикой, заключается в том, что эпигенетические модификации так же, как и изменения в генах, наследуются. Эпигенетические сигналы, полученные в течение жизни, передаются потомству и принимают дальнейшее участие в определении существенных изменений фенотипа.

Эпигенетические модификации изменяют экспрессию генов без изменения последовательности ДНК. Они оказывают большое влияние на функциональную активность генома. Их действие осуществляется с помощью метилирования ДНК, модификации гистонов и экспрессии некодирующих РНК (микроРНК). Один из эпигенетических механизмов, влияющих на развитие плода, — питание матери во время беременности. Дефицит белка в пренатальном периоде может быть причиной нарушения метилирования промоторов генов глюкокортикоидных, ангиотензиновых рецепторов — PPAR $\gamma$ , что влечет за собой их изменение. Показано, что и диета отца в период зачатия влияет на уровень метилирования ДНК с последующим формированием соответствующего фенотипа. В целом эти данные предполагают, что эпигенетическая модуляция метаболических путей недостаточным питанием в пренатальном периоде может способствовать развитию неблагоприятных кардиометаболических фенотипов в детстве.

Сниженное метилирование ДНК служит важным признаком атеросклеротических поражений у людей. Некоторые исследования показали выраженные изменения специфичных для атеросклероза метилированных CpG в атеросклеротических бляшках человека (гипометилирование 3997 промоторных сайтов = 84%) с прогрессивным увеличением метилирования генов по мере созревания поражений. Глобальное гипометилирование ДНК при поражениях аорты человека было результатом почти полного деметилирования CpG-островков, которые были гиперметилированы в контрольных аортах [7]. Помимо глобальных вариаций в статусе метилирования, изменения в паттерне метилирования конкретных генов были связаны с патогенезом атеросклероза.



Различные химические компоненты пищи могут приводить в действие эпигенетические механизмы уже в фетальном периоде жизни, когда характер питания беременной женщины, а следовательно, и плода может воздействовать на дальнейшее состояние здоровья ребенка и повзрослевшего человека. В основе фетального программирования развития атеросклероза у детей лежат различные эпигенетические изменения, которые возникают в геноме человека, и прежде всего в генах, играющие важную роль в процессах реализации окислительного стресса и воспалительных реакций. Существует большое количество исследований *in vivo*, демонстрирующих, что модификация гистонов заложена в ранний период развития плода. Растущее количество исследований указывает на то, что посттрансляционные модификации гистонов, в основном по остаткам лизина и аргинина, значительно влияют на доступность хроматина. Они активируют клеточно-специфические программы транскрипции, участвующие в патофизиологии атеросклеротического сосудистого заболевания [8].

Эпигенетические сигналы, полученные на протяжении жизни, могут использоваться в качестве потенциальных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, эпигенетическая информация способна объяснить изменения в траекториях экспрессии сердечно-сосудистых генов и предложить биомаркеры для последующего наблюдения за этими пациентами. «Эпигенетический ландшафт» предлагает реальный постгеномный инструмент для построения индивидуальных карт риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Таким образом, эпигенетические изменения, накопленные в течение жизни, могут использоваться для разработки диагностических и терапевтических подходов к первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Эпигенетические показатели стали использоваться для прогнозирования продолжительности жизни, определения скорости развития атеросклероза и старения. Относительно недавно в литературе появилось сообщение о методе определения биологического возраста с помощью «*эпигенетических часов*». Автор этого метода, впервые представленного в 2013 г., — сотрудник Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, профессор генетики человека Стив Хорват. В основе его метода лежат изменения эпигенома, ассоциированные с метилированием ДНК. Представленные данные об открытии Стива Хорвата дают в руки ученых неограниченные возможности для разработки методов диагностики ранних, доклинических проявлений патологических процессов, методов их профилактики, возможности предвидения риска развития возрастных заболеваний, прогнозирования продолжительности жизни.

## «Омные» характеристики атерогенных нарушений

Повышение персонализации лабораторных методов стало возможным при использовании геномных методов исследования. Благодаря технологическому процессу были открыты новые, так называемые омные, области исследования, отличающиеся характером изменений генной экспрессии на разных стадиях: 1) на стадии изменения матричных и других РНК (транскриптомика); 2) белков (протеомика); 3) метаболитов (метабомика) [10].

Объектом изучения транскриптомики — раздела функциональной геномики — являются все РНК-транскрипты, которые образуются в клетке. Среди них различают кодирующие (рибосомные, матричные, транспортные) и некодирующие РНК. Методология транскриптомики базируется на определении набора РНК с помощью микрочипов и секвенирования нуклеиновых кислот. Транскриптомика позволяет установить адреса наиболее активных клеточных процессов, ассоциированных с уровнем экспрессии определенных генов в клетках тех или иных тканей в тот или иной момент времени. Эти данные позволяют углубить представления о молекулярных аспектах атеросклероза у человека, что может быть использовано в его персонализированной диагностике и профилактике.

Протеомика — это область молекулярной биологии, основная задача которой состоит в идентификации и количественном анализе вновь образующихся белков в различных клетках и тканях организма. Метод протеомики используется для детекции биомаркеров, идентификации белков, экспрессирующихся при разных заболеваниях, в первую очередь — при злокачественных новообразованиях. Этот метод позволяет судить о механизмах действия лекарственных средств, об индивидуальной чувствительности к ним организма, что обозначается термином «фармакопротеомика». С помощью метода протеомики углубляется представление о патогенезе многих заболеваний. Важную роль протеомика может сыграть в разработке новых методов лечения пациентов. Среди протеомных методов к наиболее перспективным для персонализированной медицины относятся методы иммунохимического анализа и электрофореза, метод масс-спектрометрической визуализации тканей человека, а также белковые биочипы, ассоциированные с антигенами, антителами, ферментами. Эти методы позволяют осуществлять полный анализ протеома. Качественный и количественный состав всех белков, содержащихся в клиническом материале, может помочь наблюдать за динамикой их изменений при атеросклерозе. Протеомные методы широко применяются и в педиатрии, подтвердив свою высокую информативность [11].

Отдельную основополагающую область персонализированной медицины составляет метабомика,

изучающая широкий ассортимент низкомолекулярных продуктов различного происхождения. Чаще всего это промежуточные и конечные продукты обмена веществ, вторичные метаболиты, гормоны и другие сигнальные молекулы, совокупность которых формирует метаболический профиль. Характер изменений метаболитов может быть индикатором обменных процессов в организме. Изменения метаболизма фиксируются при многих заболеваниях, сопровождающихся развитием стрессовых реакций. Они предшествуют структурным изменениям органов, в связи с этим способствуют ранней диагностике формирующихся повреждений. Анализ метаболического профиля крови особенно актуален для изучения атеросклероза. Установлено, что образованию атеросклеротической бляшки предшествуют нарушения окислительно-восстановительных процессов и энергетического обеспечения тканей, накопление полиненасыщенных сложных эфиров холестерина с длинноцепочечными жирными кислотами. Особое внимание уделяется повышению концентрации пальмитиновой кислоты, которая ускоряет развитие атеросклероза и в связи с этим может использоваться для диагностики ранних его признаков. Для диагностики метаболомных нарушений в основном используются газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрическим детектором, жидкостная хроматография высокого разрешения в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектором, спектрометрия ядерного магнитного резонанса, капиллярный электрофорез [10].

### **Особенности фетального программирования атерогенных нарушений**

В многочисленных источниках литературы постоянно декларируется, что забота о здоровье и увеличении продолжительности жизни человека должна начинаться до его зачатия. Для этого необходимо учитывать состояние здоровья его родителей, уделять повышенное внимание превентивной диагностике и профилактике будущих заболеваний, в том числе запрограммированных в период его внутриутробного существования. Нормальное существование плода обеспечивается способностью его организма отвечать адекватной реакцией на действие провоцирующих факторов с целью реализации генетической программы его онтогенетического развития. Особенно это важно в период раннего онтогенеза, когда осуществляется активное формирование регуляторных механизмов на всех иерархических уровнях: клеточном, органном, организменном [12].

Индивидуальное физическое и физиологическое развитие организма ребенка на протяжении всей жизни определяется во многом состоянием организма матери в период беременности и усло-

виями внутриутробного развития плода, начиная с раннего деления blastocytov, имплантации их в материнский эндометрий. Недостаточное поступление нутриентов к плоду (пищевой стресс), другие повреждающие факторы пренатального периода вызывают у плода нарушение экспрессии генома, повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем. В связи с этим в его организме включаются механизмы «стратегии выживания», сохранения жизни «любой ценой»: путем либо скорейшего завершения беременности, либо замедления роста плода с целью максимальной экономии ресурсов, что служит причиной рождения детей недоношенными и/или с задержкой внутриутробного развития. Формирующаяся при этом генетически запрограммированная инсулинорезистентность способствует выживанию плода в условиях голода, а фетальное программирование, сформированное в клеточном внутриутробном периоде, определяет восприимчивость организма к заболеваниям во взрослом возрасте [13].

Суть теории фетального программирования заключается в том, что в условиях неблагоприятно протекающей беременности, сопровождающейся развитием плацентарной недостаточности, гипоксии, выраженного дефицита нутриентов, в организме плода возникает напряжение адаптационных механизмов (состояние внутриутробного хронического стресса). Этот «адаптивный ответ» необходим для его выживания. При адаптивном ответе в организме плода происходит «экономное» перераспределение кровотока, а следовательно, нутриентов, в первую очередь глюкозы, в пользу наиболее жизненно важных органов: головного мозга, сердца, надпочечников [14]. Одновременно с этим осуществляется перепрограммирование и регуляторных систем плода (вегетативной, эндокринной, иммунной и др.), обеспечивающее развитие стойких структурных и функциональных изменений в его организме. Фетальное программирование, патогенетически ассоциированное с хроническим стрессом, с помощью изменений в эпигенетическом коде модулирует фенотип плода, что способствует «планированию» заболеваний в краткосрочной и долгосрочной перспективе [15, 16, 17].

Физиологическая роль неспецифической хронической стрессовой реакции у плода заключается в основном в энергетическом обеспечении специфических адаптивных компонентов. В развитии хронического стресса мы выделяем энерготропную и трофотропную стадии, а в каждой стадии — фазы напряженной адаптации, относительной компенсации и декомпенсации [18]. Энерготропная стадия, фиксируемая у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, у детей старших возрастов и у взрослых часто трансформируется в трофотроп-

ную стадию, сопровождающуюся развитием ожирения, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы. Последняя группа заболеваний, по мнению многих авторов, представляет собой *метаболический синдром*. По нашему мнению, метаболический синдром — это *трофотропная стадия* хронического стресса.

Решающую роль в программировании атеросклероза у плода играет плацентарная недостаточность, индуцирующая развитие дисфункции митохондрий и ассоциированной с ней модификации эндотелия. При задержке внутриутробного развития плода определяются признаки хронического воспаления, активации эндотелиальных клеток, а в материнской плазме, пуповинной крови и плацентарной ткани беременных — увеличение концентрации биомаркеров окислительной и антиоксидантной систем [11].

При действии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды на организм беременной женщины в нем возникают адаптивные реакции, инициирующие у плода определенные молекулярно-генетические и метаболические сдвиги, указывающие на состояние хронического стресса. Эта ситуация характеризуется модулированием экспрессии генов под влиянием эпигенетических механизмов: метелирования ДНК, модификации гистонов, действия микроРНК, что сопровождается ремодулированием хроматина. «При этом возникают процессы модификации действия факторов транскрипции, изменения метаболических процессов в органах и тканях, модуляции синтеза и секреции гормонов и факторов риска, а также других биологически активных веществ» (цит. по Л.Е. Беляевой) [19]. Повреждающие факторы, действующие на ранних этапах развития организма, особенно в период раннего онтогенеза, играют важную роль в формировании эпигенома, что отражается на формировании фенотипа в краткосрочной и долгосрочной перспективах [15, 16].

Состояние хронического стресса, возникающее при изменении внутриматочной среды обитания плода и задержке его внутриутробного развития, сопровождается признаками окислительного стресса, повреждением эндотелия, активацией макрофагов, усилением образования пенистых клеток, развитием хронического воспалительного процесса, усилением атерогенных нарушений, что предлагается рассматривать как предварительную стадию атеросклероза [20–22]. При окислительном стрессе в результате повышения содержания активных форм кислорода модифицируются липиды, повреждаются белки, нуклеиновые кислоты, митохондриальные ДНК, в результате чего нарушается функция митохондрий, возникает митохондриальная (энергетическая) недостаточность. На этом фоне усиливаются дисфункция эндотелия, пролиферация гладкомы-

шечных сосудистых клеток, вследствие чего развивается атеросклероз.

Таким образом, перестройка, возникающая у плода, играет ключевую роль в обеспечении механизмов «стратегии выживания». При этом у плода возникают патогенетически оправданные реакции: задержка роста, атрофия тимуса, уменьшение активности метаболических, иммунологических, коагулологических реакций, направленных на снижение энергетического обеспечения. Обмен веществ переключается с преимущественно углеводного на преимущественно липидный, что сопровождается развитием дисфункции эндотелия. Отмеченные эндокринные сдвиги, дислипидемия, дисфункция эндотелия служат убедительным свидетельством хронического стрессового состояния, признаком развивающихся атерогенных нарушений, что может характеризоваться как «предварительная стадия атеросклероза» [1, 18, 21].

## Заключение

Анализ многочисленных источников литературы, а также данные собственных исследований позволяют прийти к заключению, что наиболее обоснована стрессовая теория атеросклероза. Скорость прогрессирования атерогенных нарушений, их выраженность зависят от уровня адаптационной способности детского организма, генетической, эпигенетической и «омной» предрасположенности, особенностей пренатального и постнатального развития ребенка.

В настоящее время для определения предрасположенности к развитию атеросклероза у детей необходимо использовать, кроме широко известных анамнестических данных, современные геномные технологии (метод массового параллельного секвенирования), эпигенетические параметры (метилирование ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов, соотношение про- и антиатерогенных микроРНК). Для оценки атерогенных нарушений у детей актуален анализ метаболического профиля крови (показатели липидного обмена, концентрация пальмитиновой кислоты, окислительные и антиоксидантные показатели и др.).

Для профилактики атерогенных нарушений у детей наиболее широко рекомендуется назначение антиоксидантных препаратов. В литературе активно обсуждается проблема применения препаратов L-карнитина, но мнения о его эффективности противоречивы и требуются дальнейшие исследования. Учитывая чрезвычайную актуальность проблемы детского атеросклероза, ассоциированную с качеством здоровья и продолжительностью жизни человека, в настоящее время именно педиатры должны глубоко изучать различные аспекты этой проблемы, ориентируясь на принципы персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Неудахин Е.В., Морено И.Г.* К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей. РМЖ. Мать и дитя 2018; 9: 62–68. [*Neudakhin E.V., Moreno I.G.* To the question of the pathogenesis of atherosclerosis and the correction of atherogenic disorders in children. RMZh Mat' i ditya 2018; 9:62–68. (in Russ.)]
2. *Неудахин Е.В.* Хронический стресс в общей патологии у детей. Вопросы детской диетологии 2014; 12(5): 44–49. [*Neudakhin E.V.* Chronic stress in general pathology in children. Voprosy detskoi dietologii 2014; 12(5): 44–49. (in Russ.)]
3. *Peterlin A., Petrovič D., Peterlin B.* Screening for Rare Genetic Variants Associated with Atherosclerosis: Opportunity for Personalized Medicine. Curr Vasc Pharmacol 2019; 17(1): 25–28. DOI: 10.2174/1570161116666180206111725
4. *Hegele R.A., Ban M.R., Cao H., McIntyre A.D., Robinson J.F., Wang J.* Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. Curr Opin Lipido 2015; 26(2): 103–113. DOI: 10.2174/1570161116666180206111725
5. *Fouchier S.W., Dallinga-Thie G.M., Meijers J.C., Zelcer N., Kastelein J.J. et al.* Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. Circ Res 2014; 115: 552–555. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304660
6. *Ding Q., Strong A., Patel K.M., Ng S.L., Gosis B.S. et al.* Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. Circulation Res 2014; 115: 488–492. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304660
7. *Aavik E., Babu M., Yla-Herttuala S.* DNA methylation processes in atherosclerotic plaque. Atherosclerosis 2019; 281: 168–169. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.006
8. *Jiang W., Agrawal D.K., Boosani C.S.* Cell-specific histone modifications in atherosclerosis (review). Mol Med Rep 2018; 18 (2): 1215–1224. DOI: 10.3892/mmr.2018.9142
9. *Constantino S., Libby P., Kishore R., Tardif J.C., El-Osta, Paneni F.* Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. Eur Heart J 2018; 39(47): 4150–4158. DOI: 10.3892/mmr.2018.9142
10. *Коробкова Е.О., Кожневникова М.В., Ильгисоникс И.С.* Метаболомное профилирование больных с метаболическим синдромом. Кардиология 2020; 60(3): 37–62. [*Korobkova E.O., Kozhevnikova M.V., Ilgisoniks I.S.* Metabolic profiling of patients with metabolic syndrome. Kardiologiya 2020; 60(3): 37–62. (in Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n903
11. *Young J., Stone W.L.* Pediatric proteomics: an introduction. Front Biosci 2012; 4: 1078–1087. DOI: 10.2741/s319
12. *Копец Г., Shekhawat P.S., Mhanna M.J.* Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. Diabetes Metab Syndr Obes 2017; 10: 285–295. DOI: 10.2147/DMSO.S115890
13. *Godfrey K.M., Barker D.J.P.* Fetal programming and adult health Public. Health Nutrition 2007; 4(2b): 611–624. DOI: 10.1079/phn2001145
14. *Barker D.J., Osmond C., Forsen T.J., Kajantie E., Eriksson J.G.* Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. N Engl J Med 2005; 353(17): 1802–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa044160
15. *Lane R.H.* Fetal programming epigenetic and adult-onset disease. Clin Perinatol 2014; 41(4): 815–831. DOI: 10.1016/j.clp.2014.08.006
16. *Van Oterdijk S.G., Michels K.B.* Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the epigenetic? Faseb J 2016; 30(7): 24570–24654. DOI: 10.1096/fj.201500083
17. *Morgan H.L., Watkins A.J.* Transgenerational impact of environmental change. Adv Exp Med Biol 2019; 1200: 71–89. DOI: 10.1007/978-3-030-23633-5 - 4
18. *Неудахин Е.В., Морено И.Г.* Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса. Вопросы практической педиатрии 2016; 11(54): 28–37. [*Neudakhin E.V., Moreno I.G.* Deepening of ideas about some mechanisms of chronic stress formation. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2016; 11(54): 28–37. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2016-5-28-37
19. *Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н.* Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир. Обзор литературы. Часть I. Вестник ВГМУ 2019; 18 (4): 7–16. [*Belyaeva L.E., Pavlyukevich A.N.* Early programming of human diseases and preventive use of nutraceuticals: focus on fish oils. Literature review. Part I. Vestnik VGMU 2019; 18(4): 7–16. (in Russ.)] DOI: 10.22263/2312-4156.2019.4.7
20. *Tzschoppe A.I., von Kries R., Struwe E., Rascher W., Dörr H.G. et al.* Intrauterine growth Restriction (IUGR) Induces Signs of Subclinical Atherosclerosis in 6-Year-old infants Despite Absence of Excessive Growth. Keim Pediatr 2017; 229(4): 209–215. DOI: 10.1055/s-0043-104528
21. *Van de Maele K., Devliger R., Gies I.* In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. Atherosclerosis 2018; 275: 182–195. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016
22. *Yao B.C., Meng L.B., Hao M.L., Zhang Y.M., Gong T., Guo Z.G.* Chronic stress a critical risk factor for atherosclerosis. J Int Med Res 2019; 47(4): 1429–1440. DOI: 10.1177/0300060519826820

Поступила: 20.02.23

Received on: 2023.02.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

## Наследственный нефротический синдром у детей: особенности клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированных и синдромальных форм

Н.Д. Савенкова, Д.Д. Батраков

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

## The hereditary nephrotic syndrome in children: features of clinical phenotype and genotype, pathogenesis, renal prognosis of isolated and syndromic forms

N.D. Savenkova, D.D. Batrakov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

В обзоре литературы представлены клинический фенотип и генотип, патогенез, почечный прогноз наследственного нефротического синдрома изолированной и синдромальной с экстраренальной манифестацией форм у детей. Освещены клинико-генетические особенности наследственного стероидчувствительного и стероидрезистентного нефротического синдрома у детей, обусловленного мутациями генов, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы, гломерулярной базальной мембраны, структурные и функциональные белки подоцита. Данные литературы демонстрируют неблагоприятный почечный прогноз у детей с наследственным стероидрезистентным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и диффузным мезангиальным склерозом, с клинической манифестацией в возрасте 0–17 лет, прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте 0,4–18 лет. Замещающая функция почек терапия с применением диализа и трансплантации почки повышает выживаемость и качество жизни детей с наследственным нефротическим синдромом.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, фенотип, генотип, стероидчувствительность, стероидрезистентность.

**Для цитирования:** Савенкова Н.Д., Батраков Д.Д. Наследственный нефротический синдром у детей: особенности клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированных и синдромальных форм. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 13–21. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–13–21

The review of the literature presents the clinical phenotype and genotype pathogenesis, renal prognosis of isolated and extra-renal manifestation form of hereditary nephrotic syndrome in children. The clinical and genetic features of hereditary steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome in children caused by mutations of genes encoding the main components of the slit diaphragm, glomerular basement membrane, structural and functional proteins of the podocyte are highlighted. Literature data demonstrate an unfavorable renal prognosis in children with hereditary steroid-resistant nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis and diffuse mesangial sclerosis with clinical manifestation at the age of 0–17 years with progression to terminal renal failure at the age of 0.4–18 years. Renal replacement therapy with dialysis and kidney transplantation improves the prognosis, survival, and quality of life of children with hereditary nephrotic syndrome.

**Key words:** children, nephrotic syndrome, phenotype, genotype, steroid-resistant, steroid-sensitive.

**For citation:** Savenkova N.D., Batrakov D.D. The hereditary nephrotic syndrome in children: features of clinical phenotype and genotype, pathogenesis, renal prognosis of isolated and syndromic forms. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(2): 13–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–13–21

Актуальность проблемы наследственного нефротического синдрома у детей обусловлена особенностями клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, течения с высоким риском прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности уже в детском возрасте [1–8]. Высказывание ученых о том, что нефрин начинает новую эру в понимании патогенеза протеинурии при врожденном

нефротическом синдроме «финского типа», основано на доказательных генетических исследованиях М. Kestila и соавт. [9] (1998), выявивших мутацию гена *NPHS1*. В результате генетических исследований в педиатрической нефрологии установлены генотип и фенотип изолированного и с экстраренальной манифестацией нефротических синдромов у педиатрических пациентов. Молекулярно-генетические исследования выявили мутации в генах, кодирующих основные компоненты щелевой диафрагмы, базальной мембраны клубочков почек, структурные и функциональные белки подоцита, что позволило установить патогенез наследственного нефротического синдрома у детей [1–8]. В педиатрической литературе приведены характеристики генотипа и фенотипа наследственного нефротического синдрома, стероидрезистентного с типичной

© Савенкова Н.Д., Батраков Д.Д., 2023

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

Батраков Денис Дмитриевич — студент VI курса Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

гистологией фокально-сегментарного гломерулосклероза или диффузного мезангиального склероза, указан возраст пациентов к моменту манифестации наследственного нефротического синдрома, который составляет 0–17 лет, и возраст прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности, составляющий 0,4–18 лет [1–8].

Цель обзора — обобщение имеющихся в литературе сведений об особенностях генотипа и клинкоморфологического фенотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированного и синдромального нефротического синдрома у детей.

### Наследственный изолированный нефротический синдром

*Нефротический синдром 1-го типа вследствие мутаций гена NPHS1.* Ген *NPHS1* (хромосомная локализация — 19q13.12) кодирует нефрин — главный компонент щелевой диафрагмы [1–9]. Вследствие мутаций гена *NPHS1* манифестирует аутосомно-рецессивный нефротический синдром «финского типа» с выраженными отеками вплоть до развития анасарки, с морфологической картиной фокально-сегментарного гломерулосклероза, диффузного мезангиального склероза, у детей в возрасте 0–10 лет с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте от 5 мес до 15 лет [1–8]. Реже мутации в этом гене сопровождаются минимальными изменениями. Замещающая функцию почек терапия с применением перитонеального диализа и трансплантации почки улучшают прогноз и качество жизни детей. Согласно данным литературы пятилетняя выживаемость детей с нефротическим синдромом вследствие мутаций гена *NPHS1* после трансплантации почки достигает более 90%, а после трансплантации почечного аллотрансплантата — более 80% [10, 11]. Рецидив нефротического синдрома в трансплантате обусловлен образованием антител к нефрину [3, 7, 12]. Повторные трансплантации почки требуются реципиентам в молодом возрасте [3, 7, 12].

*Нефротический синдром 2-го типа вследствие мутаций гена NPHS2.* Ген *NPHS2/PDCN*, картированный на хромосоме 1q25.2, кодирует подоцин — интегральный мембранный белок, участвующий в структурной организации щелевой диафрагмы и цитоскелета ножек подоцита [1–8, 13]. Мутации гена *PDCN* ответственны за развитие у детей аутосомно-рецессивного нефротического синдрома гормонорезистентного с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, диффузным мезангиальным склерозом или стероидочувствительного нефротического синдрома с минимальными изменениями. Нефротический синдром манифестирует у детей в возрасте 0–10 лет, прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности к 2–18 годам [1–6]. Описано развитие рецидивов нефротического

синдрома у детей через 1–4 года после трансплантации почки с выявлением или в отсутствие антител к подоцину [1, 2, 4–6].

*Нефротический синдром 3-го типа вследствие мутаций гена PLCE1.* Ген *PLCE1* картирован на хромосоме 10q23.33, кодирует фосфолипазу С эпсилон-1, экспрессированную в подоцитах [1–8, 14]. Фосфолипаза С эпсилон-1 катализирует гидролиз фосфоинозитидов с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола, которые инициируют рост и дифференцировку клеток [1–8, 14]. Вследствие мутации *PLCE1* в щелевой диафрагме экспрессия подоцина и нефрина уменьшается, что приводит к протеинурии [1–8, 14]. Возраст детей к манифестации аутосомно-рецессивного нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом составляет 0–8 лет [4, 5, 14]. Нефротический синдром с сохранной функцией почек характеризуется частичной чувствительностью к иммуносупрессивной терапии преднизолоном, циклоспорином или стероидорезистентностью с развитием терминальной стадии почечной недостаточности у детей в возрасте от 5 мес до 12 лет [4, 5, 14].

*Нефротический синдром 4-го типа вследствие мутаций гена WT1.* Мутации гена *WT1* (ген-супрессор опухолей), расположенного на хромосоме 11p13 и кодирующего белок опухоли Вильмса (*WT1* — Wilms tumor protein 1), ответственны за развитие аутосомно-рецессивного или аутосомно-доминантного нефротических синдромов с морфологической картиной диффузного мезангиального склероза без экстра-ренальных симптомов у новорожденных и грудных детей [1–8]. Стероидорезистентный нефротический синдром прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности у детей в раннем и школьном возрасте [1–8].

*Нефротический синдром 5-го типа вследствие мутаций гена LAMB2.* Ген *LAMB2*, картированный на хромосоме 3p21.31, кодирует субстанцию  $\beta_2$  ламинина — компонента базальной мембраны клубочков почки [1–8]. Мутации гена *LAMB2* обуславливают развитие аутосомно-рецессивного нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом без патологии органов зрения, характерных для синдрома Pierson. Нефротический синдром диагностируют у детей в возрасте 0–6 лет, прогрессирование в терминальную стадию почечной недостаточности — до 18 лет [1–5].

*Нефротический синдром 6-го типа вследствие мутаций гена PTPRO.* Ген *PTPRO*, хромосомная локализация — 12p12.3, кодирует рецептор тирозинпротеинфосфатазы О (Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type O). Рецептор белка тирозинфосфатазы О идентифицирован как трансмембранный белок, локализованный в ножках подоцитов [1–8]. F. Ozaltin и соавт. (2011) [15] у 3 sibсов со стероидо-

резистентным нефротическим синдромом, родившихся от кровнородственных турецких родителей, обнаружили гомозиготную мутацию в гене *PTPRO*. Старший sibс с наиболее тяжелым нефротическим синдромом, с почечной недостаточностью, получавший замещающую функцию почек терапию с применением диализа и трансплантации почки, имел 2 мутации: в гене *PTPRO* в гомозиготном состоянии и гетерозиготный вариант в гене *PDCN* (R229Q). У детей с мутацией гена *PTPRO* в возрасте 5–14 лет манифестирует аутосомно-рецессивный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующий в терминальную стадию почечной недостаточности до 18 лет [1–8, 15].

*Нефротический синдром 7-го типа вследствие мутаций гена DGKE.* Нефротический синдром 7-го типа (NPHS7) и предрасположенность к атипичному гемолитико-уремическому синдрому 7-го типа (AHUS7) обусловлены гомозиготной или гетерозиготной мутацией в гене *DGKE*, картированном на хромосоме 17q22 [1]. Мутации гена *DGKE* ответственны за развитие протеинурии или нефротического синдрома с мембранопролиферативным гломеруло-нефритом (без отложений C3), реже фокально-сегментарным гломерулосклерозом у детей в возрасте 1–17 лет с прогрессированием в почечную недостаточность в 2–18 лет [1, 16]. Нефротический синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей характеризуется стероидной резистентностью или неполной ремиссией в результате иммуносупрессивной терапии. Трансплантация почки улучшает почечный прогноз и выживаемость детей [1, 16].

*Нефротический синдром 8-го типа вследствие мутации гена ARHGDIА.* Ген *ARHGDIА*, картированный на 17q25.3, кодирует Rho-GDP ингибитор-альфа [1–8]. Мутации гена приводят к нарушению актинового цитоскелета подоцитов [1–8]. I.R. Gupta и соавт. (2013) [17] идентифицировали гомозиготную мутацию в гене *ARHGDIА* у сестер, рожденных от кровнородственных пакистанских родителей. У обеих девочек развился тяжелый врожденный нефротический синдром с диффузным мезангиальным склерозом, у одной из них констатирован летальный исход. Аутосомно-рецессивная подоцитопатия со стероидорезистентным нефротическим синдромом с диффузным мезангиальным склерозом или фокально-сегментарным гломерулосклерозом манифестирует у детей в возрасте от 6 нед до 3 лет с прогрессированием в терминальную уремию в детском возрасте [1–8, 17].

*Нефротический синдром 9-го типа вследствие мутаций гена ADCK4 (COQ8B).* Гетеро- и гомозиготные мутации гена *ADCK4* (*COQ8B*), картированного на 19q13.2, приводят к нарушению биосинтеза и дефициту коэнзима Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>), который является компонентом дыхательной цепи митохондрий подоцитарных клеток [1–8, 18, 19]. Мутации гена *ADCK4* обуславливают развитие у детей в возрасте 0–12 мес

митохондриальной подоцитопатии с аутосомно-рецессивным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом без экстраренальных проявлений, таких как мышечная гипотония, неврологические расстройства, тугоухость, с прогрессированием до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализа и трансплантации почки в 1–18 лет [1–8, 18–20]. S. Ashraf и соавт. (2013) [18] сообщили о 15 пациентах из 8 неродственных семей с началом нефротического синдрома в возрасте от 0 до 20 лет. F. Wang и соавт. (2017) [19] обнаружили мутацию в гене *ADCK4* у 120 детей (0–17 лет) со стероидорезистентным нефротическим синдромом в 6,67%. M. Atmaca и соавт. (2017) [20] описали мутации гена *ADCK4* у подростков с протеинурией и почечной недостаточностью. Нефротический синдром, резистентный к терапии стероидами, прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности, при которой требуется трансплантация почек. Терапия препаратами коэнзима Q<sub>10</sub> приводит к клиническому улучшению у детей с подоцитопатией вследствие мутации гена *ADCK4* [6, 19, 20].

*Нефротический синдром 10-го типа вследствие мутации гена EMP2.* Ген *EMP2*, картированный на хромосоме 16p13.13, кодирует эпителиальный мембранный белок 2-го типа, который локализован в ножках подоцитов и эндотелиальных клетках капилляра клубочка и участвует в клеточной пролиферации [1]. Гомозиготные мутации в гене *EMP2* обуславливают у детей развитие аутосомно-рецессивного или аутосомно-доминантного стероидочувствительного или стероидозависимого нефротического синдрома с сохранной функцией почек [1–8, 21, 22]. H.Y. Gee и соавт. (2014) [21] сообщили о мутации гена *EMP2* у 4 детей из 3 неродственных семей с нефротическим синдромом, возникшим в возрасте 0–3 лет. У sibсов (мальчики) с часто рецидивирующим стероидозависимым нефротическим синдромом в результате терапии циклофосфамидом достигнута ремиссия, в 20-летнем возрасте функция почек сохранна.

*Нефротический синдром 16-го типа вследствие мутации гена KANK2.* Ген *KANK2* картирован на 19p13.2, кодирует спирально-спиральный домен и анкириновый повторяющийся домен, локализованные в подоцитарных клетках. *KANK2* изолирует коактиваторы стероидных рецепторов, такие как SRC1 и NCOA1 [1–8, 22–24]. В результате мутации гена манифестирует подоцитопатия с гормочувствительным нефротическим синдромом и сохранной функцией почек. H.Y. Gee и соавт. (2015) [24] диагностировали нефротический синдром с минимальными изменениями, с сохранной функцией почек вследствие гомозиготной мутации гена *KANK2* у 3 детей из 2 неродственных семей с манифестацией в возрасте от 2 до 3 лет. У 2 sibсов, рожденных от арабских родственников родителей, нефро-

тический синдром характеризовался стероидной чувствительностью, у ребенка европейского происхождения стероидной зависимостью.

*Нефротический синдром 20-го типа вследствие мутации гена TBC1D8B.* Ген *TBC1D8B*, картирован на Xq22.3. *TBC1D8B* обнаружен в подоцитах, взаимодействует с RAB11B, регулирует везикулярный транспорт нефрина посредством передачи сигналов RAB11 [1, 4, 5, 25]. G. Dorval и соавт. (2019) [25] описали у 3 детей из одной семьи стероидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом с X-сцепленным рецессивным типом наследования вследствие гомо- и гетерозиготной мутации. Стероидорезистентный нефротический синдром манифестирует у новорожденных и грудных детей, прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности в детском возрасте [1, 4, 5, 25].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена CRB2.* Ген *CRB2* картирован на 9q33.3, кодирует Crumbs протеин-2 комплекса полярности, экспрессированный в щелевой диафрагме [1–8, 26]. Вследствие утраты функции мутированного протеина-2 нарушаются структура и функция щелевой диафрагмы. У детей в возрасте от 9 мес до 6 лет манифестирует с аутосомно-рецессивным типом наследования нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и стероидной резистентностью, прогрессирует в почечную недостаточность в детском возрасте [1–8, 26].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена CD2AP.* Ген *CD2AP* с хромосомной локализацией на 6p12.3 кодирует экспрессированный в щелевой диафрагме C2-ассоциированный протеин, необходимый для соединения нефрина с цитоскелетом подоцита, вследствие мутации нарушатся ее структура и функция [1–8]. Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, обусловленный мутацией гена *CD2AP*, манифестирующий у детей 0–5 лет, является стероидорезистентным с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте 3–7 лет [1–8].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена PAX2.* Ген *PAX2* картирован на хромосоме 10q24.31, кодирует Paired box протеин 2 [1–8]. A. Vivante и соавт. (2019) [27] выявили мутации гена *PAX2* у детей из 57 семей со стероидорезистентным нефротическим синдромом в 5,2%. Авторы выявили гетерозиготные мутации в гене *PAX2* у детей с аутосомно-доминантным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Стероидорезистентный нефротический синдром вследствие мутации *PAX2* у детей манифестирует в возрасте 7–18 лет, прогрессирует в терминальную уремию в 18–30 лет [1–8, 27].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена TRPC6.* Ген *TRPC6*, локализованный на 11q22.1, кодирует переходный рецептор потенциального

канала С6, который экспрессирован в щелевой диафрагме и подоцитах [1–8]. Мутации гена *TRPC6* обуславливают развитие подоцитопатии с аутосомно-доминантным типом наследования у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Клинически характеризуется нефротическим синдромом с гематурией, артериальной гипертензией с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, стероидной резистентностью, прогрессированием в конечную стадию хронической болезни почек у детей в возрасте 2–18 лет [1–8].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена MYO1E.* Ген *MYO1E* с хромосомной локализацией на 15q22.22 кодирует миозин 1E, который участвует в организации актинового цитоскелета ножек подоцитов [1–8]. Обусловленная мутацией гена *MYO1E* аутосомно-рецессивная подоцитопатия с нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом манифестирует у детей в возрасте от 2 мес до 9 лет [1–8]. Нефротический синдром характеризуется гормонорезистентностью или чувствительностью к циклоспорино с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности у детей в возрасте 6–13 лет [1, 4, 5].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена ACTN4.* Аутосомно-доминантный нефротический синдром вследствие мутации гена *ACTN4*, картированного на 19q13.2, кодирующего  $\alpha$ -актин-4 в подоцитах, манифестирует у детей в возрасте 3–13 лет. Мутации гена *ACTN4* обуславливают семейную аутосомно-доминантную подоцитопатию с протеинурией или нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, резистентным к стероидной терапии, с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности у детей в возрасте 6–18 лет [1–8].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена ARHGAP24.* Ген *ARHGAP24* картирован на хромосоме 4q21.2–q21.3, кодирует белок 24, активирующий Rho-GTPase, экспрессированный в подоцитах [1–8]. Мутации гена *ARHGAP24* ответственны за развитие семейного фокально-сегментарного гломерулосклероза с аутосомно-доминантным типом наследования. Мутация гена *RHGAP24* описана у пробанда из семьи со стероидорезистентным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующим в терминальную стадию почечной недостаточности в возрасте 20 лет [1].

*Нефротический синдром вследствие мутаций гена ANLN.* Ген *ANLN* локализован на 7p14.2, кодирует F-актин-связывающий белок анилин, экспрессированный в клетках подоцитов и канальцев. Мутации гена *ANLN* ответственны за развитие аутосомно-доминантного стероидорезистентного нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом у детей в возрасте после 9 лет с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности до 18 лет [1–8].



*Нефротический синдром вследствие мутации гена SYNPO.* Ген *SYNPO* с хромосомной локализацией на 5q33.1 кодирует синаптоподин, который экспрессирован в подоцитах. Мутации гена обуславливают развитие аутосомно-доминантной подоцитопатии с нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности у педиатрических и взрослых пациентов [1–8].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена LMX1B.* Y. Narita и соавт. (2017) [28] и N.K. Andeen и соавт. (2018) [29] выявили мутации гена *LMX1B* у детей с аутосомно-доминантным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом без экстраренальных клинических признаков nail–patella синдрома [1, 28, 29]. Возраст педиатрических пациентов к моменту манифестации нефротического синдрома составляет 5–18 лет, возраст исхода в терминальную стадию почечной недостаточности — 18–28 лет [1, 4, 5].

### **Наследственный синдромальный нефротический синдром**

*Нефротический синдром с глазными аномалиями вследствие мутации гена FAT1.* Ген *FAT1* с хромосомной локализацией на 4q35.2 кодирует FAT1-атипичный кадгерин, экспрессированный в щелевой диафрагме и подоцитах [1–6]. Вследствие аутосомно-рецессивной мутации гена *FAT1* нарушается функция подоцитов и щелевой диафрагмы [1, 4, 5, 30, 31]. H.Y. Gee и соавт. (2016) [30] в исследовании 4 семей показали мутации *FAT1*, которые вызывают аутосомно-рецессивный нефротический синдром с гематурией, эктазией канальцев, неврологические поражения. F. Fabretti и соавт. (2021) [31] описали спектр *FAT1*-ассоциированной болезни с выявлением новых мутаций у 4 пациентов из 3 семей (гомозиготные — у 3, сложные гетерозиготные миссенс-варианты — у 1). Авторы охарактеризовали офтальмологический фенотип (птоз, микрофтальмия, кератопатия, колобома) в сочетании почечным фенотипом (протеинурия, нефротический синдром с диффузным мезангиальным склерозом, гиподисплазия, хроническая болезнь почек, требующая диализа у детей в возрасте 7–9 лет) [31]. Манифестация аутосомно-рецессивной нефропатии с нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом у детей в ассоциации с офтальмологическими и неврологическими аномалиями установлена в возрасте 2–6 лет, прогрессирование в терминальную уремию — в 7–14 лет [1–8, 30, 31].

*Нефротический синдром 14-го типа с гипогонадизмом, глухотой, кальцификацией надпочечников вследствие мутации гена SGPL1.* Гомо- и гетерозиготная мутации гена *SGPL1*, локализованного на 10q22.1, кодирующего сфингозин-1-фосфатлиазу, ответ-

ственны за развитие врожденного нефротического с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом с аутосомно-рецессивным типом наследования у новорожденных детей в ассоциации с кальцификацией надпочечников и надпочечниковой недостаточностью, гипогонадизмом, глухотой или с ихтиозом и надпочечниковой недостаточностью [1–5, 32–34]. A.R. Janecke и соавт. (2017) [32] описали мутацию гена *SGPL1* у новорожденных детей с нефротическим синдромом и кальцификацией надпочечников. S. Lovric и соавт. (2017) [33], R. Prasad и соавт. (2017) [34] выявили мутацию гена *SGPL1* у детей с врожденным нефротическим синдромом с диффузным мезангиальным склерозом и прогрессирующей почечной недостаточностью, ассоциированными с кальцификацией надпочечников, надпочечниковой недостаточностью, нейросенсорной глухотой, ихтиозом. Высокий риск летального исхода у новорожденных и грудных детей с нефротическим синдромом обусловлен развитием тромботических осложнений, надпочечниковой и почечной недостаточности [1–5, 32–34].

*Нефротический синдром 5-го типа при синдроме Pierson вследствие мутации гена LAMB2.* Ген *LAMB2* с цитогенетической локализацией на 3p21.31 кодирует субъединицу бета-2 ламинина — компонент базальной мембраны, сетчатки, базального листка внутриглазных мышц и нейромускулярного синапса глаз [1–8, 35, 36]. Мутации в гене приводят к развитию аутосомно-рецессивного синдрома Pierson (OMIM#609049 — microcoria-congenital nephrotic syndrome). Данные литературы указывают на вариабельность почечных, глазных и неврологических фенотипов, связанных с мутациями *LAMB2* у детей [2–8, 35, 36]. Синдром Pierson вследствие мутаций гена *LAMB2* характеризуется врожденной патологией глаз (нистагм, микрокория, задний лентиконус, катаракта, аномалии склеры и сетчатки, стеноз носослезного протока), нервной системы (мышечная гипотония, ретроцеребеллярная киста, гидроцефалия). Нефротический синдром с диффузным мезангиальным склерозом манифестирует у детей в возрасте 0–6 лет, прогрессирует в почечную недостаточность в возрасте от 3 мес до 20 лет [1–8, 35, 36].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена WT1 при синдроме Denys–Drash.* Мутации гена *WT1*, картированного на 11p13 и кодирующего белок опухоли Вильмса 1-го типа, обуславливают развитие с аутосомно-доминантным типом наследования нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом и эмбриональной нефробластомы, псевдогермафродитизма у детей в возрасте 0–10 лет [1–8, 37]. Врожденный и инфантильный нефротический синдром с гематурией и/или артериальной гипертензией характеризуется стероидной резистентностью с прогрессированием в терминальную стадию почечной недостаточности у детей в возрасте

0–15 лет [1–8, 37]. До трансплантации почки детям с синдромом Depus–Drash с учетом нефробластомы рекомендуют двустороннюю нефрэктомия [38].

*Нефротический синдром вследствие мутации гена WT1 при синдроме Frasier.* При аутосомно-рецессивном синдроме Frasier выявлена мутация гена *WT1* [1–8]. Синдром Frasier характеризуется фенотипом мужского псевдогермафродитизма, гонадобластомы и стероидорезистентного нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, манифестирующих у детей в возрасте от 7 мес до 18 лет, с прогнозом развития терминальной стадии почечной недостаточности в возрасте 5–35 лет [1–5]. До трансплантации почки детям с синдромом Frasier с учетом гонадобластомы рекомендуют двустороннюю гонадоэктомию [38].

*Нефротический синдром при синдроме Galloway–Mowat вследствие мутации гена WDR73.* Ген *WDR73*, локализованный на 15q25.2, кодирует WDR40-комплекс протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла подоцитов, синтеза белков в головном мозге и почках [1–8]. Мутации гена *WDR73* ответственны за развитие синдрома Galloway–Mowat, характеризующегося гормонорезистентным нефротическим синдромом с минимальными изменениями, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, диффузным мезангиальным склерозом, врожденной микроцефалией, аномалиями головного мозга, ушных раковин и глаз, диафрагмальной грыжей у детей в возрасте 0–13 лет с прогрессированием в терминальную уремию в 10–18 лет [1–8, 39, 40].

*Нефротический синдром при синдроме ногтей–надколенника (nail–patella) вследствие мутации гена LMX1B.* Мутации гена *LMX1B*, картированного на 9q34, кодирующего Lmx1b-транскрипционный фактор, обуславливают патологию коллагена IV типа базальной мембраны клубочков почек, надколенника, костей, глаз [1–8]. Наследственная онихоosteодисплазия с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется гипоплазией или аплазией надколенной чашечки (односторонней или двусторонней), гипоплазией и дистрофией ногтей, отсутствием ногтей на больших пальцах, костными выростами на гребнях подвздошных костей, глаукомой [1–8, 41, 42]. В возрасте 0–13 лет у детей манифестируют протеинурия и гематурия, или стероидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующий в терминальную почечную недостаточность в детском возрасте [1–8, 41, 42].

*Нефротический синдром при иммунокостной дисплазии Schimke вследствие мутации гена SMARCAL1.* Ген *SMARCAL1*, картированный на 2q35, кодирует SW1/SFN-матрикс-ассоциированный актинзависимый регулятор хроматина подсемейства a-like-1 [1–8, 43]. Иммунокостная дисплазия Schimke вследствие мутации гена *SMARCAL1* — ред-

кая аутосомно-рецессивная болезнь, характеризующаяся у детей спондилоэпифизарной дисплазией, T-клеточным иммунодефицитом и лимфопенией, рецидивирующими инфекциями, церебральной ишемией, мигреноподобной головной болью, пигментным невусом, стероидорезистентным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [1–8]. A. Castellano-Martinez и соавт. (2021) [44] сообщили о клиническом наблюдении иммунокостной дисплазии Schimke с гомозиготной мутацией гена *SMARCAL1* у сестер с низким ростом, дисплазией тазобедренного сустава, нефротическим синдромом [44]. У девочки 6 лет диагностированы резистентный к иммуносупрессивной терапии нефротический синдром, артериальная гипертензия, прогрессирующая почечная недостаточность, что потребовало терапии диализом. В 5 лет у ее сестры манифестировал стероидорезистентный нефротический синдром с нормальными артериальным давлением и функцией почек. У детей с иммунокостной дисплазией в возрасте 0–12 лет манифестирует стероидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующий до терминальной стадии почечной недостаточности в 3–18 лет [1, 4, 5, 43, 44].

*Нефротический синдром с глухотой вследствие мутаций гена COQ6.* Первичный дефицит коэнзима Q<sub>10</sub> вследствие гетерозиготной или гомозиготной мутации в гене *COQ6*, локализованном на 14q24.3, манифестирует у детей 0–6 лет нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом, нейросенсорной глухотой с аутосомно-рецессивным типом наследования [1–8, 45–48]. CoQ6 — флавинозависимая монооксигеназа, необходимая для биосинтеза кофермента Q<sub>10</sub> — переносчика в дыхательной цепи митохондрий. S.F. Heeringa и соавт. (2011) [45] описали фенотип нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом в ассоциации с сенсоневральной глухотой, реже судорогами, мышечной гипотонией и полиорганной недостаточностью у детей в возрасте от 2 мес до 6 лет с исходом в терминальную уремию в возрасте от 3 мес до 9 лет [45]. E. Park и соавт. (2017) [46] выявили мутации гена *COQ6* у 6 детей с глухотой и стероидорезистентным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, прогрессирующим в терминальную уремию через 15–47 мес от начала манифестации. Авторы сообщили, что терапия коэнзимом Q<sub>10</sub> эффективна у детей. S. Yavuz и соавт. (2017) [47] показали вариабельность генотипа *COQ10-6* и клинического фенотипа, ответа на терапию коэнзимом Q<sub>10</sub> у брата и сестры. Трансплантация почки у детей улучшает прогноз [47, 48].

## Нефротический синдром с буллезным эпидермолизом и ониходистрофией вследствие мутации генов *LAMB3*, *ITGB4*, *ITGA3*, *CD151*

Стероидорезистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом или диффузным мезангиальным склерозом в ассоциации с буллезным претибиальным эпидермолизом (волдыри в *lamina lucida* — в базальной мембране кожи) и/или ониходистрофией, нейросенсорной глухотой, двусторонним стенозом слезных протоков, интерстициальной болезнью легких и другими аномалиями (анкилоглоссия, расщелина мягкого неба) обусловлен мутациями 4 генов, кодирующих компоненты базальной мембраны клубочков почки: *LAMB3*, локализованного на 1q 32.2 и кодирующего  $\beta 3$  laminin; *ITGA3*, локализованного на 17q21.33 и кодирующего субстанцию интегрин- $\alpha 3$ ; *ITGB4*, картированного на 17q25.1 и кодирующего субстанцию интегрин- $\beta 4$ ; *CD151*, картированного на 11p15.5 и кодирующего тетраспанин ТМ4 [1–5, 8]. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Стероидорезистентный нефротический синдром вследствие мутаций генов *LAMB3*, *ITGB4*, *ITGA3*, *CD151* манифестирует у детей 0,4–5 лет, прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности в возрасте 2–10 лет [1–5]. Нами описано катamnестическое наблюдение sibсов (мальчик и девочка) с инфантильным нефротическим синдромом с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и гематурией, сохранной функцией почек, нейросенсорной глухотой, ониходистрофией кистей и стоп, буллезным эпидермолизом, обусловленных гомозиготной мутацией гена *CB151* [48].

Таким образом, в результате молекулярно-генетических исследований установлены мутации генов,

ответственных за развитие наследственного изолированного и синдромального нефротического синдрома с общим морфологическим фенотипом (фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз) у детей. Внедрение генетического исследования в педиатрическую нефрологию дает новые возможности диагностики наследственного нефротического синдрома и выбора персонализированного лечения с учетом индивидуальных генетических особенностей конкретного пациента [48–51].

### Заключение

У педиатрических пациентов установлены особенности патогенеза, клинического фенотипа и генотипа, почечного прогноза гормонорезистентного и гормоночувствительного наследственного нефротического синдрома вследствие мутаций генов, кодирующих основные компоненты базальной мембраны клубочков почки, щелевой диафрагмы, структурные и функциональные белки подоцита. Данные литературы указывают на вариабельность клинической манифестации наследственного изолированного и синдромального нефротического синдрома с общим морфологическим фенотипом (фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз, реже минимальные изменения). Возраст педиатрических пациентов к моменту клинической манифестации наследственного нефротического синдрома составляет 0–17 лет и прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности 0,4–18 лет. Замещающая функцию почек терапия с применением диализа и трансплантации почки улучшает прогноз, выживаемость и качество жизни детей с наследственным нефротическим синдромом.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data, November 9, 2022. <https://www.omim.org> (Ссылка активирована на 01.11.2022.)
2. *Gbadegesin R., Saleem M., Lipska-Ziętkiewicz B.S., Boyer O.* Genetic Basis of Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology* Eighth Edition. Editors F. Emma, S.L. Goldstein, A. Bagga, C.M. Bates, R. Shroff. Springer Nature Switzerland, 2022; 10: 261–284. DOI: 10.1007/978-3-030-52719-8\_90
3. *Jalanko H., Jahnukainen T., Hui Ng Kar.* Congenital Nephrotic Syndrome. Editors F. Emma, S.L. Goldstein, A. Bagga, C.M. Bates, R. Shroff. Springer Nature Switzerland, 2022; 11: 285–300. DOI: 10.1007/978-3-030-52719-8\_78
4. *Boyer O., Gbadegesin R., Aoiße Water A.* Clinical Aspects of Genetic Forms of Nephrotic Syndrome. Editors F. Emma, S.L. Goldstein, Bagga A., Bates C.M., Shroff R. Springer Nature Switzerland, 2022; 12: 301–326
5. *Boyer O., Tory K., Machuca E., Antignac C.* Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein. Springer, 2016; 1: 805–837. DOI: 10.1007/s00467-007-0633-9
6. *Weber S.* Hereditary Nephrotic Syndrome. *Pediatric Kidney Disease*. Editors D.F. Geary, F. Schaefer. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; 17. DOI: 10.1007/978-3-662-52972-0\_17
7. *Jalanko H., Holmberg C.* Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*. Editors E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein. Springer, 2016; 1: 753–769. DOI: 10.1007/s00467-007-0633-9
8. *Preston R., Stuart H.M., Lennon R.* Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019; 34(2): 195–210. DOI: 10.1007/s00467-017-3838-6
9. *Kestilla M., Lenkkeri U., Mannikko M.* Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1(4): 575–582. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80057-x
10. *Hölttä T., Bonthuis M., Van Stralen K.J., Bjerre A., Topaloglu R., Ozaltin F. et al.* Timing of renal replacement therapy does not influence survival and growth in children with congenital nephrotic syndrome caused by mutations in NPHS1: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(12): 2317–2325. DOI: 10.1007/s00467-016-3517-z

11. *Hamasaki Y., Muramatsu M., Hamada R., Ishikura K., Hataya H.* Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(3): 719–726. DOI: 10.1007/s10157-017-1508-4
12. *Holmberg C., Jalanko H.* Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2309–2317. DOI: 10.1007/s00467-014-2781-z
13. *Rood I.M., Deegens J.K.J., Lugtenberg D., Bongers E.M., Wetzels J.F.M.* Nephrotic Syndrome with Mutations in NPHS2: The Role of R229Q and Implications for Genetic Counseling. *Am J Kidney Dis* 2019; 73(3): 400–403. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.03
14. *Boyer O., Benoit G., Gribouval O.* Mutational analysis of the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2010; 47(7): 445–452. DOI: 10.1136/jmg.2009.076166
15. *Ozaltin F., Ibsirlioglu T., Taskiran E.Z., Baydar D.E., Kaymaz F., Buyukcelik M. et al.* Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 139–147. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.05.026
16. *Ozaltin F., Li B., Rauhauser A., An S.W., Soylemezoglu O., Gonul I.I. et al.* DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 377–384. DOI: 10.1681/ASN.2012090903
17. *Gupta I.R., Baldwin C., Auguste D., Ha K.C.H., El-Andaloussi J., Fahiminiya S. et al.* ARHGDI2: a novel gene implicated in nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2013; 50: 330–338. DOI: 10.1136/JMEDGENET-2012-101442
18. *Ashraf S., Gee H.Y., Woerner S., Xie L.X., Vega-Warner V., Lovric S. et al.* ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest* 2013; 123(12): 5179–5189. DOI: 10.1172/JCI69000
19. *Wang F., Zhang Y., Mao J., Yu Z., Yi Z., Yu L. et al.* Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1181–1192. DOI: 10.1007/s00467-017-3590-y
20. *Atmaca M., Gulhan B., Korkmaz E., Inozu M., Soylemezoglu O., Candan C. et al.* Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1181–1192. DOI: 10.1007/s00467-017-3634-3
21. *Gee H. Y., Ashraf S., Wan X., Vega-Warner V., Esteve-Rudd J., Lovric S. et al.* Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; 94: 884–890. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.04.010
22. *Dorval G., Gribouval O., Martinez-Barquero V., Machuka E., Tete M.-J. et al.* Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(3): 473–483. DOI: 10.1007/s00467-017-3819-9
23. *Karp A.M., Gbadegesin R.* Genetics of childhood steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(9): 1481–1488. DOI: 10.1007/s00467-016-3456-8
24. *Gee H.Y., Zhang F., Ashraf S., Kohl S., Sadowski C., Vega-Warner V. et al.* KANK deficiency leads to podocyte dysfunction in Nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2015; 125: 2375–2384. DOI: 10.1172/JCI179504
25. *Dorval G., Kuzmuk V., Gribouval O., Welsh G.I., Bierzynska A., Schmitt A. et al.* TBC1D8B loss-of-function mutations lead to X-linked nephrotic syndrome via defective trafficking pathways. *Am J Hum Genet* 2019; 104(2): 348–355. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.12.016
26. *Ebarasi L., Ashraf S., Bierzynska A., Gee H.Y., McCarthy H.J., Lovric S. et al.* Defects of CRB2 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2015; 96(1): 153–161. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.11.014
27. *Vivante A., Chacham O.S., Shril S., Schreiber R., Mane S.M., Pode-Shakked B. et al.* Dominant PAX2 mutations may cause steroid-resistant nephrotic syndrome and FSGS in children. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(9): 1607–1613. DOI: 10.1007/s00467-019-04256-0
28. *Harita Y., Kitanaka S., Isojima T., Ashida A., Hattori M.* Spectrum of LMX1B mutations: from Nail-Patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(10): 1845–1850. DOI: 10.1007/s00467-016-3462-x
29. *Andeen N.K., Schleif J., Blosser C.D., Dorschner M.O., Hisama F.M., Smith K.D.* LMX1B-associated nephropathy with type III Collagen Deposition in the Glomerular and Tubular Basement Membranes. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(2): 296–301. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.09.023
30. *Gee H.Y., Sadowski C.E., Aggarwal P.K., Porath J.D., Yakulov T.A., Schuele M. et al.* FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 2016; 7: 10822. DOI: 10.1038/ncomms10822
31. *Fabretti F., Tschernoster N., Erger F., Hedergott A., Anja K., Buescher A.K. et al.* Expanding the Spectrum of FAT1 Nephropathies by Novel Mutations That Affect Hippo Signaling. *Kidney Int Rep* 2021; 6(5): 1368–1378. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.023
32. *Janecke A.R., Xu R., Steichen-Gersdorf E., Waldegger S., Entenmann A., Giner T. et al.* Deficiency of the sphingosine-1-phosphate lyase SGPL1 is associated with congenital nephrotic syndrome and congenital adrenal calcifications. *Hum Mutat* 2017; 38(4): 365–372. DOI: 10.1002/humu.23192
33. *Lovric S., Goncalves S., Gee H.Y., Oskouian B., Srinivas H., Choi W.-I. et al.* Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. *J Clin Invest* 2017; 127: 912–928. DOI: 10.1172/JCI89626
34. *Prasad R., Hadjide metriou I., Maharaj A., Meimaridou E., Buonocore F., Salee, M. et al.* Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2017; 127: 942–953. DOI: 10.1172/JCI90171
35. *Arima M., Tsukamoto S., Akiyama R., Nishiyama K., Kohno R.-I., Takashi Tachibana T. et al.* Ocular findings in a case of Pierson syndrome with a novel mutation in laminin B2 gene. *J AAPOS* 2018; 22(5): 401–403. DOI: 10.1016/j.jaapos.2018.03.016
36. *Zhang H., Cui J., Wang F., Xiao H., Ding J., Yao Y.* LAMB2 mutation with different phenotypes in China. *Clin Nephrol* 2017; 87(1): 33–38. DOI: 10.5414/CN108979
37. *Nishi K., Inoguchi T., Kamei K., Hamada R., Hataya H., Ogura M. et al.* Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol* 2019. DOI: 10.1007/s10157-019-01732-7
38. *Kouva П., Харамба Ж., Леклерк Ф.-Л.* Рекуррентные заболевания в педиатрической нефрологии. *Нефрология*. 2013; 17(3): 9–16. [Cochat P., Haramba J., Leclerk F.-L. Recurrent Diseases in pediatric renal transplantation. *Nefrologiya* 2013; 17(3): 9–16. (in Russ.)]
39. *Colin E., Huynh Cong E., Mollet G., Guichet A., Gribouval O., Arrondel C. et al.* Loss-of-function mutations in WDR 73 are responsible for microcephaly and steroid resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; 95(6): 637–648. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.10.011
40. *Hyun H.S., Kim S.H., Park E., Cho M.H., Kang H.G., Lee H.S. et al.* A familial case of Galloway-Mowat syndrome due to a novel TP53RK mutation: a case report. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 131. DOI: 10.1186/s12881-018-0649-y
41. *Ghoumid J., Petit F., Holder-Espinasse M., Jourdain A.S., Guerra J., Dieux-Coeslier A. et al.* Nail-Patella Syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(1): 44–50. DOI: 10.1038/ejhg.2015.77

42. Harita Y., Urae S., Akashio R., Isojima T., Miura K., Yamada T., Yamamoto K. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with Nail-Patella syndrome. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(10): 1414–1421. DOI: 10.1038/s41431-020-0655-3
43. Sarin S., Javidan A., Boivin F., Alexopoulou I., Lukic D., Svajger B. et al. Insights into the renal pathogenesis in Schimke immuno-osseous dysplasia: A renal histological characterization and expression analysis. *Histochem Cytochem* 2015; 63(1): 32–44. DOI: 10.1369/0022155414558335
44. Castellano-Martinez A., Acuña-Soto S., Varga-Martinez R., Rodriguez-Gonzalez M., Mora-Lopez F., Iriarte-Gahete M., Roldan-Cano V. Different Phenotypes of Schimke Immuno-Osseous Dysplasia (SIOD) in Two Sisters with the Same Mutation in the SMARCAL1 Gene. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2022; 22(8): 888–894. DOI: 10.2174/1871530322666220223154028
45. Heeringa S.F., Chernin G., Chaki M., Zhou W., Sloan A.J., Ji Z. et al. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest* 2011; 121: 2013–2024. DOI: 10.1172/JCI45693
46. Park E., Ahn Y. H., Kang H. G., Yoo K. H., Won N. H., Lee K. B. et al. COQ6 mutations in children with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis and sensorineural hearing loss. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 139–144. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.040
47. Yavuz S., Altunoglu U., Turkkan O. N., Sevinc B, Gokcay G., Gunes D. K. et al. Primary coenzyme Q10 deficiency –6(CO-Q10D6): two siblings with variable expressivity of the renal phenotype. *Eur J Med Genet* 2020; 63: 103621. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.01.011
48. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семёнова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей под ред. Н.Д. Савенковой. Ст-Петербург: Левша, 2020; 299–309. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney disease in children. A guide for doctors. Editor Savenkova N.D. St. Petersburg: Levsha, 2020; 299–309. (in Russ.)]
49. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии; проблемы и перспективы. *Рос вестн перинатол педиатр* 2021; 66(2): 6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized Therapy in Pediatric Nephrology; problems and prospects. *Ros vestn perinatal pediater* 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-6-12
50. Приходина Л.С., Папиж С.В., Столярович Е.С., Повилайтите П.Е., Шаталов П.А. Инфантильный нефротический синдром: клинко-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы. Опыт одного центра. *Нефрология и диализ* 2019; 21(2): 234–242. [Prihodina L.S., Papizh S.V., Stolyarevich E.S., Povilaite P.E., Shatalov P.A. Infantile nephrotic syndrome: clinical and morphological characteristics, genetic heterogeneity, outcomes. The experience of one center. *Nefrologiya i dializ* 2019; 21(2): 234–242. (in Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-342-242
51. Савенкова Н.Д. Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения с новыми возможностями генетической диагностики и терапии. *Рос вестн перинатол педиатр* 2020; 66(2): 6–12. [Savenkova N.D. Hereditary congenital and infantile nephrotic syndrome in children: Strategy of Management with New Possibilities for Genetic Diagnosis and Therapy. *Ros vestn perinatal pediater* 2020; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-12-21

Поступила: 21.12.22

Received on: 2022.12.21

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Микофенолата мофетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей

С.Л. Морозов<sup>1,2</sup>, Т.С. Курсова<sup>1</sup>, Э.К. Петросян<sup>2,3</sup>, О.Р. Пирузиева<sup>1</sup>, В.В. Длин<sup>1</sup><sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;<sup>3</sup>ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Mycophenolate mofetil in therapy of primary nephrotic syndrome in children

S.L. Morozov<sup>1,2</sup>, T.S. Kursova<sup>1</sup>, E.K. Petrosyan<sup>2,3</sup>, O.R. Piruzieva<sup>1</sup>, V.V. Dlin<sup>1</sup><sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Идиопатический нефротический синдром — наиболее частое гломерулярное заболевание у детей с распространенностью 1,15–16,9 случая на 100 тыс. детей в год во всем мире. В ряде случаев нефротический синдром имеет часто рецидивирующее течение или формируется зависимость от стероидной терапии, что обуславливает необходимость назначения иммуносупрессивной терапии. До настоящего времени в клинической практике нет однозначного подхода среди врачей к ведению пациентов с нефротическим синдромом, особенно если это касается дальнейшего выбора иммуносупрессивной терапии. Из-за серьезных побочных эффектов длительного приема кортикостероидов врачи назначают стероидные адьюванты для поддержания ремиссии и ограничения накопительного эффекта глюкокортикостероидов. Предполагается, что среди адьювантов микофенолат мофетил (активной частью которого служит микофеноловая кислота) — наиболее предпочтительный вариант благодаря меньшему количеству нежелательных явлений, приемлемой переносимости и при этом высокой эффективности. В статье приводятся преимущества и особенности применения микофеноловой кислоты в клинической практике, а также данные по фармакодинамике и лекарственному мониторингу препарата, обсуждаются вопросы персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, микофенолата мофетил, стероидная терапия, фармакодинамика.

**Для цитирования:** Морозов С.Л., Курсова Т.С., Петросян Э.К., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Микофенолата мофетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 22–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-22-28

Idiopathic nephrotic syndrome is the most common glomerular disease in children, with a prevalence of 1.15–16.9 cases per 100,000 children per year worldwide. In some cases, nephrotic syndrome has a frequently relapsing course or dependence on steroid therapy is formed, which leads to the appointment of immunosuppressive therapy. So far, in clinical practice, there is no unambiguous approach among physicians to the management of patients with nephrotic syndrome, especially when it comes to the further choice of immunosuppressive therapy. Because of the serious side effects of long-term corticosteroid use, doctors prescribe steroid adjuvants to maintain remission and limit the cumulative effect of glucocorticosteroids. Among adjuvants, mycophenolate mofetil, with mycophenolic acid as the active ingredient, is believed to be the most preferred option due to fewer adverse events, acceptable tolerability and, at the same time, high efficacy. This article describes the advantages and features of the use of mycophenolic acid in clinical practice, provides data on pharmacodynamics and drug monitoring, and discusses issues of personalized medicine.

**Key words:** children, nephrotic syndrome, mycophenolate mofetil, steroid therapy, pharmacodynamics.

**For citation:** Morozov S.L., Kursova T.S., Petrosyan E.K., Piruzieva O.R., Dlin V.V. Mycophenolate mofetil in therapy of primary nephrotic syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(2): 22–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-22-28

Среди нефрологической патологии наибольший интерес представляет идиопатический нефро-

тический синдром — наиболее частое гломерулярное заболевание у детей с распространенностью

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0942-0103  
e-mail: msr@list.ru

Курсова Татьяна Сергеевна — врач—ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-2059-8121

Пирузиева Оксана Рашидовна — врач—нефролог отделения нефрологии

Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7663-6070  
Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Петросян Эдита Константиновна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, зав. нефрологическим отделением Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-5160-4512

119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117

1,15–16,9 случая на 100 тыс. детей в год во всем мире [1–3]. Нефротический синдром у детей представляет симптомокомплекс, включающий выраженную протеинурию: 40 мг/ч площади поверхности тела или  $\geq 1$  г/м<sup>2</sup>/24 ч площади поверхности тела в сочетании с гипоальбуминемией менее 25 г/л [1–5]. Кроме того, для нефротического синдрома характерно развитие отеков, вплоть до анасарки, вторичной гиперлипидемии с повышением уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, триглицеридов [4, 5]. К сожалению, патогенез идиопатического нефротического синдрома до конца не изучен, однако существует множество исследований, свидетельствующих в пользу ведущей роли дисфункции Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в формировании циркулирующих иммунных комплексов, которые, в свою очередь, через ряд иммуноопосредованных реакций оказывают повреждающее действие на подоциты [6, 7].

Со времен первого описания нефротического синдрома как гломерулярного заболевания перед врачами-исследователями всегда стояла задача терапии нефротического синдрома. До открытия глюкокортикоидов, которые в настоящее время используются как базисная терапия нефротического синдрома, детская смертность от заболевания составляла более 40%, как правило, в результате прогрессирования почечной недостаточности, развития инфекционных и тромбоэмболических осложнений [1, 4, 8]. С появлением стероидных препаратов ситуация в лечении идиопатического нефротического синдрома у детей кардинально поменялась, однако остается множество нерешенных вопросов. Современные схемы стероидной терапии позволяют добиться клинической ремиссии заболевания у пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом в 80% случаев, остальные пациенты остаются резистентными к стандартной терапии стероидами [8, 9].

Несмотря на высокую эффективность стероидной терапии, специалисты сталкиваются с проблемами ведения детей, у которых нефротический синдром имеет частое рецидивирующее течение, более 4 раз в год, либо формируется зависимость от стероидной терапии. По данным международной ассоциации детских нефрологов — International Pediatric Nephrology Association (IPNA), примерно 50% детей после первичного успешного лечения нефротического синдрома глюкокортикоидами будут иметь частое рецидивирующее течение и/или станут зависимыми от стероидной терапии [1, 2].

В клинической практике до настоящего времени нет однозначного подхода к ведению пациентов с нефротическим синдромом, особенно если это касается дальнейшего выбора иммуносупрессивной терапии. Зачастую это связано только с предпочтениями врача, а не с индивидуальными особенностями пациента [8]. Давно замечено, что течение

и клиническая картина нефротического синдрома у детей отличаются полиморфизмом, который проявляется в виде различной степени активности нефротического синдрома и широкого спектра побочных реакций на стероидную терапию. По данным когортного исследования, проведенного в Нидерландах, длительность стероидной терапии в дебюте заболевания не влияла на частоту последующих рецидивов; те же выводы получены и британскими исследователями, которые также продемонстрировали отсутствие клинически значимого эффекта длительной стероидной терапии дебюта нефротического синдрома [8, 10, 11].

В случае часто рецидивирующего или стероидзависимого нефротического синдрома современная тактика основана на применении иммуносупрессивной терапии. Из-за серьезных побочных эффектов длительного приема кортикостероидов врачи назначают стероидные адъюванты для поддержания ремиссии и ограничения накопительного эффекта глюкокортикоидов. При всем многообразии иммунодепрессантов возникает вопрос о стратегии выбора первой линии терапии нефротического синдрома. Потенциальные риски канцерогенности, снижения фертильности в значительной степени сократили показания к применению алкилирующих агентов. Хорошо зарекомендовали себя ингибиторы кальцинейрина как эффективные индукторы ремиссии болезни у большинства пациентов с нефротическим синдромом, однако формирование циклоспориновой зависимости, развитие нефротоксичности, присоединение артериальной гипертензии могут служить ограничением их применения [12].

Предполагается, что среди адъювантов микофенолата мофетил, активную часть которого составляет микофеноловая кислота, наиболее предпочтительный вариант благодаря меньшему количеству нежелательных явлений, приемлемой переносимости и при этом высокой эффективности [10, 11]. В ходе проведения ряда исследований обнаружено, что микофенолата мофетил эффективен в отношении снижения частоты рецидивов и потребности в стероидах при часто рецидивирующем и стероидзависимом нефротическом синдроме; при этом препарат не вызывает нефротоксичности и хорошо переносится. Кроме того, микофеноловая кислота широко используется для профилактики и лечения отторжения почечного аллотрансплантата, в терапии волчаночного нефрита, иммуноглобулин А (IgA)-нефропатии, мембранозной нефропатии [3, 8, 9].

Фармакологическое действие микофеноловой кислоты основано на ингибировании синтеза гуанозинового нуклеотида посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов — инозинмонофосфатдегидрогеназы. Благодаря данному механизму микофеноловая кислота эффективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов,

причем в значительно большей степени, чем других клеток иммунной системы (см. рисунок) [13, 14].

Изначально применение препаратов микофеноловой кислоты активно использовалось в трансплантологии с целью предотвращения отторжения трансплантата. Микофенолата мофетил широко применялся у детей после трансплантации сердца, почек, печени, гемопоэтических стволовых клеток. В дальнейшем с развитием клинической фармакологии препарат стали использовать более широко, в том числе для лечения больных гломерулонефритом, волчаночным нефритом, ревматоидными и аутоиммунными заболеваниями [13].

Большинство исследований по оценке эффективности микофеноловой кислоты в качестве иммуносупрессивной терапии проведено у пациентов после трансплантации почек. Y. Rong и соавт. (2021) [13] представили обобщающий материал по популяционной фармакокинетике микофеноловой кислоты у детей после трансплантации почки на основе анализа 11 когортных исследований. Большинство исследований было основано на анализе фармакодинамики с построением кинетико-динамических моделей прогнозирования эффективности микофеноловой кислоты на основании донор-специфических антител.

Что касается нефротического синдрома у детей, то имеется по меньшей мере 6 рандомизированных исследований, в которых продемонстрирована высокая эффективность микофеноловой кислоты для предотвращения рецидивов идиопатического нефро-

тического синдрома как у детей, так и у взрослых [15, 16]. Так, в одном из исследований T. Funatogawa и соавт. (2022) [17] продемонстрировали эффективность использования микофенолата мофетила у более 200 детей с первичным нефротическим синдромом, когда стойкая ремиссия нефротического синдрома отмечалась более чем в 60% случаев стероид-зависимого нефротического синдрома.

Существует понятие популяционной фармакокинетической и фармакодинамической моделей действия микофеноловой кислоты. Популяционное фармакокинетическое или фармакодинамическое моделирования применяются для характеристики полученных случайных или ковариантных эффектов микофеноловой кислоты. Ковариантные эффекты микофеноловой кислоты связаны с особенностью сложной двойной абсорбции в желудочно-кишечном тракте, а также с особенностью энтергепатической рециркуляции микофеноловой кислоты с образованием конъюгированных метаболитов с глюкуронидом или ацилглюкуронидом, генетическим полиморфизмом белка-переносчика MPR-2, который участвует в процессе внутрипеченочной рециркуляции. На данный момент у взрослых известно более 40 популяционных моделей, тогда как в детской популяции пока таких групп не было выделено [13, 15, 17]. Некоторые исследования указывают на то, что масса тела пациента и полиморфизм гена глюкуронилтрансферазы *UGT2B7* вносят значительный вклад в межиндивидуальную изменчивость распределения микофеноловой кислоты, особенно у детей, перенес-

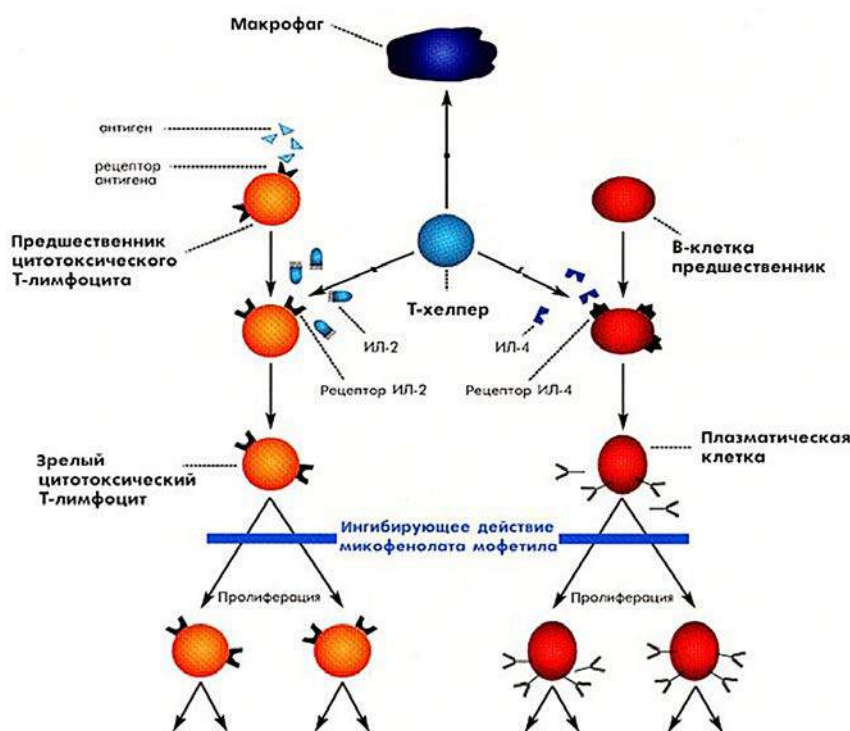


Рисунок. Схема действия микофеноловой кислоты [14].  
Figure. Diagram of action of mycophenolic acid [14].



ших трансплантацию почки [13, 15, 18]. Кроме того, для оценки фармакокинетики мофетиловой кислоты проведен анализ влияния ряда полиморфизмов *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* и *ABCB1* на фармакокинетику мофетиловой кислоты. В ходе исследования показано, что повышенная экспозиция и снижение почечного клиренса микофенольной кислоты обнаружены у пациентов, несущих вариант в *UGT2B7* (*C802T*), а пациенты, которые были гетерозиготными для полиморфизма *UGT1A7* (*T622C*), отличались увеличенным оральным клиренсом и уменьшением максимальной концентрации препарата в плазме [19]. Таким образом, учитывая индивидуальную фармакодинамику, фармакокинетику, фармакогенетику, можно спрогнозировать ответ на терапию микофеноловой кислотой и подобрать целевую дозировку с учетом особенностей пациентов [5, 20].

К сожалению, из-за достаточно сложной фармакокинетики микофеноловой кислоты в литературе представлены лишь немногочисленные исследования, проведенные у детей с нефротическим синдромом. Для оценки индивидуального терапевтического эффекта микофеноловой кислоты в связи с ее сложной и изменчивой фармакокинетикой одним из перспективных методов признан метод стратегии ограниченного отбора проб (*limited sampling strategy — LSS*) [21]. Данная стратегия позволяет оценивать концентрацию активной микофеноловой кислоты в различные промежутки времени (площадь под фармакокинетической кривой — *AUC*) на основе всего нескольких образцов крови вместо трудоемкого, дорогостоящего и неудобного для пациентов метода сбора от 8 до 15 образцов крови в течение 12 ч для получения полного фармакокинетического профиля. При стратегии ограниченного отбора проб может быть применен байесовский подход (теория в области статистики, основанная на байесовской интерпретации вероятности) или анализ множественной линейной регрессии (*multiple linear regression — MLR*), в котором используется уравнение, полученное из пошагового регрессионного анализа на основе концентраций, измеренных через заранее определенное время после введения дозы [21, 22]. S. Tellier и соавт. (2016) [23] провели ретроспективное многоцентровое исследование, в которое были включены 95 детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, получавших микофенолат мофетил в дополнение к стероидной терапии или без нее. Площадь под кривой концентрация–время микофеноловой кислоты определяли у всех детей на основе времени отбора проб через 20, 60 и 180 мин после введения дозы с использованием байесовской статистики, при этом связь между пороговым значением площади под кривой концентрация–время микофеноловой кислоты и частотой рецидивов оценивали с использованием отрицательной биномиальной

модели, которая включала пол, возраст в начале заболевания, время до начала приема микофеноловой кислоты, предшествующую иммуномодулирующую и стероидную терапию. В результате данного исследования у 53 (38%) пациентов показана персонализированная адаптация к дозировке препарата для достижения области целевой концентрации на *AUC*, частота рецидивов стероидорезистентного синдрома уменьшалась на *AUC*-микофеноловая кислота >45 мг·ч/л. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании J. Gellermann и соавт. [24], когда частота рецидивов нефротического синдрома была достоверно ниже на *AUC*-микофеноловая кислота >50 мг·ч/л.

С учетом немногочисленных исследований, посвященных фармакодинамике микофеноловой кислоты, особенно в детском возрасте, при различных клинических и морфологических вариантах нефротического синдрома в настоящее время возникает необходимость в дополнительных перспективных исследованиях для определения не только оптимального целевого показателя *AUC*-микофеноловая кислота в детской популяции, но и определения в качестве скрининга порогового значения *C0*-микофеноловая кислота, что позволит оценить эффективность терапии в амбулаторной клинической практике, тем самым обеспечив доступный лекарственный мониторинг.

Помимо определения концентрации микофеноловой кислоты, в рамках лекарственного мониторинга в настоящее время обсуждается вопрос определения активности инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы (*inosine-5'-monophosphate dehydrogenase — IMPDH*) в периферической крови [25, 26]. Инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа представляет собой пуриновый биосинтетический фермент, который катализирует зависимое от никотинамидаденидинуклеотида окисление инозинмонофосфата до ксантозинмонофосфата, первый и лимитирующий скорость этап на пути к биосинтезу *de novo* гуаниновых нуклеотидов из инозинмонофосфата [27]. Основная функция *IMPDH* — регуляторное влияние на внутриклеточный пул гуаниновых нуклеотидов, и, следовательно, этот фермент играет ключевую роль в синтезе ДНК и РНК, передачи сигналов, переноса энергии, синтеза гликопротеинов, а также во многих других процессах, которые участвуют в пролиферации клеток [25].

В качестве примера использования инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы в клинической практике можно привести работу J. Sobiak и соавт. [26]. В своем исследовании авторы рассчитывали активность *IMPDH* на основании определения концентрации ксантозинмонофосфата и нормализованного аденозинмонофосфата. На основании анализа данных 12 пациентов от 6 до 14 лет с нефротическим синдромом, получающих терапию микофено-

лата мофетила, установлена обратная зависимость активности инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы от концентрации микофеноловой кислоты в крови; так, при максимальной ее концентрации через 2 ч после приема микофенолата мофетила активность IMPDH была минимальной [26]. В литературе имеются также данные о значении определения IMPDH у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки. В когортном проспективном исследовании W. Winnicki и соавт. (2022) [28] представлены данные по активности IMPDH у 277 пациентов с трансплантацией почки и установлено, что пациенты с повышенной активностью IMPDH имели более высокий риск отторжения трансплантата. Таким образом, исследование активности IMPDH может служить потенциальным фармакодинамическим биомаркером для определения эффективности использования микофеноловой кислоты в качестве иммуносупрессивной терапии не только у пациентов с нефротическим синдромом, но и в трансплантологии.

Наиболее часто микофеноловая кислота назначается на фоне полной клинико-лабораторной ремиссии нефротического синдрома после ее индукции стероидными препаратами. Однако возникает вопрос использования микофеноловой кислоты в тех ситуациях, когда полная ремиссия не достигнута и у пациента сохраняется протеинурия. Исследователями замечено, что клиренс микофеноловой кислоты при активном нефротическом синдроме будет отличаться и это прежде всего связано с уровнем альбумина в крови, что объясняется особой фармакодинамикой препарата. Отмечено, что при увеличении связывания микофеноловой кислоты с альбумином наблюдается уменьшение количества свободной фракции микофеноловой кислоты в крови и снижение ингибирования активности фермента IMPDH, и наоборот, при увеличении свободной фракции микофеноловой кислоты повышается активность IMPDH, что может служить причиной высокого риска рецидива нефротического синдрома [29, 30].

Кроме того, остается открытым вопрос о начале приема микофеноловой кислоты, а именно при каком уровне альбумина в сыворотке крови можно ожидать положительный эффект начатой иммуносупрессивной терапии. В литературе приводятся данные, что низкое содержание альбумина в сыворотке крови, микроальбуминурия, протеинурия, высокий уровень триглицеридов, низкий гема-

токрит могут снижать связывание микофеноловой кислоты и потенциально усиливать его клиренс. T. Nishimura и соавт. (2022) [30] установили, что концентрация альбумина в сыворотке крови была тесно связана с общей концентрацией микофеноловой кислоты, при этом авторы рекомендуют при назначении препаратов микофеноловой кислоты учитывать уровень альбумина в крови, а при его низком уровне обеспечить назначение препарата по его концентрации в крови.

A. Kirpalani и соавт. (2019) [29] проанализировали 182 уровня микофеноловой кислоты у 10 детей в возрасте от 0,9–18 лет. Результаты представленного исследования подтверждают значительное увеличение клиренса микофеноловой кислоты, связанное с низким содержанием сывороточного альбумина, микроальбуминурией, протеинурией, высоким уровнем триглицеридов и низким гематокритом. Таким образом, авторы пришли к выводу, что 20-кратное увеличение клиренса микофенолата мофетила свидетельствует, что неэффективность микофенолат мофетила при активном нефротическом синдроме или низком уровне альбумина в сыворотке крови может быть связана с увеличением свободной (не связанной с альбумином) фракции микофеноловой кислоты.

Подводя итоги, можно констатировать, что использование микофеноловой кислоты обосновано при нефротическом синдроме у детей. К сожалению, и в настоящее время современные руководства по лечению нефротического синдрома основаны на эмпирических рекомендациях, а среди врачей наблюдается большая вариабельность мнений по поводу лечения больных с нефротическим синдромом, особенно при последующих рецидивах, и выбора иммуносупрессивной терапии. Поскольку крупные клинические испытания отсутствуют, решения о лечении часто основываются на предпочтениях или общей практике лечащего врача либо руководящих принципах страны, а не на индивидуальных особенностях пациента. Фармакодинамика и лекарственный мониторинг играют важную роль в разработке принципов персонализированной медицины. Несмотря на то что данные о фармакодинамике микофеноловой кислоты у детей с нефротическим синдромом ограничены, ученые разных стран считают, что имеющиеся факты отражают клинически значимую роль лекарственного мониторинга в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Trautmann A., Boyer O., Hodson E., Bagga A., Gipson D.S., Samuel S. et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023; 38(3): 877–919. DOI: 10.1007/s00467–022–05739–3
2. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S., Gipson D., Sinha A., Schaefer F. et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(8): 1529–1561. DOI: 10.1007/s00467–020–04519–1

3. Noone D.G., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet* 2018; 392(10141): 61–74. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)30536–1
4. Ehren R., Benz M.R., Brinkkötter P.T., Dötsch J., Eberl W.R., Gellermann J. et al. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy — short version of the updated German best practice guideline (S2e) — AWMF register no. 166–001, 6/2020. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(10): 2971–2985. DOI: 10.1007/s00467–021–05135–3
5. Морозов С.Л., Длин В.В., Садыков А.Р., Воронкова А.С., Сухоруков В.С. Механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(4): 19–24. [Morozov S.L., Dlin V.V., Sadykov A.R., Voronkova A.S., Suhorukov V.S. Mechanisms of resistance to immunosuppressive therapy in patients with nephrotic syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(4): 19–24. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–19–24
6. Hackl A., Zed S., Diefenhardt P., Binz-Lotter J., Ehren R., Weber L.T. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome. *Mol Cell Pediatr* 2021; 8(1): 18. DOI: 10.1186/s40348–021–00128–6
7. Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet* 1974; 304(7880): 556–560. DOI: 10.1016/S0140–6736(74)91880–7
8. Морозов С.Л., Длин В.В. К вопросу о стероидной терапии первичного нефротического синдрома у детей. *Практическая медицина*. 2020; 18(3): 26–31. [Morozov S.L., Dlin V.V. On the issue of steroid therapy for primary nephrotic syndrome in children. *Prakticheskaya meditsina* 2020; 18(3): 26–31. (in Russ.)]
9. Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В. Значение экспрессии гена ABCB1 у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021; 25(1): 83–89. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V. Significance of ABCB1 gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome 2021; 25(1): 83–89. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2021–25–1–83–89
10. Barbarino J.M., Staats C.E., Venkataramanan R., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenetics and Genomics* 2013; 23(10): 563–585. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328364db84
11. Dai Y., Hebert M.F., Isoherranen N., Davis C.L., Marsh C., Shen D.D. et al. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metab Dispos* 2006; 34(5): 836–847. DOI: 10.1124/dmd.105.008680
12. Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В., Туркина Т.И., Сухоруков В.С. Анализ экспрессии генов по технологии nCounter Nanostring в медицинских исследованиях: опыт использования у детей с нефротическим синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(1): 110–115. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V., Turkina T.I., Suhorukov V.S. Analysis of gene expression using nCounter Nanostring technology in medical research: experience of use in children with nephrotic syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2019; 64(1): 110–115. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–110–115
13. Rong Y., Jun H., Kiang T.K.L. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in paediatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(4): 1730–1757. DOI: 10.1111/bcp.14590
14. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(6): 29–44. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(6): 29–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–29–44
15. Na Takuathung M., Sakuludomkan W., Koonrunsesomboon N. The impact of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60(10): 1291–1302. DOI: 10.1007/s40262–021–01037–7
16. Zhao W., Fakhoury M., Deschênes G., Roussey G., Brochard K., Naudet P. et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of mycophenolic acid following administration of mycophenolate mofetil in de novo pediatric renal-transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(11): 1280–1291. DOI: 10.1177/0091270009357429
17. Funatogawa T., Narita Y., Tamura A., Mii K., Sugitani Y., Uchida T. Use of mycophenolate mofetil in patients with pediatric and adult primary nephrotic syndrome: information from a Japanese hospital claims database. *Clin Exp Nephrol* 2022; 26(10): 1005–1013. DOI: 10.1007/s10157–022–02233–w
18. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011: 696. [Ignatova M.S. *Pediatric Nephrology. Guide for doctors*. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011: 696. (in Russ.)]
19. Lamba V., Sangkuhl K., Sanghavi K., Fish A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24(1): 73–79. DOI: 10.1097/FPC.000000000000010
20. Sherwin C.M.T., Fukuda T., Brunner H.I., Goebel J., Vinks A.A. The evolution of population pharmacokinetic models to describe the enterohepatic recycling of mycophenolic acid in solid organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(1): 1–24. DOI: 10.2165/11536640–000000000–00000
21. Sobiak J., Resztak M., Chrzanowska M., Zachwieja J., Ostalska-Nowicka D. The evaluation of multiple linear regression-based limited sampling strategies for mycophenolic acid in children with nephrotic syndrome. *Molecules* [Internet] 2021; 26(12): 3723. DOI: 10.3390/molecules26123723
22. Hackl Á., Cseprekál O., Gessner M., Liebau M.C., Habbig S., Ehren R. et al. Mycophenolate mofetil therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome: does therapeutic drug monitoring make a difference? *Therapeutic Drug Monitoring* [Internet] 2016; 38(2): 274–279. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000258
23. Tellier S., Dallochio A., Guignon V., Saint-Marcoux F., Llanas B., Ichay L. et al. Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Relapse in Children with Steroid-Dependent Idiopathic Nephrotic Syndrome. *CJASN* [Internet] 2016; 11(10): 1777–1782. DOI: 10.2215/CJN.00320116
24. Querfeld U., Weber L.T. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet] 2018; 33(12): 2253–2265. DOI: 10.1007/s00467–018–3970–y
25. Sobiak J., Józwiak A., Wziętek H., Zachwieja J., Ostalska-Nowicka D. The application of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase activity determination in peripheral blood mononuclear cells for monitoring mycophenolate mofetil therapy in children with nephrotic syndrome. *Pharmaceuticals* [Internet] 2020; 13(8): 200. DOI: 10.3390/ph13080200
26. Sobiak J., Resztak M., Zachwieja J., Ostalska-Nowicka D. Inosine monophosphate dehydrogenase activity and mycophenolate pharmacokinetics in children with nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Pharma Physiol* 2022; 49(11): 1197–1208. DOI: 10.1111/1440–1681.13706
27. Hedstrom L. IMP dehydrogenase: structure, mechanism, and inhibition. *Chem Rev* 2009; 109(7): 2903–2928. DOI: 10.1021/cr900021w
28. Winnicki W., Fichtenbaum A., Mitulović G., Herkner H., Regele F., Baier M. et al. Individualization of mycophenolic acid therapy through pharmacogenetic, pharmacokinetic and pharmacodynamic testing. *Biomedicines* 2022; 10(11): 2882. DOI: 10.3390/biomedicines10112882

29. Kirpalani A., Rothfels L., Sharma A.P., Cuellar C.R., Filler G. Nephrotic state substantially enhances apparent mycophenolic acid clearance. Clin Nephrol [Internet] 2019; 91(3): 162–171. DOI: 10.5414/CN109583
30. Nishimura T., Uemura O., Hibino S., Tanaka K., Kitagata R., Yuzawa S. et al. Serum albumin level is associated with mycophenolic acid concentration in children with idiopathic nephrotic syndrome. Eur J Pediatr [Internet] 2022; 181(3): 1159–1165. DOI: 10.1007/s00431–021–04294–7

Поступила: 24.01.23

Received on: 2023.01.24

*Источник финансирования:*

*Работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетический критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей» № 200080056*

*Source of funding: the work was supported by the State Assignment «Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy for primary nephrotic syndrome in children» No. 200080056*

*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.*

# Молекулярно-генетические основы variability клинических проявлений синдрома Марфана

Д.Ю. Грицевская, А.В. Смирнова, В.Ю. Воинова

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

## Molecular and genetic basis of variability in clinical manifestations of Marfan syndrome

D.Yu. Gritsevskaya, A.V. Smirnova, V.Yu. Voinova

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

Синдром Марфана — наследственное заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание отличается выраженной фенотипической variability, причиной которой, высоковероятно, служат генетические модификаторы. В обзоре дана информация о молекулярной характеристике фибриллина-1 — белкового продукта гена *FBNI*, связанного с возникновением синдрома Марфана. Представлены сведения об изученных к настоящему времени корреляциях генотип–фенотип, а также результаты поиска возможных генетических модификаторов.

**Ключевые слова:** дети, синдром Марфана, фибриллин-1, трансформирующий бета-фактор роста, корреляция генотип–фенотип, генетические модификаторы.

**Для цитирования:** Грицевская Д.Ю., Смирнова А.В., Воинова В.Ю. Молекулярно-генетические основы variability клинических проявлений синдрома Марфана. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 29–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-29-38

Marfan syndrome is an inherited connective tissue disease with autosomal dominant inheritance and pronounced phenotypic variability, which is highly likely to be caused by genetic modifiers. This review presents the molecular characterization of fibrillin-1, the protein product of the disease-associated *FBNI* gene, the genotype-phenotype correlations studied to date, and the results of the search for possible genetic modifiers.

**Key words:** children, Marfan syndrome, fibrillin-1, transforming growth factor-beta, genotype-phenotype correlations, genetic modifiers.

**For citation:** Gritsevskaya D.Yu., Smirnova A.V., Voinova V.Yu. Molecular and genetic basis of variability in clinical manifestations of Marfan syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(2): 29–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-29-38

Синдром Марфана (ОМIM№154700) — заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования и распространенностью 1 на 5000 человек в общей популяции [1]. В основе синдрома Марфана лежат мутации в гене *FBNI*, кодирующем фибриллин-1 — изоформу фибриллина, представляющего собой гликопротеин внеклеточного матрикса, структурный компонент микрофибрилл.

### Фибриллин-1: доменная структура, основные взаимодействия

Фибриллины принадлежат к небольшому семейству структурно родственных гликопротеинов,

которое включает латентные белки, связывающие трансформирующий бета-фактор роста (TGF- $\beta$ ) — LTBPс и фибулины [2]. У человека идентифицированы 3 изоформы фибриллина [3]. Все 3 изоформы являются структурными компонентами микрофибрилл, однако фибриллин-2 и фибриллин-3 преимущественно экспрессируются на эмбриональных стадиях развития, а фибриллин-1 — во время гаструлы и на протяжении всей взрослой жизни [4].

Фибриллины, латентные белки, связывающие TGF- $\beta$ , и фибулины имеют доменную организацию. Во всех трех перечисленных видах гликопротеинов имеются домены, подобные эпидермальному фактору роста (EGF). Помимо того, в фибриллинах и латентных белках, связывающих TGF- $\beta$ , содержатся домены, подобные трансформирующему фактору роста [2]. Все 3 изоформы фибриллина различаются аминокислотной последовательностью между доменами EGF4 и TB1: в фибриллин-1 эта область богата пролином, в фибриллин-2 — глицином, в фибриллин-3 — глицином и пролином. Область, богатая пролином, в фибриллин-1 участвует в сборке эластического волокна [3].

Фибриллин-1 включает 47 доменов, подобных эпидермальному фактору роста, 43 из которых имеют кальцийсвязывающую консенсусную послед-

© Коллектив авторов, 2023

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

Смирнова Анна Викторовна — лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9030-3192

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

довательность (cbEGF). Ca<sup>2+</sup> выполняет важную функцию в поддержании архитектуры фибриллина и микрофибрилл, делает фибриллин устойчивым к протеолизу. Важность Ca<sup>2+</sup> иллюстрирует большое количество миссенс-мутаций, выявленных у пациентов с синдромом Марфана, которые приводят к замене кальцийсвязывающих остатков в пределах одного домена cbEGF [3]. Домены EGF имеют 6 консервативных остатков цистеина, образующих 3 внутридоменные дисульфидные связи, которые необходимы для стабилизации и сборки микрофибрилл (рис. 1) [4].

Фибриллин-1 включает 7 доменов, подобных трансформирующему фактору роста, также по-разному называемых в литературе модулями 8 цистеинов или модулями LTBP (латентный трансформирующий фактор роста). Благодаря им фибриллин-1 регулирует активность сигнального пути TGF- $\beta$ . Каждый домен имеет 8 остатков цистеина, которые образуют 4 дисульфидные связи. Они необходимы для сборки микрофибрилл (см. рис. 1).

В фибриллине-1 есть два гибридных домена (hub), богатых цистеином, имеющих сходство как с доменом cbEGF, так и с доменом трансформирующего фактора роста. Они опосредуют межмолекулярное дисульфидное связывание между мономерами фибриллина-1, что может играть важную роль на этапе сборки микрофибрилл [3, 4].

В фибриллине-1 содержится домен FUN, который состоит из 2 петель, стабилизированных дисульфидными связями 1–3 и 2–4, которые прилегают

к N-концевому сегменту. Эта область содержит как сайт распознавания C-конца фибриллина-1, так и сайт связывания протеогликанов гепарансульфата (HSPGs) [3]. Показано, что гепарансульфатный протеогликан ингибирует образование микрофибрилярных сетей; предположительно это выполняет регуляторную функцию в сборке микрофибрилл [4].

В настоящее время остается неизученной последовательность на аминокислотном уровне за пределами подобного эпидермальному фактору роста кальцийсвязывающего домена 43 (cbEGF43) на C-конце. Между cbEGF43 и пропептидом существует высококонсервативный мотив 2-Cys неизвестной функции, за ним следует другой сайт распознавания furin/PACE, расщепление которого имеет важное значение для сборки микрофибрилл на поверхности клетки. Мутация этого сайта расщепления предотвращает включение фибриллина в микрофибриллу. Важность этой области для функции фибриллина-1 можно увидеть по количеству нонсенс-мутаций, связанных с синдромом Марфана [3–5].

Процесс сборки микрофибрилл сложен. Фибриллиновые микрофибриллы имеют внешний вид «бусин на нитке» (рис. 2). Важную проблему составляет определение того, каким образом мономеры фибриллина, которые имеют длину 150 нм, организованы в микрофибриллы, в которых расстояние между бусинами всего 55 нм. Благодаря внутри- и межмолекулярным взаимодействиям между доменами в фибриллине-1 происходит сборка микрофибрилл, а также обеспечиваются их механические

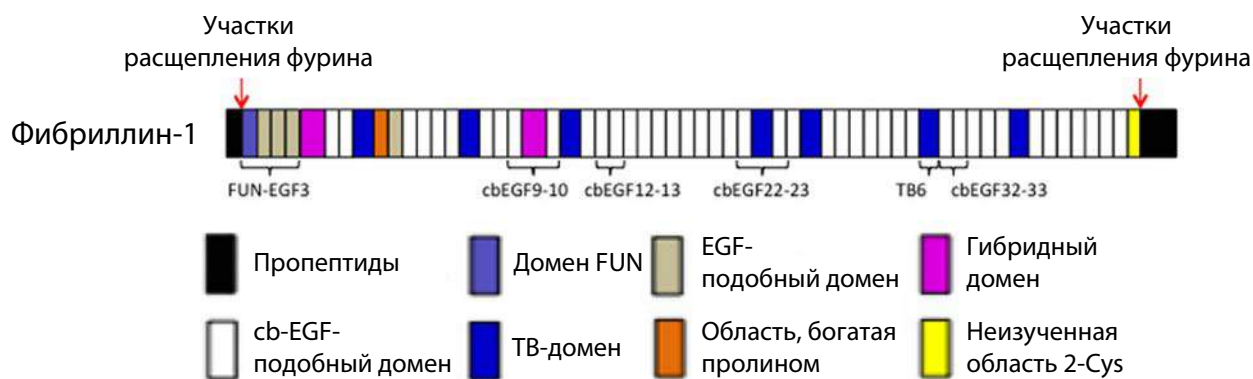


Рис. 1. Доменная организация фибриллина-1 [3 в модификации].

Fig. 1. Domain organization of fibrillin-1 [3 in modification].

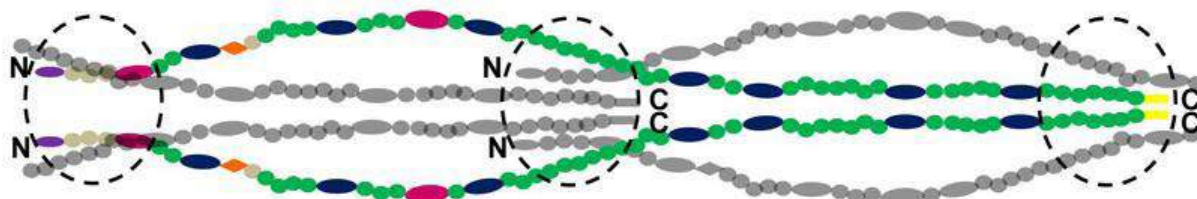


Рис. 2. Мономеры фибриллина, организованные таким образом, что N- и C-концы располагаются внутри «бусин». N-концевой участок перекрывает ядро, образованное C-концевыми доменами [3 в модификации].

Fig. 2. Fibrillin monomers are organized so that the N- and C-ends are located inside the “beads”. The N-terminal section overlaps the core formed by the C-terminal domains [3 in modification].

свойства, а именно способность к растяжению. Например, благодаря междоменным взаимодействиям EGF1–GF2 и ТВ6–сbEGF32 образуются гибкие области в молекуле белка. Домены трансформирующего фактора роста и гибридные домены прерывают тандемные повторы сbEGF и образуют небольшие «перегибы» в структуре в результате попарных взаимодействий. Богатая пролином область выполняет шарнироподобную функцию.

По данным последних исследований, мономеры фибриллина организованы так, что N- и C-концы располагаются внутри «бусинной» структуры микрофибрилл, перекрывают друг друга, при этом C-концы, вероятно, инициируют их сборку (см. рис. 2). Мономеры расположены в шахматном порядке так, что «неонатальная» область, в которой локализованы миссенс-мутации, приводящие к тяжелой неонатальной форме синдрома Марфана, также располагается рядом с «бусинами» [3].

В сборке микрофибрилл помимо внутри- и межмолекулярных взаимодействий важную роль играют связи фибриллина-1 с другими компонентами внеклеточного матрикса. Например, как уже ранее сообщалось, гепарансульфатный протеогликан может ингибировать сборку микрофибрилл.

Помимо сборки микрофибрилл, взаимодействия фибриллина-1 с другими компонентами внеклеточного матрикса могут иметь другие значения. Так, недавно доказано, что фибриллин-1 связывает членов суперсемейства внеклеточных протеаз и белков ADAMTS, что предполагает роль микрофибрилл в регуляции развития и ремоделирования тканей [2–6].

Одно из наиболее важных взаимодействий фибриллина-1 с компонентами внеклеточного матрикса — регулирование активности TGF- $\beta$ . Доказано, что при синдроме Марфана отмечается повышенная сигнализация сигнального пути TGF- $\beta$ . TGF-изоформы экспрессируются эндотелиальными клетками, клетками гладкой мускулатуры сосудов, макрофагами и лимфоцитами различных типов и представляют собой растворимые цитокины, секретируемые в виде большого латентного комплекса (LLC), состоящего из гомодимера зрелых пептидов TGF- $\beta$ , гомодимера неактивного расщепленного пептидного фрагмента TGF- $\beta$  (латентно ассоциированный белок, LAP) и латентного белка, связывающего трансформирующий фактор роста, который имеет 4 изоформы у человека [7–10]. Латентный белок, связывающий трансформирующий фактор роста (LTBP-1, LTBP-2, LTBP-4), соединяется с фибриллином-1 через свою C-концевую область. Это взаимодействие может быть важным в регуляции активации латентного TGF- $\beta$  во внеклеточном матриксе. Механизмы, с помощью которых мутации гена *FBN1* приводят к нарушениям регуляции пути TGF- $\beta$ , предстоит выяснить.

Исходя из изложенного, фибриллин-1, помимо структурной функции, а именно образования фибриллиновых микрофибрилл, обеспечивающих структурную целостность органов и тканей, выполняет роль медиатора активности компонентов внеклеточного матрикса [7–10].

### Мутации гена *FBN1*

Все каузативные варианты гена *FBN1*, кодирующего фибриллин-1, можно разделить на два класса. Первый, представляющий более 1/3 зарегистрированных генетических вариантов, включает те, которые приводят к снижению количеству фибриллина-1, в том числе нонсенс-варианты, варианты со сдвигом рамки считывания, варианты сайтов сплайсинга, крупные делеции и вставки. Эти патогенные варианты, как правило, приводят к нонсенс-опосредованному распаду РНК, приводящему к снижению уровня фибриллина-1.

На второй класс приходится чуть менее 2/3 каузативных вариантов, в него входят миссенс-варианты, в основном локализованные в сbEGF-подобных доменах. Эти варианты можно подразделить на следующие: 1) создающие или замещающие остатки цистеина, потенциально вовлеченные в дисульфидные связи и, следовательно, в правильное «сворачивание» мономера; 2) затрагивающие аминокислоты, вовлеченные в связывание кальция и, следовательно, в междоменные связи, структурную целостность затронутых доменов и, как следствие, ведущие к повышению чувствительности к протеазам; 3) другие, которые могут повлиять на конформацию затронутых доменов, междоменные связи или белок-белковые взаимодействия [11–15].

### Генофенотипические корреляции при синдроме Марфана

Фибриллиновые микрофибриллы участвуют в формировании многих органов и систем. При синдроме Марфана повреждаются сердечно-сосудистая, скелетная, дыхательная, мочевыделительная системы, а также глаза, кожа, твердая мозговая оболочка и свертывающая система крови. При постановке диагноза синдрома Марфана используются Гентские критерии, которые учитывают поражения сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты), глаз (подвывих хрусталика) и скелета (арахнодактилия, долихостеномелия, деформация грудной клетки, протрузия вертлужных впадин, плоско-вальгусная деформация стоп и т.д.).

Несмотря на то что синдром Марфана характеризуется мультисистемными нарушениями, до настоящего времени выявлено немного корреляций генотип–фенотип. Самыми значимыми корреляциями являются следующие: 1) зависимость тяжести фенотипа от локализации патогенного варианта в гене *FBN1*, а именно формирование наиболее тяжелого

Таблица 1. Анализ данных литературы о вариантах в генах в тенах кандидатах, ухудшающих течение синдрома Марфана, выявленных с помощью полноэкзомного секвенирования  
 Table 1. Analysis of literature data on variants in candidate genes that worsen the course of Marfan syndrome identified by whole exome sequencing

Гены-кандидаты	Патофизиологическая роль гена	Геномные координаты	Генетический вариант	Тип варианта	АСМГ-классификация
<i>PPARD</i>	Кодирует белок-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR). Является активатором транскрипции гена ацетил-КоА оксигеназы. Кроме того, он может ингибировать индуцированную лигандом транскрипционную активность альфа- и гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, хотя доказательства этого эффекта противоречивы. Исследования на модельных организмах показали роль этого белка в миелинизации мозолистого тела, метаболизме липидов, дифференцировке и пролиферации клеток эпидермиса. Альтернативный сплайсинг приводит к формированию нескольких транскриптов, кодирующих различные изоформы белка [22, 29, 30]	Chr6:35387913 G>A	NM_001171818.2:c.140G>A	Миссенс	Вероятно патогенный
<i>JAG1</i>	Белок jagged 1 является лигандом для рецептора notch 1, последний участвует в сигнальных процессах. Патогенные варианты в гене <i>JAG1</i> вызывают синдром Алагилля. Кроме того, показано, что передача сигналов jagged 1 через notch 1 играет роль в процессах кроветворения, и также в развитии сердечно-сосудистой системы [22, 29, 30]	Chr20:10620449 G>C	NM_000214.3:c.3355G>C	Миссенс	Вероятно патогенный
<i>MAP3K1</i>	Белок, кодируемый этим геном, представляет собой серин/треонинкиназу и является участником некоторых сигнальных путей, включая пути ERK и JNK-киназы, а также путь NF-κB. Кодируемый белок активируется путем аутофосфорилирования и требует наличия ионов магния Mg <sup>2+</sup> в качестве кофактора при фосфорилировании других белков. Этот белок обладает E3-лигазной активностью, обеспечиваемой гомодоменом (PHD) на его N-конце белка, и фосфокиназной активностью, обеспечиваемой киназным доменом на его C-конце белка [22, 29, 30]	Chr5:56111414 C>G Chr5:56177614 G>T Chr5:56111762 G>A Chr5:56168548–56168649	NM_005921.2:c.14C>G NM_005921.2:c.2587G>T NM_005921.2:c.362G>A NM_005921.2:c.1504_1505+101del	Миссенс Миссенс Миссенс Сдвиг рамки считывания	Неизвестной значимости Неизвестной значимости Вероятно патогенный Неизвестной значимости Патогенный



Окончание таблицы 1.

Вероятно патогенный	Сдвиг рамки считывания	Вероятно патогенный
Белок, кодируемый этим геном, является членом семейства белковых тирозинфосфатаз (РТР). Известно, что белковые тирозинфосфатазы являются сигнальными молекулами, которые регулируют различные клеточные процессы, включая рост и дифференцировку клеток, митотическое деление и онкогенную трансформацию. Данный белок подразделен на внеклеточный домен, содержащий пять повторов фибронектина III типа, один трансмембранный домен и цитоплазматический каталитический домен. Этот белок присутствует во всех гемопоэтических линиях и, как было показано, регулирует передачу сигналов рецепторов T-клеток, возможно, путем регуляции фосфорилирования фосфолипазы C гамма 1 для активации T-клеток. Этот белок также может дефосфорилировать бета-рецептор PDGFR и может быть вовлечен в передачу сигнала, индуцированного УФ-излучением. Для этого гена было обнаружено несколько транскриптов, кодирующих различные изоформы белка [22, 29, 30]	Chr11:48166437–48166511 NM_002843.4:c.2786_2786+73del	Вероятно патогенный
<b>RTPRJ</b>	Chr1:48002530–48002532 NM_002843.4:c.66_68del	Неизвестной значимости
SMAD3 участвует в сигнальном пути трансформирующего фактора роста-бета и передает сигналы от поверхности клетки к ядру, регулируя активность генов и клеточную пролиферацию. Этот белок образует комплекс с другими белками SMAD и, взаимодействуя с ДНК, функционирует одновременно как фактор транскрипции и супрессор опухоли. Мутации в этом гене связаны с аневризмами, синдромом остеоартрита и синдромом Лойса—Дитца 3 [22, 29–31]	Chr15: 67164992 G > A NM_005902.4 c.304 G > A (Glu102Lys)	Неизвестной значимости
<b>SMAD3</b>	Chr13: 110839625 C>T NM_001845.6 c.1588C>T (p.Pro530Ser)	Неизвестной значимости
Этот ген кодирует альфа-белок коллагена IV типа. Коллагеновые белки IV типа являются неотъемлемыми компонентами базальных мембран. Этот ген имеет общий двунаправленный промотор с геном-паралогом на противоположной цепи. Белок состоит из N-концевого 7S-домена, коллагенового домена, образующего тройную спираль, и C-концевого неколлагенного домена. Он функционирует как часть гетеротримера и взаимодействует с другими компонентами внеклеточного матрикса, такими как перлекан, протеогликаны и ламинины. Кроме того, протолитическое расщепление неколлагенного C-концевого домена приводит к образованию биологически активного фрагмента, известного как аррестин, обладающий свойствами ингибитора ангиогенеза и свойствами супрессора опухоли. Мутации в этом гене вызывают порэнцефалию, цереброваскулярные заболевания, а также почечные и мышечные дефекты. Альтернативный сплайсинг приводит к появлению множества вариантов транскрипта [22, 29, 30]	Chr 13: 110212475 T>C NM_001845.6 c.329T>C (p.Leu110Thr)	Неизвестной значимости
<b>COL4A1</b>	Chr 13: 110175252 C>T NM_001845.6 c.3164C>T (p.Pro1055Leu)	Неизвестной значимости

Таблица 2. Варианты в генах-кандидатах, смягчающие течение синдрома Марфана, выявленные с помощью полноэкзомного секвенирования [30]  
Table 2. Variants in candidate genes that mitigate the course of Marfan syndrome identified by whole exome sequencing

Ген-кандидат	Геномные координаты	Вариант	Тип варианта	Патофизиологическая роль гена	АСМГ-классификация
JCAD	Chr10:30316501–30316503	NM_001350022.2:c.2574_2576del	Сдвиг рамки считывания	Этот ген кодирует белок межклеточного соединения эндотелия. Встречающиеся в природе мутации в этом гене связаны с ишемической болезнью сердца, поздним началом болезни Альцгеймера и распространением эмфиземы	Неизвестной значимости
	Chr10:30316499–30316500	NM_020848.4:c.2577_2578insACTGCTGCT	Вставка внутри рамки считывания		Неизвестной значимости
	Chr10:30318653 C>T	NM_020848.4:c.424C>T	Миссенс		Вероятно, патогенный
TNFSF18	Chr17:173010746 G>A	NM_005092.4:c.361G>A	Миссенс	Цитокин, который связывается с TNFRSF18/AIR/GITR. Регулирует реакции T-клеток. Может действовать как костимулирующее средство и снижать порог активации T-клеток и пролиферации T-клеток. Важен для взаимодействия между активированными T-лимфоцитами и эндотелиальными клетками.	Неизвестной значимости
	Chr17:173010656 A>G	NM_005092.4:c.451A>G	Миссенс		Неизвестной значимости
TGFB3L	Chr17:173010651–173010652	NM_005092.4:c.455_456insTTG	Вставка внутри рамки считывания	Опосредует активацию NF-κB. Запускает повышенное фосфорилирование STAT 1 и повышенную экспрессию VCAM 1 bandcam 1	Неизвестной значимости
	Chr19:7981648–7981650	NM_001195259.2:c.418_420del	Делеция внутри рамки считывания		Неизвестной значимости

Таблица 3. Гены-кандидаты, влияющие на тяжесть клинических проявлений фенотипа синдрома Марфана, выявленные с помощью перекрестного картирования [8, 12]  
Table 3. Candidate genes affecting the severity of clinical manifestations of the phenotype of Marfan syndrome identified by cross-mapping [8, 12]

Ген-кандидат	Основание для идентификации в качестве гена кандидата	Патофизиологическая роль гена
PRKG1	Перекрестное сопоставление трех анализов или двух анализов и сильные аргументы в литературе [8, 33–34]	Кодирует цГМФ-зависимую протеинкиназу I типа, которая активируется посредством связывания с цГМФ и контролирует расслабление гладкомышечных клеток.
MAG12	Самое низкое значение <i>p</i> по данным исследования ассоциаций [8]	Кодирует белок, который служит каркасом для сборки синаптических белковых комплексов

## Окончание таблицы 3.

<i>HSPG2</i>	Выявлен с помощью анализа фенотипов мышцей с использованием микрочипов SNP [8]	Кодирует перлекан, гепарансульфатный протеогликан. Перлекан участвует в поддержании сосудистого гомеостаза путем его взаимодействия с несколькими компонентами внеклеточного матрикса (ЕСМ), включая фибриллин-1. Это взаимодействие имеет важное значение для позиционирования мультимеров фибриллина-1 в периецеллюлярном пространстве и, следовательно, для сборки микрофибрилл
<i>ECE1</i>	Перекрестное сопоставление трех анализов или двух анализов и сильные аргументы в литературе [8]	Кодирует эндотелинпревращающий фермент из подсемейства металлопротеаз
<i>MMPs</i>	Перекрестное сопоставление трех анализов или двух анализов и сильные аргументы в литературе [8]	Матриксные металлопротеиназы — семейство внеклеточных протеиназ. Свое название получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса. Относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, так как содержат в активном центре ионы цинка $Zn^{2+}$
<i>COL16A1</i>	Отличные гены-кандидаты в регионе, найденном только в одном анализе [8]	Этот ген кодирует альфа-цепь коллагена XVI типа, члена семейства коллагенов FACIT (коллагены, связанные с фибриллами, с прерывистыми тройными спиралями). Члены этого семейства коллагенов находятся в ассоциации с фибриллообразующими коллагенами, такими как типы I и II, и служат для поддержания целостности внеклеточного матрикса. Коллаген XVI типа обнаружен в фибробластах и кератиноцитах, а также в гладкой мускулатуре и амнионе
<i>SMAD6</i>	Отличные гены-кандидаты в регионе, найденном только в одном анализе [8]	Передача сигналов рецепторам суперсемейства трансформирующего фактора роста бета происходит через семейство внутриклеточных медиаторов Smad. SMAD6 представляет собой ингибирующий Smad (i-Smad), который отрицательно регулирует передачу сигналов ниже по потоку трансформирующего фактора роста первого типа. Действует как медиатор противовоспалительной активности TGF- $\beta$ и BMP. Подавляет передачу сигналов IL1R-TLR посредством его прямого взаимодействия с PEI 1, предотвращая активацию NF- $\kappa$ B, ядерный транспорт и NF- $\kappa$ B-опосредованную экспрессию провоспалительных генов
<i>MEF2C</i>	Отличные гены-кандидаты в регионе, найденном только в одном анализе [8]	Активатор транскрипции, который специфически связывается с элементом MEF2, находящимся в регуляторных областях многих специфичных для мышц генов. Контролирует морфогенез сердца и миогенез, а также участвует в развитии сосудов. Усиливает активацию транскрипции, опосредованную SOX18. Играет важную роль в гипоксипозависимом обучении и памяти, подавляя количество возбуждающих синапсов и таким образом регулируя базальную и вызванную синаптическую передачу. Имеет решающее значение для нормального развития нейронов, распределения и электрической активности в неокортексе. Необходим для правильного развития метакарицитов и тромбоцитов, а также для В-лимфопоэза костного мозга. Необходим для выживания и пролиферации В-клеток в ответ на стимуляцию BCR, эффективных ответов антител IgG1 на Т-клеточно-зависимые антигены и для нормальной индукции В-клеток зародышевого центра. Может также участвовать в нейротенезе и в развитии кортикальной архитектуры
<i>SLN</i>	Выявлен в результате перекрестного картирования, а также является значимым результатом исследования eQTL [8]	$Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума представляют собой трансмембранные белки, которые катализируют АТФ-зависимый транспорт $Ca^{2+}$ из цитозоля в просвет саркоплазматического ретикулума в мышечных клетках. Этот ген кодирует небольшой протеолипид, который регулирует несколько $Ca^{2+}$ -АТФаз саркоплазматического ретикулума. Трансмембранный белок взаимодействует с $Ca^{2+}$ -АТФазами и уменьшает накопление $Ca^{2+}$ в саркоплазматическом ретикулуме, не влияя на скорость гидролиза АТФ

фенотипа у пациентов с каузативной мутацией в 25–33 экзонах; 2) более тяжелый кардиофенотип пациентов с вариантами потери функции (loss of function); 3) тяжелый глазной фенотип (наиболее часто — эктопия хрусталика) пациентов с миссенс-вариантами; 4) сочетание тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы и глаз у пациентов с миссенс-вариантами, затрагивающими остатки цистеина, а именно замещающими их на другие аминокислоты либо замещающими другую аминокислоту на цистеин, что создает «лишние» дисульфидные связи [11–15].

Выявлена зависимость тяжести проявлений заболевания от пола. У мужчин наблюдалось наиболее выраженное поражение сердечно-сосудистой системы: ранняя манифестация аневризмы аорты, высокий риск оперативного вмешательства; в то же время выявлена высокая частота наследования тяжелых сердечно-сосудистых повреждений по женской линии. Так, у ребенка с синдромом Марфана повреждения сердечно-сосудистой системы будут более тяжелыми, если каузативный вариант гена *FBNI* он унаследовал от матери с тяжелым кардиофенотипом [15–20].

Изучена наследуемость признаков поражения ключевых систем организма, вовлеченных в синдром Марфана. Наследуемость эктопии хрусталика составляет более 60%, наследуемость патологии скелета — от 40 до 60%, а дилатации аорты — 46%. При оценке корреляции между признаками внутри каждой системы органов и между разными пораженными системами выявлено, что внутри каждой системы признаки коррелируют между собой, но между системами установлена лишь одна статистически значимая корреляция, а именно арахнодактилия — дилатация аорты. Это свидетельствует, что собственно мутантный локус *FBNI* не определяет тяжесть отдельных симптомов, несмотря на то что патогенный генетический вариант в гене *FBNI* — необходимое условие для возникновения синдрома Марфана. Результаты исследований демонстрируют, что важная часть фенотипической изменчивости при синдроме Марфана находится под контролем унаследованных генетических модификаторов. Эти модификаторы, по-видимому, влияют на одну и ту же систему органов, но не на разные, что наталкивает на идею о прицельном изучении влияния генетических модификаторов на отдельные системы органов при синдроме Марфана [21–25].

На существование генетических модификаторов указывает выраженная внутрисемейная варибельность при синдроме Марфана. Первые исследования генетических основ варибельности фенотипа проводились на модельных животных. Была создана линия мышей *mgDloxPneo*, которые повторяют фенотип пациентов с синдромом Марфана: имеют поражения скелета, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Авторы исследований применяли генотипирование модельных животных и анализ однонуклеотидных полиморфных вариантов (методология, которая применяется в изучении полигенных болезней и признаков, в данном случае применялась к моногенному заболеванию), что позволило выявить отдельные гены-кандидаты, которые могут участвовать в контроле степени выраженности признаков синдрома Марфана. Был подробно изучен ген *HSPG2* в контексте его влияния на экспрессию гена *FBNI*. В результате исследования была обнаружена связь между более низкой экспрессией *HSPG2* и более тяжелыми сосудистым и скелетным фенотипами, что подтверждает гипотезу о *HSPG2* как о потенциальном генетическом модификаторе при синдроме Марфана [26–28].

В дальнейшем подобные наблюдения были распространены на синдром Марфана у человека. В поиске генетических модификаторов в настоящее время используются полноэкзомное и полногеномное секвенирование. Так, в 2022 г. опубликовано исследование, в котором для поиска генетических модификаторов, использовано полноэкзомное секвенирование членов нескольких семей. К настоящему времени опубликованы единичные исследования, в которых выявлены гены — кандидаты на роль генетических модификаторов, представленные в табл. 1–3 [8, 22, 29, 30].

В поиске генетических модификаторов проведены два исследования, в рамках которых в набранной группе у большинства пациентов с синдромом Марфана выявлен полиморфный вариант аллеля *bala* в первом экзоне гена *TGFBR1*, который представляет собой тринуклеотид GCG, соответствующий аланину (Ала), повторяющийся 6 раз [35, 36]. При исследовании его влияния на тяжесть фенотипа показано, что наличие у пациентов с синдромом Марфана данного аллеля не связано с фенотипическими различиями. Тем не менее этот результат следует интерпретировать с осторожностью, так как на него мог повлиять небольшой размер выборки. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить дополнительные доказательства роли гена *TGFBR1* [35, 36].

Кроме того, в качестве возможного модификатора рассматривался уровень экспрессии мРНК аллеля дикого типа (WT) у пациентов с синдромом Марфана с вариантами потери функции. Было выявлено, что низкий уровень мРНК WT-*FBNI* служит важным фактором, определяющим риск развития эктопии хрусталика и деформации грудной клетки, а также увеличивающим риск дилатации аорты [37–41].

## Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные литературы позволяют сделать следующие основные заключения:

1. Продукт гена *FBNI* — фибриллин-1 — сложный многодоменный гликопротеин, который выполняет

множество функций: структурную, органообразующую, медиаторную. Каузативные варианты гена *FBN1* у пациентов с синдромом Марфана способны вызвать повреждения многих систем организма, тяжесть которых зависит от типа варианта, локализации в гене, а также затрагиваемого домена белка.

2. У пациентов с синдромом Марфана наблюдается выраженная клиническая variability,

которая, по-видимому, объясняется наличием генетических модификаторов.

3. Для каждой затронутой при синдроме Марфана системы организма существуют свои отдельные модификаторы, что подразумевает проведение исследований с целью поиска генетических модификаторов для каждой системы в отдельности, будь то глаза, скелет или сердечно-сосудистая система.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dietz H.C., Saraiva J.M., Pyeritz R.E., Cutting G.R., Francomano C.A. Clustering of fibrillin (FBN1) missense mutations in Marfan syndrome patients at cysteine residues in EGF-like domains. *Hum Mutat* 1992; 1(5): 366–374. DOI: 10.1002/humu.1380010504
2. Ramirez F., Dietz H.C. Fibrillin-rich microfibrils: Structural determinants of morphogenetic and homeostatic events. *J Cell Physiol.* 2007; 213(2): 326–330. DOI: 10.1002/jcp.21189
3. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10–12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochem J* 2016; 473(7): 827–838. DOI: 10.1042/BJ20151108
4. Robinson P.N., Arteaga-Solis E., Baldock C., Collod-Bérout G., Booms P., De Paepe A. et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 2006; 43(10): 769–787. DOI: 10.1136/jmg.2005.039669
5. Yin X., Wanga S., Fellows A.L., Barallobre-Barreiro J., Lu R., Davaapil H. et al. Glycoproteomic Analysis of the Aortic Extracellular Matrix in Marfan Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(9): 1859–1873. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312175
6. Halper J., Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 31–47. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1
7. Bobik A. Transforming growth factor-betas and vascular disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8): 1712–1720. DOI: 10.1161/01
8. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.S., Buratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(12): 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
9. Wahl S.M., Allen J.B., Weeks B.S., Wong H.L., Klotman P.E. Transforming growth factor beta enhances integrin expression and type IV collagenase secretion in human monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(10): 4577–4581. DOI: 10.1073/pnas.90.10.4577
10. Wheeler J.B., Ikonomidis J.S., Jones J.A. Connective tissue disorders and cardiovascular complications: the indomitable role of transforming growth factor-beta signaling. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 107–127. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1\_8
11. Lima B.L., Santos E.J., Fernandes G.R., Merkel C., Mello M.R., Gomes J.P. et al. A new mouse model for marfan syndrome presents phenotypic variability associated with the genetic background and overall levels of Fbn1 expression. *PLoS One* 2010; 5(11): e14136. DOI: 10.1371/journal.pone.0014136
12. Faivre L., Collod-Berout G., Loeys B.L., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–466. DOI: 10.1086/520125
13. Franken R., Groenink M., de Waard V., Feenstra H.M., Scholte A.J., van den Berg M.P. et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2016; 37(43): 3285–3290. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv739
14. Arnaud P., Hanna N., Aubart M., Leheup B., Dupuis-Girod S., Naudion S. et al. Homozygous and compound heterozygous mutations in the FBN1 gene: unexpected findings in molecular diagnosis of Marfan syndrome. *J Med Genet* 2017; 54(2): 100–103. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103996
15. Baudhuin L.M., Kotzer K.E., Lagerstedt S.A. Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genet Med* 2015; 17(3): 177–187. DOI: 10.1038/gim.2014.91
16. Mátyás G., Alonso S., Patrignani A., Marti M., Arnold E., Magyar I. et al. Large genomic fibrillin-1 (FBN1) gene deletions provide evidence for true haploinsufficiency in Marfan syndrome. *Hum Genet* 2007; 122(1): 23–32. DOI: 10.1007/s00439-007-0371-x
17. Robinson P.N., Booms P., Katzke S., Ladewig M., Neumann L., Palz M. et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 2002; 20(3): 153–161. DOI: 10.1002/humu.10113
18. Garcia-Gonzalez M.A., Jones J.G., Allen S.K., Palatucci C.M., Batish S.D., Seltzer W.K. et al. Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2007; 92(1–2): 160–167. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.05.004
19. Gentilini D., Oliveri A., Fazio T., Pini A., Marelli S., Bernardinelli L., Di Blasio A.M. NGS analysis in Marfan syndrome spectrum: Combination of rare and common genetic variants to improve genotype-phenotype correlation analysis. *PLoS One* 2019; 14(9): e0222506. DOI: 10.1371/journal.pone.0222506
20. McGrory J., Cole W.G. Alternative splicing of exon 37 of FBN1 deletes part of an 'eight-cysteine' domain resulting in the Marfan syndrome. *Clin Genet* 1999; 55(2): 118–121. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.550208.x
21. Devereux R.B., Hilhorst-Hofstee Y., Jondeau G., Faivre L., Milewicz D.M., Pyeritz R.E. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47(7): 476–85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
22. Grange T., Aubart M., Langeois M., Benarroch L., Arnaud P., Milleron O. et al. Quantifying the Genetic Basis of Marfan Syndrome Clinical Variability. *Genes (Basel)* 2020; 11(5): 574. DOI: 10.3390/genes11050574
23. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., Ropers J., Ould Ouali N., Affoune A. et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med* 2021; 23(7): 1296–1304. DOI: 10.1038/s41436-021-01132-x

24. Du Q., Zhang D., Zhuang Y., Xia Q., Wen T., Jia H. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *Int J Med Sci* 2021; 18(13): 2752–2766. DOI: 10.7150/ijms.60685
25. Najafi A., Caspar S.M., Meienberg J., Rohrbach M., Steinmann B., Matyas G. Variant filtering, digenic variants, and other challenges in clinical sequencing: a lesson from fibrillinopathies. *Clin Genet* 2020; 97(2): 235–245. DOI: 10.1111/cge.13640
26. Gerdes Gyuricza I., Barbosa de Souza R., Farinha-Arcieri L.E., Ribeiro Fernandes G., Veiga Pereira L. Is HSPG2 a modifier gene for Marfan syndrome? *Eur J Hum Genet* 2020; 28(9): 1292–1296. DOI: 10.1038/s41431-020-0666-0
27. Tiedemann K., Sasaki T., Gustafsson E., Göhring W., Bätge B., Notbohm H. et al. Microfibrils at basement membrane zones interact with perlecan via fibrillin-1. *J Biol Chem* 2005; 280(12): 11404–11412. DOI: 10.1074/jbc.M409882200
28. Zoeller J.J., McQuillan A., Whitelock J., Ho S.Y., Iozzo R.V. A central function for perlecan in skeletal muscle and cardiovascular development. *J Cell Biol* 2008; 181(2): 381–394. DOI: 10.1083/jcb.200708022
29. Wu Y., Sun H., Wang J., Wang X., Gong M., Han L. et al. Marfan syndrome: whole-exome sequencing reveals de novo mutations, second gene and genotype-phenotype correlations in the Chinese population. *Biosci Rep* 2020; 40(12): BSR20203356. DOI: 10.1042/BSR20203356
30. Jimenez Y., Paulsen C., Turner E., Iturra S., Cuevas O., Layson G. et al. Exome Sequencing Identifies Genetic Variants Associated with Extreme Manifestations of the Cardiovascular Phenotype in Marfan Syndrome. *Genes (Basel)* 2022; 13(6): 1027. DOI: 10.3390/genes13061027
31. Chesneau B., Edouard T., Dulac Y., Colineaux H., Langeois M., Hanna N. et al. Clinical and genetic data of 22 new patients with SMAD3 pathogenic variants and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(5): e1132. DOI: 10.1002/mgg3.1132
32. Fouillade C., Monet-Leprêtre M., Baron-Menguy C., Joutel A. Notch signalling in smooth muscle cells during development and disease. *Cardiovasc Res* 2012; 95(2): 138–146. DOI: 10.1093/cvr/cvs019
33. Guo D.C., Regalado E., Casteel D.E., Santos-Cortez R.L., Gong L., Kim J.J., et al; GenTAC Registry Consortium; National Heart, Lung, and Blood Institute Grand Opportunity Exome Sequencing Project; Kim C, Milewicz D.M. Recurrent gain-of-function mutation in *PRKG1* causes thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections. *Am J Hum Genet* 2013; 93(2): 398–404. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.019
34. Lucarini L., Evangelisti L., Attanasio M., Lapini I., Chiarini F., Porciani M.C. et al. May TGFBR1 act also as low penetrance allele in Marfan syndrome? *Int J Cardiol* 2009; 131(2): 281–284. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.048
35. Somers A.E., Hinton R.B., Pilipenko V., Miller E., Ware S.M. Analysis of TGFBR1\*6A variant in individuals evaluated for Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2016; 170(7): 1786–1790. DOI: 10.1002/ajmg.a.37668
36. De Backer J., Loeyls B., Leroy B., Coucke P., Dietz H., De Paepe A. Utility of molecular analyses in the exploration of extreme intrafamilial variability in the Marfan syndrome. *Clin Genet* 2007; 72(3): 188–198. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00845.x
37. Lima B.L., Santos E.J., Fernandes G.R., Merkel C., Mello M.R., Gomes J.P. et al. A new mouse model for marfan syndrome presents phenotypic variability associated with the genetic background and overall levels of Fbn1 expression. *PLoS One* 2010; 5(11): e14136. DOI: 10.1371/journal.pone.0014136
38. Carta L., Wagenseil J.E., Knutsen R.H., Mariko B., Faury G., Davis E.C. et al. Discrete contributions of elastic fiber components to arterial development and mechanical compliance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(12): 2083–2089. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.193227
39. Aubart M., Gross M.S., Hanna N., Zobot M.T., Sznajder M., Detaint D. et al. The clinical presentation of Marfan syndrome is modulated by expression of wild-type FBN1 allele. *Hum Mol Genet* 2015; 24(10): 2764–2770. DOI: 10.1093/hmg/ddv037
40. Hutchinson S., Furger A., Halliday D., Judge D.P., Jefferson A., Dietz H.C. et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003; 12(18): 2269–2276. DOI: 10.1093/hmg/ddg241
41. Fernandes G.R., Massironi S.M., Pereira L.V. Identification of Loci Modulating the Cardiovascular and Skeletal Phenotypes of Marfan Syndrome in Mice. *Sci Rep* 2016; 6: 22426. DOI: 10.1038/srep22426

Поступила: 26.01.23

Received on: 2023.01.26

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

# Современные подходы к диагностике и ведению детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока

А.Н. Пампура<sup>1</sup>, Е.Ф. Жукалина<sup>2</sup>, М.А. Моренко<sup>3</sup>, О.П. Усенова<sup>3</sup>

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;  
<sup>3</sup>НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

## Modern approaches to the diagnosis and management of children with allergy to cow's milk proteins

A.N. Pampura<sup>1</sup>, E.F. Zhukalina<sup>2</sup>, M.A. Morenko<sup>3</sup>, O.P. Usenova<sup>3</sup>

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia;  
<sup>3</sup>Astana Medical University, Astana, The Republic of Kazakhstan

Аллергия на белки коровьего молока — наиболее распространенная причина аллергических реакций у детей раннего возраста, оказывающая значительное влияние на качество жизни детей и их семей. Наиболее важным биомаркером аллергии к молоку травоядных является аллерген-специфический IgE (sIgE), который может быть оценен как к целому аллергену (например, коровьему молоку, кобыльему молоку, козьему молоку и т.д.), так и к конкретной молекуле, входящей в их состав. Данная статья посвящена оценке sIgE у детей раннего возраста с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока.

**Ключевые слова:** дети, пищевая аллергия, аллергия к белкам коровьего молока, козье молоко, кобылье молоко, верблюжье молоко, sIgE, ImmunoCAP.

**Для цитирования:** Пампура А.Н., Жукалина Е.Ф., Моренко М.А., Усенова О.П. Современные подходы к диагностике и ведению детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-39-46

Allergy to cow's milk proteins is the most common cause of allergic reactions in young children, with a significant impact on the quality of life of children and their families. The most significant biomarker of herbivore milk allergy is allergen-specific IgE (sIgE), which can be assessed both for the whole allergen (for example, cow's milk (CM), mare's milk, goat's milk, etc.) and a specific molecule, included in their composition. This article focuses on the use of sIgE in infants with suspected cow's milk protein allergy.

**Key words:** children, food allergy, cow's milk protein allergy, goat's milk, mare's milk, camel's milk, sIgE, ImmunoCAP.

**For citation:** Pampura A.N., Zhukalina E.F., Morenko M.A., Usenova O.P. Modern approaches to the diagnosis and management of children with allergy to cow's milk proteins. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 39–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-39-46

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, гл. внештатный детский специалист — аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы, ORCID: 0000-0001-5039-8473  
e-mail: apampura1@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Жукалина Евгения Федоровна — к.м.н., врач-аллерголог-иммунолог поликлинического отделения Государственного научного центра «Институт иммунологии» ФМБА России, ORCID: 0000-0002-4908-6146

115522 Москва, Каширское ш., д. 24

Моренко Марина Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней с курсами аллергологии, иммунологии, гематологии и эндокринологии Медицинского университета Астана, гл. детский иммунолог Управления общественного здравоохранения г. Нур-Султана, ORCID: 0000-0001-9553-3560

Усенова Оксана Полатовна — врач-аллерголог-иммунолог, педиатр, магистр медицины, асс. кафедры детских болезней с курсами аллергологии, иммунологии, гематологии и эндокринологии Медицинского университета Астана, ORCID: 0000-0002-5874-1624  
Республика Казахстан, 010000 Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49/А

С точки зрения эволюции и нутритивных потребностей ребенка кормление исключительно грудным молоком в течение первых 6 мес жизни с продолжением грудного вскармливания в течение 1–2 лет признано «золотым стандартом» питания для младенцев: это видоспецифичная пища, созданная природой для лучшего удовлетворения биологических и психологических потребностей младенца [1]. Грудное молоко содержит многие сотни биоактивных молекул, которые защищают новорожденного от инфекций, способствуя созреванию иммунитета и здоровой микробной колонизации. Грудное вскармливание исключительно важно для функционирования, дифференцировки и созревания различных систем организма ребенка первого года жизни. Грудное молоко адаптировано к меняющимся с возрастом потребностям ребенка. Качественный и количественный профиль субстанций в грудном молоке в значительной степени варьируется как у конкретной женщины, так и в популяции.

Роль грудного молока в формировании иммунной защиты ребенка многогранен. Грудное вскармливание представляется исключительно актуальным с позиции как предупреждения пищевой аллергии и аллергических заболеваний, так и развития их клинических манифестаций. Однако необходимо подчеркнуть, что профилактический эффект грудного вскармливания в отношении развития сенсibilизации и аллергических заболеваний до настоящего времени остается сомнительным [2]. Экспериментальные исследования, проведенные на животных, выдвигают на первый план потенциальные превентивные механизмы, однако их значение для человека недостаточно изучена. Роль пищевых антигенов в грудном молоке в формировании сенсibilизации или индукции толерантности также неясна. Более того, грудное вскармливание не блокирует клинические проявления аллергических заболеваний.

Искусственное вскармливание, подразумевающее использование молока других млекопитающих, в большинстве случаев травоядных, широко распространено практически во всем мире и применяется на протяжении тысячелетий. Современные технологии позволяют в определенной степени адаптировать состав молока животных к потребностям ребенка. Важнейшим ограничением в использовании молока/молочных смесей различных млекопитающих служит аллергия на его компоненты. В связи с этим актуально использование биомаркеров, позволяющих оценить различные аспекты гиперчувствительности к молоку млекопитающих, польза которого для детей раннего возраста неоспорима.

Наиболее значимый биомаркер аллергии к молоку травоядных — аллергенспецифический IgE (sIgE), который может быть оценен как к целому аллергену (например, коровьему молоку, кобыльему молоку, козьему молоку и т.д.), так и к конкретной молекуле (компоненте), входящей в их состав. Определение sIgE позволяет выявить сенсibilизацию к источнику и конкретной молекуле; с высокой вероятностью установить клиническую значимость сенсibilизации (пищевая аллергия); оценить риски и предположить развитие острых угрожающих жизни реакций; оценить возможность употребления молочных продуктов, подвергшихся технологической обработке, угрозу реакции на минимальные количества аллергена (например, в лекарственных препаратах); определить прогноз течения аллергического заболевания и формирование атопического марша; рекомендовать период времени, после которого рационально выполнить повторное обследование; выявить наличие перекрестной гиперчувствительности и косенсibilизации; обозначить потребность и обеспечить возможность реализации альтернативной диеты (например, аминокислотная формула). Данная статья посвящена оценке sIgE

у детей раннего возраста с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока.

Аллергия на белки коровьего молока — одна из самых распространенных аллергических реакций в младенчестве, и ее влияние на качество жизни детей и их семей трудно переоценить [3]. Отражением глобального вклада аллергии на белки коровьего молока является разработка Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization — WAO) руководства «Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA)», которое частично опубликовано в 2022 г. [4]. Первое издание DRACMA было представлено в 2010 г. и оказало значительное влияние на ведение детей с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока во всем мире.

С учетом распространенности аллергии на белки коровьего молока, доступности и питательных свойств коровьего молока последнее является в настоящее время наиболее изученным с точки зрения аллергенных свойств по сравнению с другими источниками молока. Клинические проявления аллергии на белки коровьего молока многообразны и зависят от патофизиологических механизмов. Выделяют IgE-, не-IgE-опосредованные и смешанные (IgE и не-IgE) аллергические заболевания, ассоциированные с пищевой аллергией. К IgE-опосредованным заболеваниям относятся анафилаксия, аллергическая крапивница, ангионевротический отек, оральный аллергический синдром, некоторые желудочно-кишечные симптомы; к не-IgE-опосредованным относятся аллергический энтероколит (food protein induced enterocolitis syndrome — FPIES), аллергический проктоколит, индуцированный пищевым белком, индуцированная пищевыми белками энтеропатия и синдром Хайнера; к смешанным — атопический дерматит, эозинофильный эзофагит. Кроме того, ряд реакций при употреблении молока могут быть связаны с неиммунными механизмами (например, лактазная недостаточность, пищевые отравления и т.д.). Выбор метода аллерготестирования и профиля тестируемых аллергенов определяется симптомами, характерными для тех или иных состояний. Наибольший интерес в вопросах аллергии на белки коровьего молока представляет способность молока привести к анафилактическим реакциям, что имеет долгосрочные последствия для роста и питания ребенка.

Многообразие клинических проявлений аллергии на белки коровьего молока ведет к значительным проблемам в оценке ее эпидемиологической составляющей. Частота развития этого состояния у детей раннего возраста в экономически развитых странах колеблется от 0,5 до 7,5% и намного выше, чем распространенность пищевой аллергии к другим продуктам питания [5]. Необходимо подчеркнуть, что разработка и внедрение достижений молекуляр-



ной аллергологии в клиническую практику принципиально изменили подходы к диагностике и ведению детей с гиперчувствительностью к продуктам животного происхождения [6].

Коровье молоко (f2 согласно Международной номенклатуре аллергенов) содержит примерно от 30 до 35 г белков на 1 л. При подкислении молока до pH 4,6 происходит разделение белков на 2 фракции: сывороточную и казеиновую [7].

На сывороточные белки приходится 20% массы белков коровьего молока. К ним относятся липокальины (мажорный аллерген  $\beta$ -лактоглобулин Bos d5), лисозимы (мажорный аллерген  $\alpha$ -лактальбумин Bos d4), трансферрины (лактоферрин Bos d LF), альбумины (минорный аллерген сывороточный альбумин Bos d6), иммуноглобулины (минорные аллергены иммуноглобулины Bos d7) и др. Сывороточные белки (аро- $\alpha$ -лактальбумин, аро- $\beta$ -лактоглобулин, аро-сывороточный альбумин и аро-лактоферрин) могут встречаться в виде мономеров или олигомеров, что может влиять на их аллергенные свойства [8].

В целом сывороточные белки относятся к группе термолабильных белков, частично или полностью теряющих аллергенные свойства, прежде всего за счет разрушения конформационных эпитопов, после термической обработки (более 80 °С) и под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. Сенсибилизация к одному или нескольким сывороточным белкам указывает на риск возникновения аллергической реакции преимущественно на сырое молоко, а также в отсутствие сенсибилизации к казеину в определенной степени свидетельствует о достаточно высокой вероятности толерантности к термически обработанному молоку.

Казеины (Bos d8) занимают около 80% всех белков коровьего молока и делятся на мажорные ( $\alpha$ -s1-казеин Bos d9,  $\beta$ -казеин Bos d11) и минорные ( $\alpha$ -s2-казеин Bos d10,  $\kappa$ -казеин Bos d12). Схематичная модель мицеллы казеина включает все казеины [9]. Казеины (Bos d8) представляют особый интерес для врача-аллерголога, так как обладают важными физико-химическими свойствами. Они очень устойчивы к действию высоких температур, о чем свидетельствует обнаружение их эпитопов в молоке через 60 мин после термической обработки при температуре 95 °С [10]. Все перечисленные белки, а также их гомологи содержатся в коровьем молоке и молоке других травоядных, тогда как в грудном молоке отсутствуют  $\alpha$ -s1-казеин,  $\alpha$ -s2-казеин и  $\beta$ -лактоглобулин [11].

В повседневной практике, учитывая схожие аллергенные свойства, оценивается уровень сенсибилизации ко всей группе казеинов без детализации. Казеины — термоустойчивые белки, которые не теряют свои аллергенные свойства после термической обработки и под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. Таким обра-

зом, сенсибилизация к казеинам подразумевает высокий риск персистенции аллергии на молоко. При этом реакция может возникнуть при употреблении как сырого, так и термически обработанного молока.

Цель аллергодиагностики пищевой аллергии, в частности аллергии на белки коровьего молока, — выявление клинически значимой IgE-опосредованной сенсибилизации. Для выявления сенсибилизации к белкам коровьего молока в повседневной практике используют кожные прик-тесты и/или серологическое тестирование с экстрактом коровьего молока. В то же время установить клиническую значимость sIgE возможно только при однозначных анамнестических данных и/или при положительных результатах пероральных провокационных тестов, которые рекомендуются в качестве «золотого стандарта» для диагностики IgE-зависимой аллергии на белки коровьего молока. Вместе с тем использование пероральных провокационных тестов имеет определенные ограничения. Например, нет прямой корреляции между количеством продукта (пороговая доза), вызывающим реакцию у детей во время перорального провокационного теста, и тяжестью реакции при случайном воздействии, описаны тяжелые реакции во время проведения теста, вплоть до летального исхода [12]. Кроме того, результаты перорального провокационного теста не позволяют прогнозировать тяжесть последующих реакций [13].

Критерием наличия IgE-опосредованной сенсибилизации традиционно считается волдырь при каждом прик-тесте  $\geq 3$  мм в сравнении с отрицательным контролем и/или sIgE  $\geq 0,35$  KUa/L. Отсутствие сенсибилизации имеют высокую отрицательную прогностическую ценность (>90%) для IgE-опосредованной аллергии на белки коровьего молока.

Увеличение размера волдыря при каждом прик-тесте и/или более высокий уровень sIgE коррелирует с повышенной вероятностью клинически значимой аллергии [14]. Так, уровень sIgE к коровьему молоку 15 KUa/L у детей старше 2 лет и 5 KUa/L у детей младше 2 лет, а размер волдыря при проведении кожного прик-теста с экстрактом коровьего молока  $\geq 8$  мм у детей старше 2 лет и  $\geq 6$  мм у детей младше 2 лет обладают 95%-й положительной прогностической ценностью.

У детей первого года жизни клиническое значение кожного прик-теста с экстрактом коровьего молока в большинстве случаев недостаточно. В частности, это относится к детям первых 6 мес жизни, детям, ранее не употреблявшим в пищу коровье молоко, и детям без анамнеза острых реакций к белкам коровьего молока. Кроме того, кожные прик-тесты имеют ограничения для пациентов любого возраста (например, использование антигистаминных препаратов, вторичное инфицирование, диффузное поражение кожи и т.д.).

Оптимальным у детей раннего возраста с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока признано определение уровня sIgE к коровьему молоку и его компонентам (казеину,  $\alpha$ -лактальбумину,  $\beta$ -лактоглобулин, сывороточному альбумину, сывороточному альбумину). Анализ совокупности представленных результатов (sIgE к КМ и sIgE к компонентам) позволяет уточнить профиль сенсибилизации и определить клинически значимую сенсибилизацию по сравнению с клинически нерелевантной перекрестной реактивностью [15]. Концентрация sIgE к коровьему молоку ассоциирована с вероятностью развития симптомов при проведении пероральных провокационных тестов, а также обосновывает своевременное назначение повторного тестирования, которое позволит установить возникновение толерантности к коровьему молоку у ребенка.

В ряде исследований установлена концентрация sIgE к коровьему молоку (пороговое значение — cut-off), обладающая высокой диагностической ценностью, то есть с вероятностью 95–99% свидетельствующая о наличии у пациента пищевой аллергии к релевантному продукту. Практически все эти исследования были проведены с использованием тест-системы ImmunoCAP, обладающей высокой чувствительностью и воспроизводимостью. Важно отметить, что ни одна из предложенных пороговых точек не специфична или чувствительна на 100% [16]. Эти данные применимы только к детям с атопическим дерматитом, тогда как в случае острых аллергических реакций использование отрезных, или пороговых, точек (cut-off) нерационально. В ситуации, когда уровень sIgE ниже порогового, обладающего 95%-й прогностической ценностью положительного результата теста, он также может иметь клиническое значение. По данным нашей клиники, у 60–80% детей раннего возраста выявление sIgE к белкам коровьего молока достаточно для установления аллергии на белки коровьего молока и позволяет избежать провокационных тестов. К сожалению, зачастую специалисты забывают, что пороговые уровни обладают той или иной прогностической ценностью негативного результата теста. Так, у детей в возрасте 3 мес — 14 лет при уровне sIgE к молоку от 0,35 до 15 KUa/L только в 53% случаев имеются отрицательные пероральные провокационные тесты с этим пищевым продуктом [17]. Другими словами, практически половина провокационных проб при уровне специфических IgE к молоку ниже порогового будет положительной.

В значительной степени избежать рисков, связанных с пероральными провокационными тестами, и уточнить различные аспекты сенсибилизации к белкам коровьего молока и к молоку других травоядных, позволяет использование компонентной

аллергодиагностики. В настоящее время в клинической практике превалирует нисходящий подход, который начинается с тщательного сбора анамнеза и клинического обследования, а затем продолжается проведением кожных прик-тестов и/или тестированием sIgE. Если кожные прик-тесты и/или sIgE положительны, то выполняется компонентная аллергодиагностика, так как это может повысить точность диагностики и помочь стратифицировать клинические риски [18]. Результаты обследования должны интерпретироваться в контексте истории болезни пациента.

В клинической практике диагностика сенсибилизации к отдельным белкам коровьего молока помогает выявлять больных с различными клиническими фенотипами [19]. Например, пациенты, у которых определяются более высокие уровни казеинспецифического IgE, с большей вероятностью реагируют на топленое молоко.

Для некоторых аллергенов, входящих в состав коровьего молока, найдены уровни sIgE, обладающие 90% прогностической значимостью положительного результата теста. Так, по данным М.С. Garcia-Ara [20], для детей младше 1 года 90%-й прогностической значимостью положительного результата теста обладает уровень sIgE к  $\alpha$ -лактоальбумину, равный 1,5 KUa/L, к  $\beta$ -лактоглобулину — 0,35 KUa/L, к казеину — 0,6 KUa/L. В возрасте от 13 до 18 мес эти значения равны 3, 2 и 2 KUa/L для казеина,  $\alpha$ -лактоальбумина и  $\beta$ -лактоглобулина соответственно; в возрасте 19–24 мес — 5, 7 и 3,5 KUa/L соответственно. Оценка суммарного уровня sIgE к определенным белкам коровьего молока ( $\alpha$ -лактоальбумину,  $\beta$ -лактоглобулину и казеину) целесообразна при наличии у больного уровня sIgE к аллергену коровьего молока, не обладающего достаточной прогностической значимостью. В такой ситуации определение sIgE к конкретным белкам коровьего молока позволяет отказаться от проведения потенциально опасных и технически сложных провокационных проб (в нашем исследовании 38,5% больных пациентов) [21].

S. Celik-Bigili и соавт. [22] сообщают о более высоких уровнях sIgE, обладающих 90% прогностической значимостью положительного результата теста. Так, у детей младше 1 года уровень sIgE составил 25,8 KUa/L. Значительная вариабельность уровня пороговой концентрации sIgE, обладающей высокой прогностической ценностью, в различных исследованиях обусловлена, в частности, характеристиками детей в группах (диагноз, возраст, частота и тяжесть аллергии, время начала и количество употребляемой дополнительной пищи и т.д.) [22].

Для пациентов с острыми аллергическими реакциями (анафилаксия/крапивница/ангиоотек и т.д.) актуально наличие как sIgE к коровьему молоку, так и сенсибилизации к конкретным его молекулам, например казеинам. Наличие и уровень сен-

сенсибилизации к последним принципиально влияют на ограничения рациона, в частности предупреждения экспозиции следовых количеств молока. При проведении тестирования детей раннего возраста следует иметь в виду, что даже минимальная выявляемая сенсибилизация может иметь значение для развития анафилаксии. По нашим данным, у всех у детей раннего возраста с анафилаксией к белкам коровьего молока выявлялись релевантные sIgE, уровень которых сильно варьировал ( $>0,35$  до  $>100$  KUa/L; ImmunoCAP, Phadia, Швеция), однако не коррелировал с тяжестью реакции [23]. Уровни sIgE к коровьему молоку превышали концентрацию sIgE, обладающего 95%-й проностической ценностью положительного результата теста менее чем у 50% детей с анафилаксией к белкам коровьего молока.

Важно отметить, что уровень sIgE к коровьему молоку не может достаточно точно прогнозировать тяжесть реакции на коровье молоко. У детей раннего возраста с анафилаксией к белкам коровьего молока уровень sIgE варьирует [24]. Т. Voyano-Martínez и соавт. [25] показали, что уровень IgE к коровьему молоку у детей с тяжелыми реакциями (медиана 37,70 KUa/L) выше, чем со среднетяжелыми (7,71 KUa/L) или легкими (3,37 KUa/L). Пытаться оценить риск развития тяжелых реакций у конкретного больного на основании этих данных практически нереально.

Считается, что 70–75% детей, страдающих аллергией на коровье молоко, могут переносить интенсивно термически обработанные молочные продукты [4]. Вероятность развития аллергической реакции при употреблении коровьего молока может быть связана и с рядом дополнительных факторов. Например, к таким можно отнести эффект матрицы, возникающий при термической обработке продукта, в состав которого входит пшеница и коровье молоко [26]. Оказалось, что конечная иммунореактивность топленого молока с пшеничной мукой (например, маффин) ниже, чем просто термически обработанного коровьего молока (180 °C в течение 10 мин). Результаты этого исследования подтверждают, что взаимодействия между молочными белками и некоторыми компонентами пищевой матрицы при нагревании играют важную роль в снижении аллергенности.

### Прогнозирование персистенции аллергии на коровье молоко

Установлена разница в скорости развития толерантности к белкам коровьего молока у детей в зависимости от исходной концентрации sIgE к коровьему молоку ( $<2$  KUa/L,  $2–10$  KUa/L и  $>10$  KUa/L). Наименьший уровень sIgE к коровьему молоку был ассоциирован с развитием толерантности к 6-летнему возрасту [27]. Кроме того, в этом исследовании было

подтверждено, что специфические IgG4 к коровьему молоку не коррелируют с развитием толерантности к молоку в будущем.

В нашем исследовании установлено, что к факторам персистенции аллергии на белки коровьего молока у детей относятся высокая концентрация релевантных sIgE, ко-сенсибилизация к аллергену куриного яйца, сочетание атопического дерматита и бронхиальной астмы. Причем скорость снижения уровня sIgE к коровьему молоку не влияет на развитие толерантности [28]. В то же время, по данным L. Shek [29], более интенсивное снижение уровня sIgE с большей вероятностью прогнозирует развитие толерантности. Так, вероятность развития толерантности при снижении уровня sIgE к коровьему молоку в течение 12 мес на 50% составила 0,31, на 90% — 0,66. Эти данные относятся к детям младше 4 лет.

Для определения формирования толерантности и оценки динамики уровней sIgE важно использование одного лабораторного метода. Эталонным считается метод ImmunoCAP (Phadia, Швеция), который признан «золотым стандартом» лабораторной аллергодиагностики Всемирной организацией здравоохранения, WAO и Европейской академией аллергологов и клинических иммунологов (EAACI). Высокая чувствительность метода позволяет оценивать динамику у детей младшего возраста и определять наличие сенсибилизации с первых месяцев жизни.

В поисках прогностических маркеров sIgE к казеину был идентифицирован как лучший вариант для прогнозирования развития толерантности к молоку: более высокие уровни sIgE к казеину коррелируют с более низкой вероятностью развития толерантности к продукту [30].

### Молоко других травоядных

Общепринятым подходом к диетотерапии детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока признана элиминационная диета. В случае грудного вскармливания матери назначается эмпирическая элиминационная диета (обычно исключение коровьего молока и ряда облигатных аллергенов), а в случае выявления сенсибилизации исключения могут быть оптимизированы. Если же ребенок лишен грудного молока, необходимо использование смесей на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот [EAACI, ESPGHAN, AAP и т.д.]. Это смеси с доказанной эффективностью и доказанными гипоаллергенными свойствами. Однако периодически в России и некоторых других странах в лечении детей с аллергией на белки коровьего молока предлагается использовать негидролизованные смеси из молока других травоядных. В связи с этим рассмотрение аллергенных свойств последних и возможности соответствующей аллергодиагностики исключительно важно. Значение молока травоядных

ядных в развитии пищевой аллергии определяется возрастом ребенка при введении продукта и удельной долей последнего в рационе, особенностями кулинарной обработки, содержанием белков с высокими аллергенными свойствами, наличием перекрестной реактивности с другими продуктами, содержащими молочные белки, и т.д.

Сходство белкового состава молока различных травоядных хорошо известно [31]. Филогенетически близкие млекопитающие, такие как овцы и козы, коровы, имеют довольно сходную экспрессию молочных белков. Белки коровьего молока имеют высокую гомологию аминокислотных последовательностей (>80%) с белками молока коз (f300) и овец (f325) и обладают высокой клинической перекрестной реактивностью (>90%) с этими видами. Так, по нашим данным, у детей с атопическим дерматитом установлена сильная корреляция ( $r=0,92$ ) между уровнем sIgE к коровьему и козьему молоку [32].

Результаты двойных слепых плацебо-контролируемых провокационных проб с коровьим и козьим молоком у 26 детей с IgE-опосредованной аллергией на белки коровьего молока показали, что 24 ребенка реагировали на козье молоко, при этом клинические проявления аллергических реакций и их интенсивность при проведении провокационного тестирования были сопоставимы [33]. Пороговые дозы козьего молока, вызывавшие симптомы аллергии, были несколько выше (в среднем 38 мл, разброс 3–100 мл) по сравнению с коровьим молоком (в среднем 8 мл, разброс 1–30 мл), что вполне объяснимо, так как ранее эти дети не употребляли продукты, содержащие козье молоко. Таким образом, среди детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока не менее чем у 90% имеется перекрестная аллергия к козьему молоку.

В 2021 г. опубликовано исследование, в котором у 66 пациентов с сенсibilизацией к коровьему молоку оценивались перекрестные реакции на козье и овечье молоко. Оказалось, что 84,8% пациентов с аллергией на белки коровьего молока имели sIgE к козьему и овечьему молоку, и это в очередной раз подтверждает невозможность использования последних при аллергии на белки коровьего молока [34].

Кроме того, неоднократно описаны случаи возникновения аллергической реакции на козье или овечье молоко в отсутствие сенсibilизации к коровьему молоку [35]. Включение в обследование определения sIgE к козьему молоку у детей с пищевой аллергией позволяет выявить и изолированную гиперчувствительность к релевантному продукту.

К сожалению, низкая доступность кобыльего и верблюжьего молока, а также отсутствие адаптированных формул в продаже не позволяют широко внедрять их в диету детей с аллергией на белки коровьего

молока. Вместе с тем белки верблюжьего и кобыльего (f286) молока имеют невысокую степень гомологии с белками коровьего молока, в связи с чем рассматриваются в качестве альтернативного питания при аллергии к последним.

Аллергия на верблюжье молоко мало изучена, но, вероятно, в значительной степени не связана с аллергией на белки коровьего молока. Кожные и системные аллергические реакции служат основными клиническими проявлениями. Употребление в пищу верблюжьего молока в раннем детском возрасте некоторыми рассматривается как фактор риска развития сенсibilизации [36]. Но почти 80% пациентов с аллергией на коровье молоко переносят верблюжье молоко и не имеют сенсibilизации [37].

Группа итальянских ученых оценила перекрестную сенсibilизацию к верблюжьему молоку у 67 детей с аллергией на белки коровьего молока [38]. Несмотря на то что размер волдыря при проведении кожных прик-тестов с верблюжьим молоком был меньше, чем при тестировании коровьего молока, а уровень sIgE к аллергенам верблюжьего молока ниже, 21 ребенок из 67 имел положительные кожные прик-тесты и sIgE к верблюжьему молоку.

Вероятно, особые перспективы у детей с аллергией на белки коровьего молока имеет кобылье молоко, так как аллергические реакции на последнее, в частности анафилаксия, встречается крайне редко [39]. Белка, в том числе казеина, в кобыльем молоке больше, чем в грудном, но меньше, чем в коровьем. По количеству жиров кобылье молоко уступает обоим видам молока [40]. При оценке переносимости кобыльего молока у 25 детей в возрасте от 19 до 72 мес с тяжелой IgE-опосредованной аллергией на белки коровьего молока установлено, что только у 2 детей были положительные кожные прик-тесты на кобылье молоко (2+). При этом у всех детей был положительный пероральный провокационный тест с коровьим молоком и только один ребенок среагировал на кобылье молоко [41]. Подводя итог, можно констатировать, что кобылье и верблюжье молоко может быть многообещающей заменой коровьего молока для детей-аллергиков; однако эти исследования необходимо проводить в более крупных когортах.

## Заключение

Наше понимание аллергии на белки коровьего молока у детей раннего возраста прошло долгий путь за последние несколько десятилетий с точки зрения как диагностики, так и лечения. Современные диагностические тесты и, безусловно, новые подходы к интерпретации их результатов расширили наши терапевтические возможности. Однако сохраняется необходимость разработки более чувствительных и специфичных методов диагностики, особенно для детей с неоднозначной историей болезни.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Nuzzi G., Trambusti I., Di Cicco M.E., Peroni D.G. Breast milk: more than just nutrition! *Minerva Pediatr* (Torino) 2021; 73(2): 111–114. DOI: 10.23736/S2724–5276.21.06223-X
- Järvinen K.M., Martin H., Oyoshi M.K. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123(2): 133–143. DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.022
- Urashima M., Mezawa H., Okuyama M., Urashima T., Hirano D., Gocho N. et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2019; 173(12): 1137–1145. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.3544
- Fiocchi A., Bognanni A., Brożek J., Ebisawa M., Schünemann H. WAO DRACMA guideline group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update — I — Plan and definitions. *World Allergy Organ J* 2022; 15(1): 100609. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100609
- Schoemaker A.A., Sprikkelman A.B., Grimshaw K.E., Roberts G., Grabenhenrich L., Rosenfeld L. et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015; 70(8): 963–972. DOI: 10.1111/all.12630
- Fedenko E., Elisyutina O., Shtyrbul O., Khaitov M., Pampura A., Valenta R. et al. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 645–649. DOI: 10.1111/pai.12572
- Çelik M.N., Köksal E. Nutritional Targets in Cow's Milk Protein Allergy: A Comprehensive Review. *Curr Nutr Rep* 2022; 11(2): 329–336. DOI: 10.1007/s13668–022–00408–1
- Jensen S.A., Fiocchi A., Baars T., Jordakieva G., Nowak-Węgrzyn A., Pali-Schöll I. et al. WAO DRACMA guideline group. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update — III — Cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. *World Allergy Organ J* 2022; 15(9): 100668. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100668
- Markoska T., Vasiljevic T., Huppertz T. Unravelling Conformational Aspects of Milk Protein Structure-Contributions from Nuclear Magnetic Resonance Studies. *Foods* 2020; 9(8): 1128. DOI: 10.3390/foods9081128
- Bloom K.A., Huang F.R., Bencharitiwong R., Bardina L., Ross A., Sampson H.A. et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 740–746. DOI: 10.1111/pai.12283
- Villa C., Costa J., Oliveira M.B.P.P., Mafra I. Bovine Milk Allergens: A Comprehensive Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2018; 17(1): 137–164. DOI: 10.1111/1541–4337.12318
- Eigenmann P.A., Ebisawa M., Greenhawt M., Hourihane J.O., Perry T.T., Remington B.C. et al. Addressing risk management difficulties in children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(4): 658–666. DOI: 10.1111/pai.13455
- Pettersson M.E., Koppelman G.H., Flokstra-de Blok B.M.J., Kollen B.J., Dubois A.E.J. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy* 2018; 73(7): 1532–1540. DOI: 10.1111/all.13423
- Foong R.X., Dantzer J.A., Wood R.A., Santos A.F. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1): 71–80. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.037
- Dantzer J.A., Dunlop J.H., Wood R.A. Standard testing fails to identify patients who tolerate baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(6): 1434–1437.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.030
- Caubet J.C., Nowak-Węgrzyn A., Moshier E., Godbold J., Wang J., Sampson H.A. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1): 222–4.e1–4. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.049
- Niggemann B., Beyer K. Time for a new grading system for allergic reactions? *Allergy* 2016; 71(2): 135–6. DOI: 10.1111/all.12765
- Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 Suppl 23: 1–250. DOI: 10.1111/pai.12563
- D'auria E., Mameli C., Piras C., Cococcioni L., Urbani A., Zuccotti G.V. et al. Precision medicine in cow's milk allergy: proteomics perspectives from allergens to patients. *J Proteomics* 2018; 188: 173–180. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.01.018
- García-Ara M.C., Boyano-Martínez M.T., Díaz-Pena J.M., Martín-Muñoz M.F., Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(6): 866–70. DOI: 10.1111/j.1365–2222.2004.01976.x
- Пампура А.Н., Варламов Е.В. Оптимизация диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал* 2011; 1: 65–70. [Pampura A.N., Varlamov E.V. Optimization of the diagnosis of allergy to cow's milk proteins in young children suffering from atopic dermatitis. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal* 2011; 1: 65–70. (in Russ.)]
- Celik-Bilgili S., Mehl A., Verstege A., Staden U., Nocon M., Beyer K. et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(3): 268–273. DOI: 10.1111/j.1365–2222.2005.02150.x
- Pampura A.N. Food anaphylaxis: Reported cases in Russian Federation Children. *Am J Public Health Res* 2015; 5: 187–191
- Esakova N., Pampura A., Dustbabaeva N., Baybekova V. (2022). Anaphylaxis in Infants. In (Ed.), *Allergic Disease — New Developments in Diagnosis and Therapy* [Working Title]. Intech Open DOI: 10.5772/intechopen.108738 / Ссылка активна на 7.02.2023
- Boyano-Martínez T., García-Ara C., Pedrosa M., Díaz-Pena J.M., Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4): 883–888. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.1125
- Bavaro S.L., De Angelis E., Barni S., Pilolli R., Mori F., Novembre E.M. et al. Modulation of Milk Allergenicity by Baking Milk in Foods: A Proteomic Investigation. *Nutrients* 2019; 11(7): 1536. DOI: 10.3390/nu11071536
- Kim M., Lee J.Y., Yang H.K., Won H.J., Kim K., Kim J. et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181(2): 103–110. DOI: 10.1159/000503749
- Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Прогностические критерии развития толерантности к продуктам питания у детей с пищевой аллергией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2008; 53(6): 88–93. [Varlamov E.E., Pampura A.N., Okuneva T.S. Prognostic criteria for the development of food tolerance in children with food allergies. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2008; 53(6): 88–93. (in Russ.)]
- Shek L.P., Soderstrom L., Ahlstedt S., Beyer K., Sampson H.A. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 387–391. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.032
- Petersen T.H., Mortz C.G., Bindsvlev-Jensen C., Eller E. Cow's milk allergic children: can component-resolved diagnostics

- predict duration and severity? *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29:194–199. DOI: 10.1111/pai.12854
31. Guo H.Y., Pang K., Zhang X.Y., Zhao L., Chen S.W., Dong M.L. et al. Composition, physicochemical properties, nitrogen fraction distribution, and amino acid profile of donkey milk. *J Dairy Sci* 2007; 90(4): 1635–1643. DOI: 10.3168/jds.2006–600
  32. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Взаимосвязь сенсибилизации к пищевым аллергенам и тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста. *Российский аллергологический журнал* 2008; 5: 19–24. [Varlatov E.E., Pampura A.N., Okuneva T.S. The relationship of sensitization to food allergens and the severity of atopic dermatitis in young children. *Rossiskii allergologicheskii zhurnal* 2008; 5: 19–24. (in Russ.)]
  33. Bellioni-Businco B., Paganelli R., Lucenti P., Giampietro P.G., Perborn H., Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1191–1194. DOI: 10.1016/s0091–6749(99)70198–3
  34. Gunaydin N.C., Severcan E.U., Akarcan S.E., Bal C.M., Gulen F., Tanac R. et al. Effects of Cow's Milk Components, Goat's Milk and Sheep's Milk Sensitivities on Clinical Findings, and Tolerance Development in Cow's Milk Allergy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2021; 55(3): 391–397. DOI: 10.14744/SEMB.2020.90688
  35. Wuthrich B., Johansson S.G.O. Allergy to cheese produced from sheep's and goat's milk but not to cheese produced from cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 270–273
  36. Ehlayel M., Bener A. Camel's milk allergy. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(5): 384–388. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4150
  37. Ehlayel M.S., Abu Hazeima K., Al-Mesaifri F., Bener A. Camel milk: An alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 255–258. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3429
  38. Talarico V., Mazza G., Rubino M., Monti G., Giancotti L., Bua A. et al. Camel milk: a possible alternative for children with cow's milk allergy? *Minerva Pediatr (Torino)* 2021; 73(4): 289–293. DOI: 10.23736/S2724–5276.19.05632–9
  39. Robles S., Je Torres M., Mayorga C., Rodrigues-Bada J.L., Fernandez T.D., Blanca M. et al. Anaphylaxis to mare's milk. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 660–661. DOI: 10.1016/S1081–1206(10)60747–8
  40. Musaev A., Sadykova S., Anambayeva A., Saizhanova M., Balkanay G., Kolbaev M. Mare's Milk: Composition, Properties, and Application in Medicine. *Arch Razi Institute* 2021; 76(3): 1125–1135. DOI: 10.22092/ari.2021.355834.1725
  41. Businco L., Giampietro P.G., Lucenti P., Lucaroni F., Pini C., Di Felice G. et al. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5): 1031–1034. DOI: 10.1067/mai.2000.106377

Поступила: 23.01.22

Received on: 2022.01.23

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Клинико-патогенетическое значение факторов иммунитета при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса

М.А. Левкович, Л.В. Кравченко, И.И. Крукиер, Н.В. Ермолова, В.В. Авруцкая,  
Л.В. Каушанская, А.Ю. Левкович

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## Clinical and pathogenetic significance of immunity factors in congenital generalized infection caused by the herpes simplex virus

M.A. Levkovich, L.V. Kravchenko, I.I. Krukier, N.V. Ermolova, V.V. Avrutskaya,  
L.V. Kaushanskaya, A.Yu. Levkovich

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Внутриутробные инфекции относятся к тяжелым заболеваниям, которые во многом определяют уровень младенческой смертности. У новорожденных, перенесших внутриутробные инфекции, нередко возникают отдаленные последствия, приводящие к инвалидности. Одна из внутриутробных инфекций — врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (неонатальный герпес). Неонатальный герпес встречается реже (1:2000 живорожденных), чем цитомегаловирусная инфекция, однако клиническая симптоматика при этом заболевании, характеризуется мультиорганным поражением. Цель исследования. Определить роль факторов иммунитета в развитии врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

Материалы и методы. Обследованы 22 новорожденных с врожденной генерализованной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса (1-я группа). Контрольную группу составили 26 здоровых новорожденных, родившихся у женщин с неосложненным течением беременности и родов. Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов периферической крови, уровня экспрессии маркеров активации, регуляторных Т-клеток (Treg) проводили методом лазерной проточной цитофлуориметрии, используя реагенты фирмы Immunotex (Франция), «Caltag» (США), NuCultbiotechnology (Нидерланды): FITC (изотиоцианатфлуоресцеина) — меченые CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD282+ и PE (фикоэритрин) — меченые CD95+, CD25+, CD14+.

Определение количества лимфоцитов, вступивших в апоптоз, с использованием диагностического набора, включающего Аннексин-V, меченый FITC и пропидий йодид (PI; Caltag, США). Концентрацию IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-12 в сыворотке крови новорожденных определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем BenderMedsystems.

Результаты. Развитие врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, сопряжено с недостаточностью продукции IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12, снижением количества моноцитов, экспрессирующих TLR-2, снижением относительного количества лимфоцитов CD8+, CD16+, активационных маркеров CD25+, на поверхности NK-клеток, в сочетании с повышением CD16+, CD95+, Аннексин-V+, PI+, количества Treg.

Заключение. Результаты работы свидетельствуют об угнетении ранних этапов врожденного иммунного ответа, нарушении эффекторной функции иммунокомпетентных клеток, процессов апоптоза, что способствует формированию супрессорного режима иммунорегуляции при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, иммунитет, TLR-рецепторы, врожденная инфекция, вирус простого герпеса.

**Для цитирования:** Левкович М.А., Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Ермолова Н.В., Авруцкая В.В., Каушанская Л.В., Левкович А.Ю. Клинико-патогенетическое значение факторов иммунитета при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 47–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-47-52

Intrauterine infections are serious diseases that largely determine the level of infant mortality. Newborns who have had intrauterine infections often have long-term consequences, leading to disability. One of the intrauterine infections is a congenital infection caused by the herpes simplex virus (neonatal herpes). Neonatal herpes occurs less frequently (1:2000 live births) than cytomegalovirus infection, but the clinical symptoms in this disease are characterized by multiorgan damage.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Левкович Марина Аркадьевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр. отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8047-7148 e-mail: xlma@mail.ru

Кравченко Лариса Вахтанговна — д.м.н., вед. науч. сотр. педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0036-4926

Крукиер Ирина Ивановна — д.б.н., вед. науч. сотр. акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета; ORCID: org/0000-0003-4570-6405

Ермолова Наталья Викторовна — д.м.н., доц., нач. акушерско-гинеко-

логического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6537-3436

Авруцкая Валерия Викторовна — д.м.н., доц., рук. амбулаторно-консультативного отделения Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6399-5007.

Каушанская Людмила Владимировна — д.м.н., проф., рук. симуляционного центра Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8574-6394.

Левкович Александр Юрьевич — к.м.н., препод. симуляционного центра Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9780-1431

344012 Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

**Purpose.** To determine the role of immune factors in the development of congenital generalized HSV infection.

**Material and methods.** Twenty-two newborns with a severe form of congenital generalized infection caused by the herpes simplex virus infection were examined (group I). The control group consisted of 26 healthy newborns born to women with uncomplicated pregnancy and childbirth. Determination of the population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes and monocytes, the level of expression of activation markers, T-regulatory cells (Treg) was carried out by laser flow cytometry using reagents from Immunotex (France), Caltag (USA), HyCultbiotechnology (Netherlands): FITC (fluorescein isothiocyanate) — labeled CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD282+ and PE (phycoerythrin)-labeled CD95+, CD25+, CD14+. Determination of the number of lymphocytes that have entered apoptosis using a diagnostic kit including Annexin-V, labeled with FITC and propidium iodide (PI), (Caltag, USA). The concentration of IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-12 in the blood serum of newborns was determined by ELISA using BenderMedsystems test systems.

**Results.** The development of a congenital generalized infection caused by the herpes simplex virus is associated with a lack of IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12 production, a decrease in the number of monocytes expressing TLR-2, a decrease in the relative number of CD8+, CD16+ lymphocytes, CD25+ activation markers, on the surface of NK cells, in combination with an increase in CD16 + CD95 +, AnnexinV + PI +, the number of Tregs.

**Conclusion.** The results of the work indicate suppression of the early stages of the innate immune response, impaired effector function of immunocompetent cells, apoptosis processes, which contributes to the formation of a suppressor mode of immunoregulation in congenital generalized HSV infection.

**Key words:** Newborns, immunity, TLR receptors, congenital infection, herpes simplex virus.

**For citation:** Levkovich M.A., Kravchenko L.V., Krukier I.I., Ermolova N.V., Avrutskaya V.V., Kaushanskaya L.V., Levkovich A.Yu. Clinical and pathogenetic significance of immunity factors in congenital generalized infection caused by the herpes simple virus. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2023; 68:(2): 47–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-47-52

**В**нутриутробные инфекции относятся к тяжелым заболеваниям, которые во многом определяют уровень младенческой смертности. У новорожденных, перенесших внутриутробные инфекции, нередко возникают отдаленные последствия, приводящие к инвалидности. Одной из внутриутробных инфекций является врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (неонатальный герпес). Неонатальный герпес встречается реже (1:2000 живорожденных), чем цитомегаловирусная инфекция, однако клиническая симптоматика при этом заболевании также характеризуется мультиорганным поражением [1–4].

Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов инфицируют большую часть населения мира. Инфекция сохраняется на протяжении всей жизни и может вызывать периодические высыпания на коже и слизистых, но лишь в редких случаях — опасные для жизни заболевания у детей и взрослых. Однако, когда инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, возникает в неонатальном периоде, репликация вируса плохо контролируется и большая часть младенцев погибает или становится инвалидами даже при оптимальной противовирусной терапии. Менее половины неонатальных инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, происходит на фоне хронической материнской инфекции, при этом риск передачи составляет менее 1%, даже если вирус обнаруживается в половых путях матери во время родов. В случае заражения женщины вирусом простого герпеса на поздних сроках беременности риск неонатальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, составляет 25–50%. Около 85% случаев инфицирования происходит во время прохождения через родовые пути, а около 10% в послеродовой период [5–8].

Исследования последних лет способствовали пониманию иммунных механизмов, которые контролируют инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, в неонатальном периоде [9, 10]. Все чаще выяв-

няются специфические различия между иммунной системой новорожденных и детей старшего возраста и взрослых, которые предрасполагают к тяжелым инфекциям и отражают переход от внутриутробной к постнатальной жизни. Механизмы, лежащие в основе материнско-фетальной толерантности, остаются не до конца изученными, но включают дифференциальную экспрессию молекул HLA класса I, изменение активности NK-клеток, увеличение числа и супрессивную активность регуляторных T-клеток (Treg), высокие уровни прогестерона и различия в ответах толл-подобных рецепторов (TLR). Эти механизмы могут влиять на иммунный ответ в постнатальном периоде и способствовать уязвимости новорожденных и детей раннего возраста к инфекциям. Любые неблагоприятные воздействия, отягощающие течение беременности, приводят к задержке развития иммунной системы детей, что увеличивает риск нарушений соматического и иммунного статуса новорожденных [11–14].

Учитывая, что в реализации инфекционного процесса, вызванного вирусом простого герпеса, ведущая роль отводится состоянию иммунного статуса новорожденных, актуальным является изучение роли факторов иммунитета в патогенезе данной инфекции, обуславливающих супрессию иммунного ответа и, следовательно, приводящих к генерализации и неблагоприятному исходу заболевания.

Цель исследования: определить роль факторов иммунитета в развитии врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

#### Характеристика детей и методы исследования

Для решения поставленных задач на базе отделения патологии новорожденных НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России было проведено комплексное проспективное рандомизированное обследование 22 новорожденных



детей с врожденной генерализованной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, которые составили 1-ю группу. Контрольную группу составили 26 здоровых новорожденных, родившихся у женщин с неосложненным течением беременности и родов.

При первоначальном обследовании получали информированное согласие родителей о включении ребенка в программу. Помимо этого, одобрение на проведение исследований было получено от локального этического комитета НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Критерии включения в исследование – новорожденные, которые имели инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса; гестационный возраст >35 нед; масса при рождении не менее 2000 г; отсутствие клинических признаков бактериальной инфекции при поступлении. Критерии исключения – пороки развития; цитомегаловирусная инфекция; Эпштейна–Барр вирусная инфекция; инфекция, вызванная вирусом герпеса 6 типа.

Диагноз врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, новорожденным ставился в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса», утвержденными Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины [15]. Основанием для постановки диагноза явились клинические признаки TORCH-синдрома и лабораторные критерии (выявление ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в крови и моче), серологические маркеры остроты инфекционного процесса (выявление специфических IgM, нарастание титра специфических IgG антител к вирусу простого герпеса в динамике заболевания). При генерализованной форме инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, ДНК вируса герпеса 1-го и 2-го типа выявлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и в моче в 100% случаев. При этом выявление ДНК вируса в крови зарегистрировано у 13 (59,1%) новорожденных, в моче – у 7 (31,8%).

Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов периферической крови, уровня экспрессии маркеров активации, регуляторных Т-клеток – Treg (CD4+CD25+high) проводили методом лазерной проточной цитофлуориметрии, используя реагенты фирмы Immunotex (Франция), Caltag (США), NuCultbiotechnology (Нидерланды): FITC (изотиоцианатфлуоресцеина) – меченые CD3+, CD4+, CD8+, CD 16+, CD19+, CD282+ и PE (фикоэритрин) – меченые CD95+, CD25+, CD14+. Определение количества лимфоцитов, вступивших в апоптоз, проведено с использованием диагностического набора, включающего Annexin-V, меченый FITC и пропидий йодид (PI; Caltag, США). Для удаления эритроцитов пробоподготовку прово-

дили с использованием лизирующего раствора OptiLiseC фирмы Immunotex (Франция). Результаты учитывали на проточном цитофлуорометре Beckman Coulter Epics XL-II, используя стандартные протоколы. Концентрацию интерферонов-гамма и -альфа (IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ ), интерлейкина-12 (IL-12) в сыворотке крови определяли методом ELISA с использованием тест-систем Bender Medsystems. Количественное определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в крови и моче новорожденных проводили в режиме реального времени с помощью программируемого усилителя с флуоресцентной детектирующей системой Rotor-Gene 6000 (CorbettResearch, Австралия). Подготовку тестового материала для выделения ДНК проводили согласно инструкции к наборам для ПЦР-диагностики от AmpliSens. Определение специфических антител классов иммуноглобулинов G и M (IgG и IgM) к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов в сыворотке крови новорожденных проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

При определении статистической обоснованности разницы между исследуемыми группами использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Для оценки тесноты взаимосвязи между отдельными показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена. Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) в нашем исследовании составляет 0,05.

## Результаты и обсуждение

Анализ данных анамнеза обнаружил, что у большинства детей 1-й группы имелся отягощенный преморбидный фон. Так, неблагоприятные факторы, обнаруженные у матерей в течение беременности и родов, патология перинатального периода, вероятно, вызывают сдвиги адаптационно-приспособительных механизмов, в том числе иммунного гомеостаза.

Сравнительный анализ гинекологических заболеваний обследуемых клинических групп позволил выявить, что у 5 (22,7%) матерей 1-й группы встречался эндоцервицит, что в 5,9 раза превышало показатели контрольной группы. Хронический эндометрит выявлен у 11 (50,0%) матерей. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имели 6 (27,3%) матерей 1-й группы; так, внутриутробная гипоксия плода имела в 8 (36,4%) случаях, нарушение маточно-плацентарного кровотока – в 6 (27,3%), а также отмечались частые эпизоды реактивации Herpes genitalis в 16 (72,7%) случаев.

При оценке клинических данных в раннем неонатальном периоде у 8 (36,4%) детей 1-й группы встречались такие симптомы, как гепатомегалия, гипотрофия – у 2 (9,1%), сосудистая дезадаптация – у 16 (72,7%), геморрагический синдром – у 2 (9,1%), одышка – у 6 (27,3%), лихорадка – у 8 (36,4%), гепатит – у 3 (13,6%), пневмония – у 7 (31,8%). В высо-

ком проценте случаев регистрировались лимфоцитоз — у 12 (54,6%), тромбоцитопения — у 9 (40,9%). У 9 (40,9%) детей отмечались судороги, в 10 (45,5%) случаях регистрировался синдром угнетения рефлексов. Гидроцефальный синдром диагностирован у 3 (13,6%) новорожденных, повышение сухожильных рефлексов — у 11 (50,0%). По данным нейросонографии, в раннем неонатальном периоде при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, увеличение желудочкового индекса отмечено у 6 (27,3%), повышение эхогенности паренхимы мозга — у 2 (9,0%) и псевдокисты — у 5 (22,7%) детей.

В процессе эволюции вируса герпеса выработались способы уклонения от иммунного контроля, включающие как нарушения работы клеток иммунной системы, так и их функциональной активности и эффекторной функции. В системе врожденного иммунитета большое значение придается toll-подобным рецепторам, связывание которых микробными продуктами приводит к воспалительному каскаду цитокинов, что определяет природу, направление и интенсивность адаптивного иммунного ответа. Для обнаружения патогенов, в том числе вируса простого герпеса, клетки экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы (PRR) — TLR2, TLR3, TLR9, которые обнаруживают ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (PAMP) а также сигнализируют через адаптерные белки для инициации врожденного иммунного ответа.

В 1-й группе новорожденных выявлено статистически значимое снижение количества моноцитов, экспрессирующих TLR-2 (CD14+CD282+), по сравнению с контрольной группой (см. таблицу), что приводит к снижению продукции IFN- $\alpha$  и IL-12, и более слабому ответу Th1-типа и свидетельствует об ингибировании вируса простого герпеса TLR-2 [16]. Нарушение иммунного ответа Th1-типа против вируса простого герпеса у новорожденных может быть связано с различиями во врожденных ответах антигенпрезентирующих клеток, с внутренними эпигенетическими факторами. Важную роль в защите от герпесвирусной инфекции играет адаптивное звено иммунной системы. Т-лимфоциты являются ключевыми компонентами клеточно-опосредованного иммунного ответа. Лимфоциты CD4 имеют решающее значение для активации В-клеток и синтеза антител, секретируют IFN- $\gamma$ , который выполняет ряд противовирусных функций, включая ограничение репликации и распространения вируса простого герпеса. CD8 играют важную роль в уничтожении инфицированных вирусом клеток посредством перфорина и гранзима [17].

У новорожденных содержание общего количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (см. таблицу). Снижение уровня Т-клеток CD8+

может играть центральную роль в контроле репликации вируса простого герпеса у новорожденных. Отмечено повышение содержания В-лимфоцитов, что было сопряжено с гипериммуноглобулинемией М.

НК-клетки играют роль в борьбе с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, ограничивая репликацию вируса и распространение за счет ранней продукции IFN- $\gamma$ , а также могут быть важными стимуляторами адаптивного иммунитета. При сравнении средних уровней натуральных киллеров CD16+ в 1-й группе выявлено статистически значимое снижение их количества по сравнению с таковым в контрольной группе (см. таблицу). Дефицит натуральных киллеров может быть связан с прямым повреждающим действием вируса на клетки иммунной системы. При этом установлена прямая корреляция между содержанием CD16+ и количеством моноцитов, экспрессирующих TLR-2 ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ). Анализ активационных маркеров на поверхности натуральных киллеров CD16+ выявил статистически значимое снижение количества CD16+CD25+ в 1-й группе по сравнению с контрольной группой (см. таблицу), что приводит к редукции цитотоксической активности натуральных киллеров и снижению синтеза IFN- $\gamma$  и IFN- $\alpha$ .

Известно, что регуляторные Т-клетки (Treg) играют решающую роль в толерантности матери и плода, обладая супрессорной активностью, также могут подавлять неонатальный Т-клеточный CD8+ ответ на инфекционные агенты, индуцируя пре-

Таблица. Показатели иммунного и цитокинового статуса  
Table. Indicators of immune and cytokine status

Показатель	1-я группа	Контроль
TLR2(CD14+CD282+), %	43,8 $\pm$ 8,3*	76,2 $\pm$ 5,6
CD8, %	16,4 $\pm$ 3,1*	29,4 $\pm$ 5,3
CD16, %	1,9 $\pm$ 0,3*	3,4 $\pm$ 0,8
CD19, %	10,0 $\pm$ 3,4*	3,8 $\pm$ 0,8
CD16+CD25+, %	0,1 $\pm$ 0,06*	0,4 $\pm$ 0,07
CD16+CD95+, %	4,8 $\pm$ 0,4*	3,0 $\pm$ 0,4
CD4+CD25+high (Treg), %	3,3 $\pm$ 0,4*	1,9 $\pm$ 0,3
Аннексин V+, %	8,4 $\pm$ 1,3*	5,8 $\pm$ 0,9
Аннексин V+PI+, %	0,9 $\pm$ 0,5*	0,1 $\pm$ 0,03
Ig M, г/л	1,2 $\pm$ 0,1*	0,3 $\pm$ 0,01
IFN- $\alpha$ , пг/мл	9,1 $\pm$ 6,2*	15,9 $\pm$ 2,1
IL-12, пг/мл	0,7 $\pm$ 0,01*	1,1 $\pm$ 0,3
IFN- $\gamma$ , пг/мл	44,9 $\pm$ 9,5*	100,8 $\pm$ 27,4

Примечание. \* — статистически значимые различия между 1-й и контрольной группами ( $p<0,05$ ).

имущественно ответ Th-2. Анализ количества CD4+CD25+high обнаружил их повышение у пациентов основной группы по сравнению с контрольной (см. таблицу). Эти данные подтверждают мнение, что регуляторные Т-клетки могут модулировать течение инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, приводя к снижению интенсивности протективного антигенспецифического иммунного ответа. Выявлена обратная корреляция содержания регуляторных Т-клеток и лимфоцитов CD4+ ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), что свидетельствует о подавлении иммунного ответа на вирус простого герпеса у новорожденных регуляторными Т-клетками.

Апоптоз играет важную роль в механизмах регулируемой клеточной гибели, занимая ведущее место в поддержании гомеостаза, сохранении клеточного баланса. Изучение процессов поздней активации лимфоцитов и готовности к апоптозу выявило повышение числа натуральных киллеров с фенотипом CD16+CD95+. Нарушение процессов апоптоза у пациентов 1-й группы характеризуются повышением уровня ранних и поздних маркеров апоптоза Аннексин V+, Аннексин V+PI+ (см. таблицу). Наши результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии вируса простого герпеса на процессы апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Герпесвирусная инфекция может изменять секрецию целого ряда цитокинов. Анализ результатов исследования уровня IFN- $\alpha$  в сыворотке крови показал, что у детей с врожденной генерализованной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, его уровень был в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе (см. таблицу). Снижение содержания IFN- $\alpha$  может быть следствием установленного нами значительно более низкого уровня моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности патогенраспознающие рецепторы TLR-2, что согласуется с данными о нарушении контроля над герпесвирусной инфекцией и, возможно, связано с усилением патологического воспаления [17, 18].

Известно, что интерферон- $\gamma$  вырабатывается Т-лимфоцитами и NK-клетками и играет важную роль в развитии иммунного ответа Th1-типа, запускает экспрессию хемокинов эпителиальными клетками в очаге поражения, что приводит к привлечению Т- и NK-клеток [19]. У детей 1-й группы уровень IFN- $\gamma$  был в 2,2 раза ниже ( $p=0,01$ ), чем в контрольной группе (см. таблицу), что может приводить к снижению микробицидности и цитотоксичности макрофагов, снижению продукции цитокинов,

супероксидных радикалов, редукции противовирусного иммунного ответа. Снижение продукции IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  вносит заметный вклад в формирование иммунной дисфункции. Недостаточная продукция интерферона у новорожденных детей свидетельствует о неполноценности этого протективного механизма и служит причиной формирования и тяжелого течения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

Важнейшая роль в развитии системного воспаления принадлежит медиаторам воспаления. Интерлейкин-12 выполняет множество биологических функций и связывает врожденный и адаптивный иммунитет, индуцирует дифференцировку наивных Т-клеток CD4+, активирует NK-клетки, повышает секрецию IFN- $\gamma$ . В 1-й группе его содержание было достоверно ниже, чем в контрольной группе (см. таблицу). С учетом этого можно предположить, что редукция синтеза интерлейкина-12 приводит к нарушению формирования связи между механизмами неспецифической защиты и специфического иммунитета, позволяя возбудителям длительно персистировать в организме хозяина. Выявлена прямая корреляция между уровнем моноцитов, экспрессирующих TLR-2, и продукцией IL-12 ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ) и обратная с CD16+CD95+ ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ), а также с IFN- $\gamma$  ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ).

## Заключение

Развитие врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, у новорожденных детей сопряжено с недостаточностью продукции IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12, снижением количества моноцитов, экспрессирующих TLR-2, снижением относительного количества лимфоцитов CD8+, CD16+, активационных маркеров CD25+ на поверхности NK-клеток в сочетании с повышением уровня CD16+CD95+, Аннексина V+PI+, количества Treg, что свидетельствует об угнетении ранних этапов врожденного иммунного ответа, нарушении эффекторной функции иммунокомпетентных клеток, процессов апоптоза, и способствует формированию супрессорного режима иммунорегуляции при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. Благодаря лучшему пониманию динамического взаимодействия между вирусом и организмом ребенка расширяется возможность рациональной разработки безопасных и эффективных методов предотвращения или лечения врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.М. Врожденные и перинатальные инфекции. Неонатология: Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020: 566–597. [Degtyarev D.N., Zaplat-

nikov A.L., Ryumina I.M. Congenital and perinatal infections. Neonatology: National Guidelines. Ed. N.N. Volodin. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 566–597. (in Russ.)]

2. Иванова Р.А., Васильев В.В., Розокина Н.В., Гринева А.А., Ушакова Г.М. Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению. *Детские инфекции* 2021; 20(4): 47–52. [Ivanova R.A., Vasiliev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A., Ushakova G.M. Congenital herpetic infection: modern subapproaches to prevention, diagnosis, treatment. *Detskiye infektsii* 2021; 20(4): 47–52. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2021–20–4–47–52
3. Neuberger I., Garcia J., Meyers M.L., Feygin T., Bulas D.I., Mirsky D.M. Imaging of congenital central nervous system infections. *Pediatr Radiol* 2018; 48(4): 513–523. DOI: 10.1007/s00247–018–4092–1
4. Poole C.L., Kimberlin D.W. Antiviral Drugs in Newborn and Children. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64(6): 14031415. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.08.014
5. Исаков Д.В., Исаков В.А. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика): руководство для врачей. Под ред. В.А. Исакова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021; 539. [Isakov D.V., Isakov V.A. Herpes simplex and herpes zoster (clinical features, treatment and prevention): A Guidelines for Medical Doctors. Ed. V.A. Isakov. St. Petersburg: SpetsLit, 2021; 539. (in Russ.)]
6. James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(3): 391–400. DOI: 10.1016/j.idc.2015.05.001
7. Drumm C.M., Caufield M.C., DeKlotz C.M., Pasiaka H.B., Abubakar K.M. Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection Presenting as a Zosteriform Eruption in a Newborn. *AJP Rep* 2018; 8(1): e33–e36. DOI: 10.1055/s-0038–1635100
8. Voekt C.A., Rinderknecht T., Hirsch H.H., Blaich A., Hösli I.M. Ultrasound indications for maternal TORCH testing in pregnancy. *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14534. DOI: 10.4414/sm.w.2017.14534
9. Кравченко Л.В., Левкович М.А. Механизмы иммуносупрессии при частых ОРВИ у детей раннего возраста после неонатальной цитомегаловирусной инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2017; 2(9): 34–38. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immunosuppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii* 2017; 9(3): 34–38. (in Russ.)] DOI: 10.22328/2077–9828–2017–9–3–34–38
10. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферон- $\gamma$  и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63(6): 357–361. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V. The role of interferon  $\gamma$  gene polymorphism and interferon production in the pathogenesis of infection caused by the herpes virus type 6 in young children. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2018; 63(6): 357–361. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0869–2084–2018–63–6–357–361
11. Иванова О.Н. Особенности иммунитета у детей с герпетической инфекцией. Современные проблемы науки и образования 2018; 5. [Ivanova O.N. Features of immunity in children with herpetic infection. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2018; 5. (in Russ.)] <https://science-education.ru/article/view?id=27910> / Ссылка активна на 24.08.2022.
12. Левкович М.А., Кравченко Л.В., Левкович А.Ю., Пятикова М.В. Цитокиновый профиль новорожденных детей с генерализованной герпетической инфекцией. Российский иммунологический журнал 2019; 22(2–1): 368–370. [Levkovich M.A., Kravchenko L.V., Levkovich A.Yu., Pyatikova M.V. Cytokine profile of newborn children with generalized herpetic infection. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* 2019; 22(2–1): 368–370. (in Russ.)] DOI: 10.31857/S102872210006630–8
13. Чурюкина Э.В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе. *PMЖ* 2019; 27(3): 51–56. [Churyukina E.V. The role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage. *RMZH* 2019; 27(3): 51–56. (in Russ.)]
14. Senat M.V., Anselem O., Picone O., Renesme L., Sananes N., Vauloup-Fellous C. et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 224: 93–101. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011
15. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. [Clinical practice guidelines [draft] for the diagnosis, treatment and prevention of congenital herpes simplex virus infection. (in Russ.)]. <http://www.raspm.ru/files/herpes.pdf> / Ссылка активна на 14.02.2023.
16. Sen J., Liu X., Roller R. Herpes simplex virus US3 tegument protein inhibits Toll-like receptor 2 signaling at or before TRAF6 ubiquitination. *Virology* 2013; 439(2): 65–73. DOI: 10.1016/j.virol.2013.01.026
17. Giraldo D., Wilcox D.R., Longnecker R. The Innate Immune Response to Herpes Simplex Virus 1 Infection Is Dampened in the Newborn Brain and Can Be Modulated by Exogenous Interferon Beta To Improve Survival. *mBio* 2020; 11(3): e00921–20. DOI: 10.1128/mBio.00921–20
18. Samies N.L., James S.H. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res* 2020; 176: 104721. DOI: 10.31857/S102872210006630–8
19. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence* 2021; 12(1): 2670–2702. DOI: 10.1080/21505594.2021.1982373

Поступила: 16.01.23

Received on: 2023.01.16

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

# Возможности применения клинической шкалы оценки недоношенных новорожденных (КШОНН) на этапе предтранспортировки новорожденных

О.П. Ковтун<sup>1</sup>, Н.С. Давыдова<sup>1</sup>, Р.Ф. Мухаметшин<sup>1,2</sup>, А.А. Курганский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

## Usability of the Premature Newborn Clinical Assessment Scale (PNCAS) during pre-transport preparation of newborns

O.P. Kovtun<sup>1</sup>, N.S. Davydova<sup>1</sup>, R.F. Mukhametshin<sup>1,2</sup>, A.A. Kurganski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Regional Children's Hospital, Yekaterinburg, Russia;

<sup>3</sup>B.N. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

**Цель исследования.** Изучить исходы госпитального этапа у новорожденных в зависимости от результатов первичной оценки их состояния по шкале КШОНН (клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного).

**Материалы и методы.** Когортное исследование включало данные 604 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра к новорожденным детям, госпитализированным в медицинские организации региона и находившимся на дистанционном наблюдении в период с 1 августа 2017 г. по 31 декабря 2018 г. Медиана массы тела при рождении составила 2515 [1600; 3275] г, медиана гестационного возраста 36 [32; 38] нед. Выполнено разделение общей выборки на подгруппы в зависимости от оценки по исследуемой шкале с последующим сравнением характеристик пациентов и исходов госпитального этапа в подгруппах.

**Результаты.** В сравниваемых подгруппах наблюдались достоверные различия по массе тела и гестационному возрасту, по мере увеличения оценки по КШОНН определялись достоверный рост доли пациентов с массой тела менее 1000 г и снижение доли пациентов с массой тела 2500–3499 г. Наибольшая доля экстремально недоношенных новорожденных наблюдалась в подгруппе 6–8 и 9–14 баллов, 30,16 и 24,00% соответственно. По мере увеличения оценки по КШОНН происходило увеличение доли пациентов, нуждавшихся в высокочастотной искусственной вентиляции легких, инфузии дофамина и адреналина. При анализе исходов госпитального этапа лечения наблюдалось достоверное увеличение доли умерших пациентов в подгруппах по мере роста оценки по КШОНН с 0,76 [0,02; 4,18]% в подгруппе 0–2 балла до 42,86 [21,82; 65,98]% в подгруппе 9–14 баллов. Кроме того, отмечен рост доли пациентов, у которых сформировались тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, 0,00 [0,00; 2,78]% в подгруппе 0–2 балла и 19,05 [5,45; 41,91]% в подгруппе 9–14 баллов. Аналогичная закономерность наблюдалась в отношении частоты развития позднего неонатального сепсиса.

**Заключение.** Исследуемая угрозомерная шкала демонстрирует достоверное разделение пациентов по степени тяжести и исходам госпитального этапа лечения.

**Ключевые слова:** новорожденные, клиническая шкала оценки недоношенных новорожденных (КШОНН), предтранспортировка.

**Для цитирования:** Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф., Курганский А.А. Возможности применения клинической шкалы оценки недоношенных новорожденных (КШОНН) на этапе предтранспортировки новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 53–59. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-53-59

**Purpose.** To study the patient's characteristics and hospital outcomes in subgroups depending on the PNCAS scale score.

**Material and methods.** The cohort study included data from 604 trips of the transport team to newborns hospitalized in medical organizations of the Sverdlovsk region from August 1, 2017, to December 31, 2018. Median birth weight [IQR] 2515 [1600; 3275] grams, median gestational age [IQR] 36 [32; 38] weeks. The total sample was divided into subgroups depending on the assessment of the score, followed by a comparison of characteristics and outcomes in these subgroups.

**Results.** There are significant differences in the structure of birth weight and gestational age, as the PNCAS score increases, there is a significant increase in the proportion of patients weighing less than 1000 grams and a decrease in the proportion of patients weighing 2500–3499 grams. The largest proportion of extremely premature newborns was observed in 6–8 points and 9–14 points subgroups, 30.16% and 24.00%, respectively. Assessment of the intensive care showed an increase in the proportion of patients requiring HFOV, dopamine and epinephrine infusion while increasing PNCAS score. Analysis of the outcomes showed a significant increase of mortality while increasing PNCAS score, 0.76% [0.02; 4.18] in the 0–2 points subgroup and 42.86% [21.82; 65.98] in the 9–14 points subgroup. There is also an increase in the proportion of patients who have formed severe IVH, 0.00% [0.00; 2.78] in the 0–2 points subgroup and 19.05% [5.45; 41.91] in the 9–14 points subgroup. A similar pattern is observed in the frequency of late onset sepsis.

**Conclusion.** The PNCAS scale we studied demonstrates a reliable division of patients by severity and predicts the outcomes of the hospital stage of treatment.

**Key words:** newborns, Premature Newborn Clinical Assessment Scale (PNCAS), pre-transport preparation.

**For citation:** Kovtun O.P., Davydova N.S., Mukhametshin R.F., Kurganski A.A. Usability of the clinical scale of assessment of premature newborns during pre-transport preparation of newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(2): 53–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-53-59

Система пренатальной помощи маршрутизирует пациенток с преждевременными родами в медицинские организации, реализующие требуемый уровень помощи и обладающие достаточным опытом и качеством проведения оптимальной интенсивной терапии, позволяя тем самым добиваться эффективного снижения смертности в категории недоношенных новорожденных [1–3]. Постнатальная маршрутизация имеет своей целью перевод новорожденного в учреждение требуемого уровня медицинской помощи, что способствует улучшению исходов у пациентов в этой категории [4]. Новорожденные в тяжелом состоянии, нуждающиеся в более квалифицированном и технологичном уходе, но не эвакуированные из учреждений I и II уровня, могут иметь более высокий риск смерти [5]. По этой причине создание и развитие унифицированных методов оценки клинического состояния ребенка, позволяющих прогнозировать вероятность смерти или тяжелой болезни, остается актуальной задачей неонатальной транспортной службы [6]. Однако значительное разнообразие таких шкал и различные требования к их применению обуславливают отсутствие единого мнения относительно выбора конкретного инструмента [7]. Следовательно, дальнейшее изучение формализованных систем оценки тяжести и угрозы метрических шкал, применяемых при осуществлении неонатального трансфера, остается актуальной проблемой. В 2005 г. В.А. Буштырев и соавт. [8] разработали и предложили для применения шкалу интегральной оценки тяжести недоношенных новорожденных, которая включала описание степени недостаточности центральной нервной системы, дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, печени, мочевыделительной системы, а также температуру тела и состояние кожных покровов (клиническая шкала оценки недоношенных новорожденных, КШОНН). Оценка функции каждого органа

и системы организма осуществляли в баллах от 0 до 2. Полученная сумма баллов описывала тяжесть состояния: оценка 0–2 балла — состояние средней степени тяжести, от 3 до 5 баллов — тяжелое состояние, от 6 до 8 баллов — очень тяжелое состояние, от 9 до 14 баллов — крайне тяжелое состояние недоношенного новорожденного. Данная шкала применена для оценки тяжести состояния недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями [8]. Позже та же группа авторов предложила применять эту шкалу в качестве маркера тяжести на этапах межгоспитальной транспортировки [9, 10].

**Цель исследования:** изучить исходы госпитального этапа у новорожденных в зависимости от результатов первичной оценки их состояния по шкале КШОНН (клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного).

### Характеристика детей и методы исследования

В когортное исследование включены клинические характеристики и параметры интенсивной терапии пациентов (640 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра Областной детской клинической больницы Екатеринбург) в период с 1 августа 2017 г. по 31 декабря 2018 г. Полный объем данных или исходы были недоступны для 36 случаев. Итоговую выборку составляют 604 случая выезда транспортной бригады к 564 новорожденным детям, госпитализированным в медицинские организации Свердловской области и находящимся на дистанционном наблюдении реанимационно-консультативного центра областной детской клинической больницы в связи с тяжестью состояния. Критерии обращения, критерии принятия тактического решения, критерии транспортабельности и критерии медицинской сортировки регламентированы соответствующим региональным приказом (Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №1687п от 04.10.2017) и внутренними нормативными актами областной детской клинической больницы. Решение о возможности транспортировки принимает реаниматолог транспортной бригады, руководствуясь упомянутыми критериями. Источником данных о состоянии пациентов, параметрах и объеме интенсивной терапии, исходах госпитального этапа лечения была первичная медицинская документация. Исследованы данные анамнеза, оценка по угрозы метрической шкале КШОНН с разделением по подгруппам в соответствии с результатом оценки (1-я подгруппа — оценка 0–2 балла, 2-я подгруппа — 3–5 баллов, 3-я подгруппа 6–8 баллов, 4-я подгруппа — 9 баллов и более). Проведен анализ и сравнение объема интенсивной терапии, исходов госпитального этапа (смерть, смерть до 7 сут жизни, поздний неонатальный сепсис, бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковое кровоизлияние 1–2-й степени, внутрижелудочковое кровоизлияние

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Ковтун Ольга Петровна — д.м.н., проф., акад. РАН, ректор Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 000–0002–5250–7351

Давыдова Надежда Степановна — д.м.н., проф. кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7842–6296

Мухаметшин Рустам Фаридович — к.м.н., врач–анестезиолог–реаниматолог, зав. отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей №2 Областной детской клинической больницы, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–4030–5338

e-mail: rustamFM@yandex.ru

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Курганский Андрей Андреевич — ст. преподаватель департамента радиоэлектроники и связи Институт радиоэлектроники и информационных технологий Уральского федерального университета, ORCID: 0000–0002–8891–4776

620002 Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

3–4-й степени, окклюзионная гидроцефалия, синдром утечки воздуха) в подгруппах.

**Статистические инструменты.** Описательная статистика: медиана и межквартильный интервал, доля, 95% ДИ доли, ошибка доли, при анализе бинарных данных трех и более независимых групп использован критерий  $\chi^2$ , при анализе количественных данных трех и более независимых выборок применен критерий Краскела–Уоллиса. Применены расчет относительного риска при сравнении вероятности возникновения исходов между подгруппами, программные средства BioStas Pro 7.0.1.0. и MATLAB R2017a.

## Результаты

Медиана массы при рождении составила 2515 [1600; 3275] г, медиана гестационного возраста — 36 [32; 38] нед. При анализе параметров анамнеза выявлено достоверное отличие 1-й подгруппы от 2-й и 3-й по массе при рождении и гестационному возрасту. Детализация распределения по массе и гестационному возрасту приведена в табл. 1. Пациенты 1-й подгруппы достоверно отличались от остальных подгрупп по оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, имелись достоверные различия результатов оценки по шкале Апгар и между 2-й и 3-й подгруппами. Наименьшие результаты на 1-й и 5-й минутах отмечались в 4-й подгруппе (см. табл. 1).

Данные представлены в виде *Me* [IQR], где *Me* — медиана, IQR — интерквартильный размах.

По мере увеличения оценки по КШОНН наблюдается достоверный рост доли пациентов с массой менее 1000 г и снижение доли пациентов с массой 2500–3499 г. Доля детей с массой 3500 г и более между группами достоверно не различалась (табл. 2). Аналогичная закономерность наблюдается при анализе структуры гестационного возраста. Следует отметить, что более 50% в 1-й и 4-й подгруппах составили дети в доношенном сроке гестации. Наибольшая доля экстремально недоношенных новорожденных наблюдалась в 3-й и 4-й подгруппах — 30,16 и 24,00% соответственно. Максимальная доля детей в сроке гестации 33–36 нед наблюдалась в 1-й подгруппе (44,03 [35,47; 52,86]%), 29–32 нед — во 2-й подгруппе (18,73 [14,76; 23,24]%).

При анализе подгрупп по уровню медицинской организации обращения выявлены достоверные различия лишь по доле обращений из учреждений III уровня, минимальная доля (6,92 [4,48; 10,12]%) во 2-й подгруппе и максимальная доля (28,00 [12,07; 49,39]%) — в 4-й подгруппе. Наблюдается достоверное различие между группами по принятому бригадой тактическому решению. В 1-й подгруппе 90,30 [83,98; 94,73] признаны транспортабельными, по мере увеличения суммы баллов по КШОНН доля транспортабельных снижается до 44,00 [24,40; 65,07] в 4-й подгруппе. Доля нетранспортабельных в 4-й подгруппе, таким образом, составляет 56,00 [34,93; 75,60]%. Вместе с тем из пациентов, признанных транспортабельными, эвакуация после первого осмотра реаниматологом транспортной бри-

Таблица 1. Характеристика пациентов при рождении

Table 1. Characteristics of patients at birth

Показатель	Подгруппа				<i>p</i>
	1-я (n=134)	2-я (n=347)	3-я (n=98)	4-я (n=25)	
Масса при рождении, г	2775 [2170; 3300]	2250 [1500; 3200]	2665 [1048; 3300]	2990 [1115; 3435]	1–2 и 1–3 <0,001
Гестационный возраст, нед	37 [35; 38]	35 [31; 38]	36 [28; 38]	37 [28,5; 38]	1–2 и 1–3 <0,001
Оценка по шкале Апгар 1, баллы	7 [6; 7]	5 [4; 6]	4 [3; 6]	4 [2,5; 7]	1–2, 1–3, 1–4, 2–3 <0,001
Оценка по шкале Апгар 5, баллы	8 [7; 8]	7 [6; 8]	6 [5; 7]	5 [4; 7,5]	1–2, 1–3, 1–4, 2–3 <0,001

Таблица 2. Распределение пациентов в подгруппах по массе тела при рождении

Table 2. Birth weight structure in subgroups

Масса при рождении, г	Подгруппа				<i>p</i>
	1-я (n=134)	2-я (n=347)	3-я (n=98)	4-я (n=25)	
Менее 750	0,00 (0,00–2,72)	4,03 (2,22–6,68)	11,22 (5,74–19,20)	4,00 (0,10–20,35)	<0,001
750–999	0,00 (0,00–2,72)	5,19 (3,10–8,07)	10,20 (5,00–17,97)	16,00 (4,54–36,08)	<0,001
1000–1499	3,73 (1,22–8,49)	16,14 (12,43–20,44)	15,31 (8,83–23,99)	8,00 (0,98–26,03)	0,02
1500–2499	29,10 (21,58–37,57)	29,39 (24,65–34,50)	12,24 (6,49–20,41)	8,00 (0,98–26,03)	<0,001
2500–3499	51,49 (42,70–60,21)	28,53 (23,84–33,60)	31,63 (22,61–41,80)	32,00 (14,95–53,50)	<0,001
≥3500	15,67 (9,97–22,95)	16,71 (12,94–21,07)	19,39 (12,10–28,61)	32,00 (14,95–53,50)	0,201

Примечание. Данные представлены в виде % (95% ДИ).

гады выполнена в 1-й подгруппе в 95,87 [90,62; 98,64]%, в 4-й подгруппе — в 81,82 [48,22; 97,72]%. При анализе объема интенсивной терапии наблюдается увеличение доли пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, высокочастотной вентиляции легких, инфузии дофамина и адреналина по мере роста оценки по КШОНН. Так, в 4-й подгруппе 96% пациентов нуждались в искусственной вентиляции легких в том или ином режиме, 48,00 [27,80; 68,69] — во введении добутамина, 32,00 [14,95; 53,50] — в инфузии адреналина (табл. 3).

При анализе исходов госпитального этапа лечения наблюдается достоверное увеличение доли умерших пациентов в подгруппах по мере роста оценки по КШОНН с 0,76 [0,02; 4,18] в 1-й подгруппе до 42,86 [21,82; 65,98] в 4-й подгруппе. Кроме того, наблюдается увеличение доли пациентов, у которых сформировались тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, с 0,00 [0,00; 2,78] в 1-й подгруппе до 19,05 [5,45; 41,91] в 4-й подгруппе. Аналогичная закономерность наблюдается по частоте развития позднего неонатального сепсиса. При этом частота развития хронических заболеваний легких оказалась максимальной в 3-й подгруппе и составила 22,08 [13,42; 32,98] (табл. 4).

Максимальная длительность интенсивной терапии, госпитализации и продолжительность искусственной вентиляции легких наблюдались в 3-й подгруппе (табл. 5). Высокая летальность в 4-й подгруппе определила кажущееся уменьшение длительности интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких и госпитализации в целом. При анализе исходов среди выживших пациентов наблюдаемые закономерности сохраняются.

Сравнительный анализ относительного риска смерти между 4-й и 1-й подгруппами свидетельствует об его достоверном увеличении до 56,14 [7,49; 420,68] (табл. 6). При анализе относительного риска смерти в течение 7 сут наблюдаются аналогичные закономерности с максимальным значением относительного риска 90,00 [5,33; 1520,38] при сравнении 4-й и 1-й подгрупп.

### Обсуждение

Прогнозирование исходов у новорожденных, нуждающихся в осуществлении межгоспитальной транспортировки, остается актуальной задачей неотложной неонатологии [11]. При этом клинические данные, доступные при осмотре пациента и оценке объема интенсивной терапии, могут быть достаточными

Таблица 3. Объем интенсивной терапии на момент осмотра реаниматологом транспортной бригады

Table 3. Intensive care during transport team evaluation

Интенсивная терапия	Подгруппа				p
	1-я (n=134)	2-я (n=347)	3-я (n=98)	4-я (n=25)	
ИВЛ	0,00 (0,00–2,72)	58,50 (53,12–63,74)	85,71 (77,19–91,96)	80,00 (59,30–93,17)	<0,001
ВЧИВЛ	0,00 (0,00–2,72)	0,58 (0,07–2,07)	7,14 (2,92–14,16)	16,00 (4,54–36,08)	<0,001
Дофамин	0,00 (0,00–2,72)	3,75 (2,01–6,32)	30,93 (21,93–41,12)	48,00 (27,80–68,69)	<0,001
Адреналин	0,00 (0,00–2,72)	0,00 (0,00–1,06)	7,22 (2,95–14,30)	32,00 (14,95–53,50)	<0,001
Добутамин	0,00 (0,00–2,72)	0,29 (0,01–1,60)	2,06 (0,25–7,25)	0,00 (0,00–13,72)	0,129

Примечание. Данные представлены в виде % (95% доверительный интервал — ДИ). ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ВЧИВЛ — высокочастотная искусственная вентиляция легких.

Таблица 4. Исходы госпитального этапа лечения

Table 4. Main hospital outcomes

Исход	Подгруппа				p
	1-я (n=134)	2-я (n=335)	3-я (n=77)	4-я (n=21)	
Летальный исход	0,76 (0,02–4,18)	5,07 (2,98–8,00)	14,29 (7,3–24,13)	42,86 (21,82–65,98)	<0,001
Летальный исход до 7 сут	0,00 (0,00–2,78)	2,99 (1,44–5,42)	6,49 (2,14–14,51)	33,33 (14,59–56,97)	<0,001
ПНС	0,00 (0,00–2,78)	5,07 (2,98–8,00)	11,69 (5,49–21,03)	19,05 (5,45–41,91)	<0,001
БЛД	1,53 (0,19–5,41)	13,13 (9,71–17,23)	22,08 (13,42–32,98)	9,52 (1,17–30,38)	<0,001
ВЖК 1–2	0,76 (0,02–4,18)	5,37 (3,22–8,36)	5,19 (1,43–12,77)	0,00 (0,00–16,11)	0,103
ВЖК 3–4	0,00 (0,00–2,78)	5,67 (3,45–8,72)	14,29 (7,35–24,13)	19,05 (5,45–41,91)	<0,0001
ОГ	0,00 (0,00–2,78)	1,19 (0,33–3,03)	7,79 (2,91–16,19)	0,00 (0,00–16,11)	<0,001
СУВ	0,00 (0,00–2,78)	2,39 (1,04–4,65)	5,19 (1,43–12,77)	4,76 (0,12–23,82)	0,075

Примечание. Данные представлены в виде % (95% доверительный интервал — ДИ). ПНС — поздний неонатальный сепсис; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние; ОГ — окклюзионная гидроцефалия; СУВ — синдром утечки воздуха.



для такого прогнозирования [12]. Большое число угрозомерических инструментов для неонатальной практики было валидизировано [13]. Исследуемая нами шкала КШОНН демонстрирует сопоставимую с прочими угрозомерическими инструментами возможность разделения выборки по наблюдаемой летальности с ее ростом по мере увеличения оценки. Наблюдаемое нами повышение риска смерти в 3-й и 4-й подгруппах (14,29 [7,3; 24,13] и 42,86 [21,82; 65,98]% соответственно) может быть связано с достоверно большей долей недоношенных в этих подгруппах. Недоношенность остается одной из значимых причин ранней неонатальной смерти [14]. Анализ достоверных различий оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах между 1-й и 4-й подгруппами, а также между 1-й, 2-й и 3-й подгруппами подтверждает высокую ценность этого параметра для оценки тяжести новорожденного и определения прогноза. В литературе описана взаимосвязь между гестационным возрастом и оценкой по Апгар, средняя оценка по шкале Апгар на 5-й минуте снижается по мере уменьшения срока гестации [15]. Вместе с тем низкая оценка по Апгар (5 и менее на 10-й минуте) также ассоциирована с дополнительным риском неонатальной смерти независимо от степени недоношенности и незрелости [16].

По мере увеличения балльных оценок по исследуемой шкале наблюдается рост потребности в высокочастотной искусственной вентиляции легких, адреналине и дофамине. Высокочастотная искусственная вентиляция легких применяется у новорожденных с наиболее тяжелой дыхательной недостаточностью,

когда другие способы респираторной поддержки неэффективны [17]. Современные представления об оценке и управлении гемодинамикой у новорожденных остаются ограниченными, особенно у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде [18]. Гемодинамические нарушения, приводящие к гипоперфузии, чреваты достоверным увеличением риска повреждения головного мозга у новорожденных, а также ухудшением неврологических исходов [19]. В связи с этим медикаментозная коррекция гемодинамических нарушений предполагает улучшение ближайших и отдаленных результатов [20]. В работе К.К.У. Leung и соавт. [21] приводится потребность в инотропных средствах в процессе транспортировки в 14,5% случаев. Авторы отмечают, что после коррекции на прочие переменные применение во время транспортировки катехоламинов способствует развитию осложнений в дороге или в течение часа после поступления в стационар с относительным риском 2,51 (1,11–5,67). Таким образом, наблюдаемый нами рост потребности в гемодинамической и респираторной поддержке по мере усугубления тяжести состояния закономерен, на что указывает рост оценки по КШОНН.

Эскалация тяжести состояния пациента, отражаемая ростом оценки по КШОНН, закономерно обуславливает не только достоверный рост смертности, но и увеличение частоты тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, позднего неонатального сепсиса как в общей выборке, так и среди выживших. Известно, что, наряду с прочими многочисленными факторами, недоношенность служит основной

Таблица 5. Длительность респираторной поддержки, интенсивной терапии и госпитального этапа лечения

Table 5. Duration of respiratory support, intensive care and hospital treatment

Количественный исход	Подгруппа				p
	1-я (n=134)	2-я (n=335)	3-я (n=77)	4-я (n=21)	
Длительность интенсивной терапии, сут	3 [2; 6]	6 [3; 10]	9 [6; 15]	6 [1,5; 10,5]	1–2, 1–3, 2–3<0,001
Длительность ИВЛ, сут	2 [1; 3]	2 [1; 5]	5 [2; 8]	3 [1,5; 5]	1–3, 2–3<0,001
Длительность СРАР, сут	1 [0; 1]	2 [1; 3]	2 [1; 6]	4 [1,5; 3]	0,05
Длительность пребывания в стационаре, сут	13 [8; 22]	20 [13; 33]	26 [17; 35]	17 [2; 24]	1–2, 1–3, 3–4<0,001

Примечание. Данные представлены в виде Ме [IQR], где Ме — медиана, IQR — интерквартильный размах.

Таблица 6. Относительный риск смерти в зависимости от подгруппы

Table 6. Relative risk of death depending on the subgroup

Сравниваемые подгруппы	ОР (95%ДИ)	Разность	p
4-я и 3-я	3,00 (1,44–6,27)	0,29	0,020
4-я и 2-я	8,45 (4,29–16,62)	0,38	0,001
4-я и 1-я	56,14 (7,49–420,68)	0,42	0,001
3-я и 2-я	2,82 (1,37–5,77)	0,09	0,016
3-я и 1-я	18,71 (2,46–142,16)	0,14	0,001
2-я и 1-я	6,65 (0,89–49,45)	0,04	0,114

Примечание. Данные представлены в виде % (95% доверительный интервал — ДИ). ОР — относительный риск.

предпосылкой для формирования внутрижелудочковых кровоизлияний и позднего сепсиса [22, 23]. Внутрижелудочковые кровоизлияния, кроме того, достоверно ассоциированы с нарушением перфузии головного мозга, требующей терапии, что и наблюдается в нашей выборке по мере усугубления тяжести состояния пациента и роста потребности в гемодинамической терапии [19]. При этом частота развития бронхолегочной дисплазии в 3-й подгруппе больше, чем в 4-й, так как в 4-й подгруппе высока летальность и отдельные пациенты не достигают критерия 36 нед/28 сут постконцептуального возраста [24]. Кроме того, в 4-й подгруппе наблюдается более высокая частота тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, однако формирование окклюзионной гидроцефалии отмечается в этой подгруппе реже. Это связано с тем, что для формирования окклюзии при внутрижелудочковых кровоизлияниях требуется время. Длительность пребывания в стационаре

у пациентов 4-й подгруппы достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й подгруппах, в связи с высокой летальностью среди пациентов 4-й подгруппы. Этим же фактом обусловлена достоверно меньшая продолжительность пребывания в стационаре в 4-й подгруппе в общей выборке (26 [17; 35] сут в 3-й и 17 [2; 24] сут в 4-й подгруппах;  $p < 0,001$ ).

### Заключение

Таким образом, исследуемая нами угрозомерическая шкала демонстрирует достоверное разделение пациентов по степени тяжести и позволяет прогнозировать исходы госпитального этапа лечения. Поскольку ухудшение исходов происходит по мере снижения массы тела и гестационного возраста, оценка по КШОНН в значительной мере отражает тяжесть состояния пациента, связанную с глубокой недоношенностью, и не изолирована от влияния этого фактора.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Walther F., Kuester D., Bieber A., Malzahn J., Rüdiger M., Schmitt J. Are birth outcomes in low risk birth cohorts related to hospital birth volumes? A systematic review. *BMC Pregn Childbirth* 2021; 21(1): 531–547. DOI: 10.1186/s12884-021-03988-y
- Helenius K., Longford N., Lehtonen L., Modi N., Gale C.; Neonatal Data Analysis Unit and the United Kingdom Neonatal Collaborative. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ* 2019; 367: 15678–15689. DOI: 10.1136/bmj.15678
- Hentschel R., Guenther K., Vach W., Bruder I. Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(4): F390–F395. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314956
- Hossain S., Shah P.S., Ye X.Y., Darlow B.A., Lee S.K., Lui K.; Canadian Neonatal Network; Australian and New Zealand Neonatal Network. Outborns or Inborns: Where Are the Differences? A Comparison Study of Very Preterm Neonatal Intensive Care Unit Infants Cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology* 2016; 109(1): 76–84. DOI: 10.1159/000441272
- Marlow N., Bennett C., Draper E.S., Hennessy E.M., Morgan A.S., Costeloe K.L. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F181–188. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305555
- Gould J.B., Danielsen B.H., Bollman L., Hackel A., Murphy B. Estimating the quality of neonatal transport in California. *J Perinatol* 2013; 33(12): 964–970. DOI: 10.1038/jp.2013.57
- Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. Санкт-Петербург: Сотис, 2007; 140 с. [Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. Evaluation and prognostic scales in critical care medicine. Sankt-Peterburg: Sotis, 2007; 140 p. (in Russ.)]
- Буштырев В.А., Лаура Н.Б., Захарова И.И. Балльная оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 51(3): 11–15. [Bushtyrev V.A., Laura N.B., Zakharova I.I. Score assessment of the health status of premature newborns with perinatal infections. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2006; 51(3): 11–15. (in Russ.)]
- Буштырев В.А., Будник В.А., Кузнецова Н.Б. Критерии транспортабельности недоношенных новорожденных. *Акушерство и гинекология* 2015; 7: 74–77. [Bushtyrev V.A., Budnik V.A., Kuznetsova N.B. Criteria for the transportability of premature newborns. *Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 7: 74–77. (in Russ.)]
- Буштырев В.А., Землянская Н.В., Петренко Ю.В. Транспортировка нуждается в правилах. *Педиатрия и неонатология* 2017; 1(36): 71–75. [Bushtyrev V.A., Zemlyanskaya N.V., Petrenko Yu.V. Transportation needs rules. *Pediatriya i neonatologiya* 2017; 1(36): 71–75. (in Russ.)]
- Aluvaala J., Collins G.S., Maina M., Berkley J.A., English M. A systematic review of neonatal treatment intensity scores and their potential application in low-resource setting hospitals for predicting mortality, morbidity and estimating resource use. *Syst Rev* 2017; 6(1): 248–260. DOI: 10.1186/s13643-017-0649-6
- Aluvaala J., Collins G., Maina B., Mutinda C., Waiyego M., Berkley J.A. et al. Prediction modelling of inpatient neonatal mortality in high-mortality settings. *Arch Dis Child* 2020; 106(5): 449–454. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319217
- Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(10): 1373–1380. DOI: 10.1080/14767058.2017.1315665. PMID: 28372507
- Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(3): 153–160. DOI: 10.1016/j.siny.2017.02.006
- Zaigham M., Källén K., Olofsson P. Gestational age-related reference values for Apgar score and umbilical cord arterial and venous pH in preterm and term newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98(12): 1618–1623. DOI: 10.1111/aogs.13689
- Cnattningius S., Johansson S., Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 49–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1915075
- van Kaam A.H., Rimensberger P.C., Borensztajn D., De Jaegere A.P.; Neovent Study Group. Ventilation practic-

- es in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. *J Pediatr* 2010; 157(5): 767 — 771.e1–3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.05.043
18. Schwarz C.E., Dempsey E.M. Management of Neonatal Hypotension and Shock. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020; 25(5): 101–121. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101121
19. Durrmeyer X., Marchand-Martin L., Porcher R., Gascoin G., Roze J.C., Storme L. et al. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102(6): 490–496. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312104
20. Lee J.K., Poretti A., Perin J., Huisman T., Parkinson C., Chavez-Valdez R. et al. Optimizing cerebral autoregulation may decrease neonatal regional hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci* 2017; 39(1–4) :248–256. DOI: 10.1159/000452833
21. Leung K.K.Y., Lee S.L., Wong M.S.R., Wong W.H., Yung T.C. Clinical outcomes of critically ill infants requiring interhospital transport to a paediatric tertiary centre in Hong Kong. *Pediatr Respirol Crit Care Med* 2019; 3: 28–35. DOI: 10.4103/prcm.prcm\_6\_19
22. Wu T., Wang Y., Xiong T., Huang S., Tian T., Tang J. et al. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep* 2020; 10(1): 13609–13907. DOI: 10.1038/s41598-020-70603-z
23. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care* 2021; 21(1): 49–60. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769
24. Cuevas Guaman M., Dahm P.H., Welty S.E. The challenge of accurately describing the epidemiology of bronchopulmonary dysplasia (BPD) based on the various current definitions of BPD. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(11): 3527–3532. DOI: 10.1002/ppul.25434

Поступила: 15.11.22

Received on: 2022.11.15

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения)

А.В. Камаев<sup>1</sup>, Ю.Л. Мизерницкий<sup>2</sup>, Н.Л. Шапорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Natural history of phenotype markers in patients with bronchial asthma (a decade's observation)

A.V. Kamaev<sup>1</sup>, Yu.L. Mizernitsky<sup>2</sup>, N.L. Shapорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

Изменчивость отдельных фенотипических маркеров бронхиальной астмы в ходе взросления педиатрических пациентов изучена недостаточно.

**Материалы и методы.** Всего в исследование включили 131 пациента с нетяжелой бронхиальной астмой; по возрасту на момент включения выделили подгруппы «Дети» (62 пациента в возрасте 6–11 лет) и «Подростки» (69 пациентов в возрасте 12–17 лет). Каждые 6 мес пациенты заполняли вопросники контроля астмы; им выполняли спирометрию с тестом с сальбутамолом, клинический анализ крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов, измеряли рост и массу тела. Учитывали число обострений, госпитализаций, зарегистрированную степень тяжести бронхиальной астмы и объем базисной терапии. Собранные данные архивировали; ведение пациентов осуществляли, исходя из алгоритмов клинической практики.

**Результаты.** Не менее 10 лет наблюдения завершили 93 (71%) включенных пациента. Индекс массы тела выше 90-го перцентиля по возрасту чаще встречался у подростков и молодых взрослых, отмечались пациенты с нормализацией массы тела в ходе наблюдения. Для пациентов в возрасте старше 16 лет получена умеренная обратная корреляция индекса массы тела и результата теста по контролю над астмой ( $r=-0,64$ ). Медиана длительности сохранения эозинофилов более 300 кл/мкл была выше у более старших пациентов: 11,7 [9,6; 15,3] мес для группы «Подростки» и 9,3 [4,8; 11,1] мес для группы «Дети», различия статистически значимы ( $p=0,043$ ). При большинстве измерений функциональных показателей результаты оказывались в пределах возрастной нормы. Медианы длительности сохранения «функциональной обструкции» не различались статистически значимо для возрастных групп 7,3 [6,2; 8,8] и 8,4 [6,5; 10,4] мес («Дети» и «Подростки» соответственно) и были непродолжительными. **Заключение.** Фенотипические маркеры риска будущих обострений бронхиальной астмы у педиатрических пациентов и молодых взрослых изменчивы. Можно рекомендовать их повторную оценку каждые 12–18 мес для решения вопроса о необходимости коррекции базисной терапии бронхиальной астмы. Одновременное обнаружение нескольких фенотипических маркеров встречалось часто и у многих пациентов не сопровождалось более тяжелым течением бронхиальной астмы. Повышение риска развития обострений характерно при длительном сохранении повышенного индекса массы тела или высокой эозинофилии.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, возрастная эволюция, индекс массы тела, эозинофилия.

**Для цитирования:** Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Шапорова Н.Л. Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения). Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 60–68. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-60-68

Volatility of certain bronchial asthma (BA) phenotype markers is not enough investigated during maturation of pediatric patients.

**Material and methods.** One hundred thirty-one patients with non-severe BA were included; by the age on inclusion date subgroups of “Children” (62 patients aged 6 to 11 years) and “Adolescents” (69 patients aged 12–17 years) were allocated. Every 6 months patients were examined, fulfilled asthma control questionnaires, performed spirometry with salbutamol test, provided hematology results with absolute eosinophil count and height and weight data. Exacerbation and hospitalization numbers, BA severity and controller treatment step were considered. Acquired data were archived; patients’ management was driven by real clinical practice algorithms.

**Results.** Ninety-three patients included (71%) completed at least decade observation. Adolescents and young adults had body mass index higher than 90<sup>th</sup> percentile by age more often than younger children; some patients had normalized their body mass during observation. BMI and ACT results had moderate reverse correlation ( $r=-0.64$ ). Eosinophil counts more than 300 cells per microliter conserved longer in older patients: duration median and [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] for “Adolescents” were 11.7 [9.6; 15.3] months and 9.3 [4.8; 11.1] months for “Children” subgroup, difference was significant ( $p=0.043$ ). Most lung functional parameters were in age normal range. Rare cases of functional obstruction were not stable and did not differ in duration between “Children” 7.3 [6.2; 8.8] months and “Adolescents” 8.4 [6.5; 10.4] months.

**Conclusion.** Phenotype markers of future BA exacerbation risk are quite volatile in pediatric patients and young adults. We recommend repeated evaluation of such markers every 12–18 month of observation to decide on asthma controller change. Simultaneous detection of several markers was quite often but did not lead to more severe asthma course in most patients. Longer duration of elevated BMI or peripheral blood eosinophils were typical for patients with more often BA exacerbations.

**Key words:** children, bronchial asthma, natural history, body mass index, eosinophils.

**For citation:** Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Shapорова N.L. Natural history of phenotype markers in patients with bronchial asthma (decade observation). Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(2): 60–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-60-68

Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы предполагают хроническое неизлечимое течение этого заболевания, хотя и с возможностью формирования стойкой клинико-функциональной ремиссии разной продолжительности [1, 2]. Постулируемую цель базисной терапии бронхиальной астмы составляет достижение текущего контроля над клиническими проявлениями заболевания, вероятно, коррелирующего с контролем над воспалением в бронхиальной стенке [1–3]. В педиатрической практике длительное бесприступное течение заболевания за счет увеличения функционального резерва легких и барьерной функции эпителия бронхиальной стенки, у отдельных пациентов может приводить к снижению риска развития обострений даже на фоне уменьшения лекарственной нагрузки, т.е. к достижению стойкой клинико-функциональной ремиссии [4]. Индивидуальные клинико-анамнестические маркеры, определяющие такой прогноз и возрастные периоды, когда можно ожидать благоприятного изменения течения бронхиальной астмы, остаются предметом научной дискуссии [5]. При этом наблюдения отсутствия клинических проявлений и нормализации показателей функции легких у подростков и молодых взрослых, в детстве страдавших клинически очерченной бронхиальной астмой, широко представлены в медицинской литературе [6, 7]. В то же время для отдельных пациентов подростковый возраст расценивается как период увеличения вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы и даже как потенциальный фактор риска летального исхода, вызванного этим заболеванием [1, 8, 9].

Подходы к фенотипической классификации бронхиальной астмы активно обсуждаются в мировой медицинской литературе последние десятилетия [10–12]. В то же время для отечественной пульмонологии выделение клинико-патогенетических вариантов заболевания не ново (классификация бронхиальной астмы П.К. Булатова, А.Д. Адо, Г.Б. Федосеева, 1984), в том числе в педиатрической практике (классификация И.М. Воронцова, А.Д. Зисельсона, 1989)

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Камаев Андрей Вячеславович — к.м.н., доц. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000–0001–9654–3429  
e-mail: andykkam@mail.ru

Шапорова Наталья Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000–0002–6457–5044

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

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтишева, заслуженный работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000–0002–0669–2453

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

[13, 14]. Классифицирующими отличиями выступают наличие/отсутствие чувствительности к аллергенам, наиболее частые триггеры обострений, сопутствующие заболевания, иммунологические маркеры (эозинофилия и другие признаки Т2-воспаления).

При этом вопросы сочетания характеристик отдельных фенотипов у конкретного пациента и устойчивости во временном отношении фенотипических характеристик бронхиальной астмы остаются недостаточно изученными. В частности, многие источники указывают на нередкое сочетание нескольких фенотипических характеристик у одного пациента, т.е. преобладание в клинической практике «смешанного» фенотипа бронхиальной астмы [15, 16]. Значительная часть исследований, представленных в настоящее время в медицинской литературе, были поперечно-срезовыми и не оценивали динамику выявленных изменений у конкретных пациентов в возрастном аспекте. Возрастная эволюция фенотипических характеристик бронхиальной астмы, выявленных у конкретного пациента в отдельные возрастные периоды, наиболее распространенные комбинации отдельных проявлений патогенеза описаны разрозненно и публикации по этой тематике встречаются крайне редко [9]. При этом опубликованные материалы подчеркивают важность однородности возрастного интервала выборки пациентов с бронхиальной астмой, для которого приводится фенотипическая характеристика: есть работы по дошкольникам, подросткам и детям школьного возраста [9, 17, 18]. Приводимые в этих статьях фенотипические характеристики заметно разнятся в трех возрастных группах. Это вызывает вопросы стабильности выделяемых фенотипов и сроков их пересмотра; также остается открытым вопрос влияния фенотипических характеристик бронхиальной астмы на объем и выбор средств базисной терапии.

В формирование индивидуальной клинической картины бронхиальной астмы у конкретного пациента вносят весомый вклад такие доступные к обычной оценке фенотипические маркеры, как уровень эозинофилов периферической крови, индекс массы тела, характер основных триггеров обострений (контакт с аллергенами или респираторные инфекции). Наряду с валидизированными вопросниками (например, АСТ-тестом по контролю над астмой/сАСТ-тестом по контролю астмы у детей), опорными показателями контроля бронхиальной астмы могут служить необходимая доза ингаляционных глюкокортикостероидов в базисной терапии бронхиальной астмы и значение функционального показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) до и после теста с бронхолитиком. Публикации по сравнительной характеристике этих маркеров у пациентов с бронхиальной астмой разных возрастных групп, особенно по динамической оценке

комплекса показателей в одной группе на протяжении продолжительного временного интервала, в доступной медицинской литературе представлены скудно [19].

Взаимное влияние этих характеристик друг на друга и на контроль бронхиальной астмы, динамика отдельных показателей в ходе взросления пациентов представляют большой научный и практический интерес.

**Цель исследования:** регулярная повторная оценка фиксированного, заранее оговоренного комплекса анамнестических, функциональных и лабораторных данных у пациентов с установленной бронхиальной астмой в ходе динамического наблюдения на протяжении 10 лет.

### Характеристика детей и методы исследования

Представлены результаты открытого проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования клинической практики в параллельных группах продолжительностью для одного пациента не менее 10 лет. Когорта пациентов сформирована на базе городского аллергологического кабинета СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44» Санкт-Петербурга. В период с августа 2010 г. по март 2011 г. наблюдался 131 пациент в возрасте от 6 до 18 лет, в том числе 62 ребенка в возрасте 6–11 лет и 69 подростков в возрасте 12–17 лет.

Критериями включения были возраст от 6 лет до 17 лет 11 мес 29 дней на момент включения; диагноз бронхиальной астмы, установленный не менее чем за 6 мес до визита включения; неконтролируемое течение бронхиальной астмы на момент включения; подписанное информированное согласие на хранение и обработку медицинской информации пациента, а также желание следовать протоколу наблюдения. Критериями отказа от включения были тяжелое и/или инвалидизирующее течение бронхиальной астмы; госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии с приступом бронхиальной астмы в анамнезе; рост или масса тел ребенка <25-го перцентиля от возрастных нормативов. Пациентов приглашали на плановые визиты каждые 6 мес ( $\pm 3$  нед), в ходе которых оценивали антропометрические данные (рост, масса тела), абсолютное содержание эозинофилов в клиническом анализе крови, заполняли вопросник теста по контролю астмы (сАСТ/АСТ, в зависимости от возраста), выполняли спирометрию с тестом с сальбутамолом, оценивали объем базисной терапии бронхиальной астмы за предшествующие 6 мес, наличие обострений бронхиальной астмы. Каждый пациент совершил не менее 20 визитов; в настоящей публикации мы приводим данные за 10 лет динамического наблюдения пациентов от дошкольного или младшего школьного возраста до подросткового (исходя из возраста включения, далее по тек-

сту группа маркируется как «Дети») и от подросткового до возраста молодых взрослых (далее по тексту «Подростки»).

Фенотипические маркеры для оценки в настоящей работе выбирались по принципу доступности в практическом здравоохранении и накопленным данным по вкладу в патогенез бронхиальной астмы у детей. Исследовали абсолютное содержание эозинофилов в клиническом анализе крови, индекс массы тела и функциональные признаки обструкции. Данные антропометрии, уровня эозинофилов периферической крови, результаты спирометрии с тестом с сальбутамолом собирали на каждом визите и архивировали.

Настоящий анализ проведен в 2021–2022 гг. Выделяли подгруппы пациентов, которые отличались избранными фенотипическими характеристиками: «тучные» — индекс массы тела более 90-го перцентиля согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и пациентов, не достигших по индексу массы тела 90-го перцентиля ни разу за весь период наблюдения [20]. Кроме того, формировали подгруппы по уровню эозинофилов периферической крови: пациенты, у которых результат клинического анализа крови превышал порог 300 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  на текущем визите, расценивались как имеющие эозинофилию, и остальные пациенты. По данным спирометрии изучали показатели  $\text{ОФВ}_1$  относительно возрастной нормы и степень увеличения  $\text{ОФВ}_1$  после ингаляции 200 или 400 мкг сальбутамола (до 12 лет или старше соответственно) [21–23]. Выделяли фенотип «функциональной обструкции» (исходный  $\text{ОФВ}_1 < 80\%$  и/или прирост  $\text{ОФВ}_1$  после ингаляции сальбутамола  $\geq 12\%$  от исходного); учитывали число визитов, на которых такие изменения фиксировались у каждого из пациентов.

Статистическую обработку полученных данных начинали с оценки нормальности распределения (критерий Шапиро). Данные с распределением, близким к нормальному, представлены в виде среднего ( $M$ ) и его среднеквадратичного отклонения ( $\pm\sigma$ ); в остальных случаях — в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля —  $Me [Q_1; Q_3]$ . Для сравнения количественных и частотных показателей использовали критерии Манна–Уитни (U-тест) и  $\chi^2$  с поправкой Бонферрони соответственно. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Силу корреляций оценивали с помощью коэффициента Спирмена ( $r$ ). Данные обрабатывали с использованием статистических функций программы Microsoft Office Excel 2016 и онлайн-калькуляторов сайта <https://medstatistic.ru/calculators.html>

### Результаты

Спустя 10 лет наблюдения по административным причинам (смена места жительства, потеря связи с пациентом/членами семьи, отказ от дальнейшего

наблюдения) не получены данные 32 пациентов (13 включенных в группу «Дети» и 19 включенных в группу «Подростки»). В ходе наблюдения у 6 пациентов (2 детей и 4 подростков) зарегистрировано тяжелое течение бронхиальной астмы, у них начата терапия моноклональными антителами, в связи с чем их данные исключены из итоговой оценки. Полностью завершили все процедуры исследования 93 пациента (47 включенных в возрастном интервале до 11 лет и 46 включенных в возрастном интервале старше 12 лет), что составляет 71% от включенных изначально. Сохранение такого объема выборки к концу десятилетнего периода наблюдения позволяет констатировать репрезентативность представленных данных.

Избыточная масса тела в группе «Дети» встречалась с частотой от 3,8 до 8,5%, колебания произвольные, уверенного тренда не отмечено (табл. 1). Состав подгруппы «тучных» непостоянный, отмечались случаи нормализации массы тела относительно возраста со временем у 6 пациентов из 10 когда-либо имевших избыточную массу тела. В группе «Подростков» доля пациентов с индексом массы тела >90-го перцентиля колебалась от 8,9 до 17,5%, отчетливо нарастая с увеличением возраста. При сравнении медиан [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] долей пациентов с избыточной массой тела за десятилетний период наблюдения в группе «Подростки» этот показатель статистически значимо выше, чем в группе «Дети» (13,1% [9,9; 15,2] против 6,7% [4,8; 7,1];  $p=0,019$ ). Максимально доля «тучных» увеличивалась в возрастном интервале от 16 до 21 года, после 22 лет наблюдается стабилизация около 10–12% группы. Избыточная масса тела не всегда приводила к потере контроля бронхиальной астмы; в младшей возрастной группе эти показатели не демонстрировали статистически значимой корреляции. Только для пациентов в возрасте старше

16 лет получена умеренная обратная корреляция индекса массы тела и результата теста по контролю над астмой ( $r=-0,64$ ).

Группа пациентов, сохранявших индекс массы тела более 90-го перцентиля на протяжении не менее 18 мес, в сравнении с группой пациентов, не достигавших повышенных значений индекса массы тела за весь период наблюдения, отличалась большей долей больных с низкими показателями АСТ/сАСТ и/или признаками потери контроля бронхиальной астмы по вопроснику GINA (Global Initiative for Asthma), большей частотой обнаружения обструктивных изменений при функциональных исследованиях, обострений и случаев назначения в базисной терапии средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительно действующими  $b_2$ -агонистами и/или тиотропием (табл. 2).

Отметим, что у пациентов, индекс массы тела которых вернулся к средневозрастным показателям, на последующих визитах отмечались также улучшения результатов спирометрии. Дозы ингаляционных глюкокортикостероидов базисной терапии, использование комбинированных средств прямо не коррелировали с индексом массы тела.

Частота обнаружения эозинофилов в периферической крови в количестве более 300 кл/мкл статистически значимо не различалась для возрастных групп «Дети» и «Подростки» и варьировала от 25,8% (24 пациента) до 39,8% (37 пациентов) в разные временные точки за весь период наблюдения объединенной группы. В целом вариабельность содержания эозинофилов в периферической крови была довольно высокой; этот показатель ни разу не превышал порога 300 кл/мкл только у 11 (23,4%) пациентов из группы «Дети» и у 8 (17,4%) пациентов из группы «Подростки». Продолжительность регистрации у пациентов содержания эози-

Таблица 1. Доля пациентов с индексом массы тела (ИМТ) выше 90-го перцентиля в разных возрастных группах в динамике  
Table 1. Patients with body mass index higher than 90<sup>th</sup> percentile share in different age groups during observation

Группы, показатель	Визит, мес						
	0	24	48	72	96	120	
Дети	Всего пациентов, <i>n</i>	62	60	57	52	48	47
	Пациенты с ИМТ >90-го перцентиля, <i>n</i> (%)	3 (4,8)	5 (8,3)	4 (7)	2 (3,85)	3 (6,25)	4 (8,5)
	Впервые выявлены, <i>n</i> (%)	3 (100)	3 (60)	1 (25)	0	2 (66,7)	1 (25)
	Уменьшили ИМТ от предыдущего визита, <i>n</i> (%)	0	1 (33,3)	2 (40)	2 (50)	1 (50)	0
Подростки	Всего пациентов, <i>n</i>	69	61	56	53	49	46
	Пациенты с ИМТ >90-го перцентиля, <i>n</i> (%)	7 (10,1)	6 (9,8)	5 (8,9)	7 (13,2)	7 (14,3)	8 (17,5)
	Впервые выявлены, <i>n</i> (%)	7 (100)	0	0	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (12,5)
	Уменьшили ИМТ от предыдущего визита, <i>n</i> (%)	0	1 (14,3)	1 (16,7)	0	1 (14,3)	0

нофилов в периферической крови более 300 кл/мкл для группы «Дети» составила 9,3 [4,8; 11,1] мес; для группы «Подростки» 11,7 [9,6; 15,3] мес; различия статистически значимы ( $p=0,043$ ). При этом у многих пациентов неоднократно повышалось и в дальнейшем нормализовалось содержание эозинофилов за 10 лет наблюдения; в частности, у 17% (7 пациентов) и 15,2% (6 пациентов) в группах «Дети» и «Подростки» соответственно наблюдалось 3 таких перехода и более. При объединенном анализе данных всех пациентов во всех временных точках эозинофилия в периферической крови имела сильную обратную корреляцию с контролем бронхиальной астмы по результатам АСТ/сАСТ ( $r=-0,79$ ).

Среди факторов, приводивших к снижению эозинофилии в периферической крови, был объем проводимой базисной терапии бронхиальной астмы. Из 153 эпизодов нормализации содержания эозинофилов после регистрации порога 300 кл/мкл

на предыдущем визите в 63 (41,2%) случаях отмечалось увеличение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов либо возобновление их приема после перерыва; остальные изменения были спонтанными. Кроме того, при превышении порога эозинофилов 300 кл/мкл в 72 (47,1%) случаях перед этим или одновременно отмечали уменьшение объема базисной терапии. Пациенты, у которых сохранялась эозинофилия  $>300$  кл/мкл не менее 18 мес подряд (3 последовательных визита и более), отличались худшими клинико-анамнестическими характеристиками бронхиальной астмы от пациентов, у которых никогда эозинофилия не регистрировалась (табл. 3).

При оценке функциональных показателей в большинстве наблюдений не обнаружено отклонений от возрастной нормы (1457 измерений; 78,3%). Исходный ОФВ<sub>1</sub> менее 80% регистрировали в разные временные точки у 11,6% [9,8; 14,1]

Таблица 2. Сравнительная характеристика течения бронхиальной астмы за 10 лет наблюдения в подгруппах детей с избыточной и нормальной массой тела

Table 2. Comparative characteristics of bronchial asthma course during decade observation between subgroups of children with elevated and normal body mass

Показатель	Пациенты с ИМТ выше 90-го перцентиля на протяжении не менее 18 мес (n=21)	Пациенты, никогда не имевшие ИМТ выше 90-го перцентиля (n=64)	p
Число визитов с неконтролируемой БА, на пациента	6,1±1,7	4,2±0,9	0,19
Число обострений БА на пациента в год	2,2±0,8	0,9±0,5	0,031
Доля пациентов, получающих средние дозы иГКС в комбинации, %	76,2±9,5	46,9±4,7	0,0001
Число визитов с ОФВ <sub>1</sub> <80%, на пациента	4,3±0,9	1,9±0,6	0,01
Число визитов с приростом ОФВ <sub>1</sub> после бронхолитика >12%, на пациента	5,0±1,5	2,4±1,1	0,022

Примечание. Данные представлены в виде М±σ. БА — бронхиальная астма; ИМТ — индекс массы тела; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 3. Сравнительная характеристика течения бронхиальной астмы за 10 лет наблюдения в подгруппах детей с разным содержанием эозинофилов в периферической крови

Table 3. Comparative characteristics of bronchial asthma course during decade observation between subgroups of children with different peripheral blood eosinophils count

Показатель	Пациенты с $>300$ кл/мкл эозинофилов на протяжении не менее 18 мес (n=23)	Пациенты, никогда не имевшие $>300$ кл/мкл эозинофилов (n=19)	p
Число визитов с неконтролируемой БА, на пациента	8,7±1,3	4,2±1,9	0,0001
Число обострений БА на пациента в год	3,1±0,9	0,6±0,5	0,001
Доля пациентов, получающих средние дозы иГКС в комбинации, %	34,8±10,1	57,9±9,6	0,048
Число визитов с ОФВ <sub>1</sub> <80%, на пациента	3,3±0,8	1,4±0,9	0,02
Число визитов с приростом ОФВ <sub>1</sub> после бронхолитика >12%, на пациента	4,7±1,9	2,9±1,4	0,74

Примечание. Данные представлены в виде М±σ. БА — бронхиальная астма; ИМТ — индекс массы тела; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.



пациентов в группе «Дети»; в группе «Подростки» — у 6,9% [5,2; 9,7]; различия статистически значимы ( $p=0,033$ ). Отмечались колебания частоты регистрации без отчетливой тенденции; выделялась относительно стабильная, крайне малочисленная подгруппа пациентов в обеих возрастных категориях, у которых низкий исходный ОФВ<sub>1</sub> регистрировался более чем на 3 визитах за весь период наблюдения (3 пациента из группы «Дети» и 4 — «Подростки»). Более многочисленной была подгруппа пациентов, чьи результаты спирометрии укладывались в критерии «функциональной обструкции (преОФВ<sub>1</sub> <80% и/или прирост ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции сальбутамола  $\geq 12\%$  от исходного)»: хотя бы один раз за 10 лет наблюдения такие результаты отмечались у 22 (46,8%) пациентов в группе «Дети» и у 24 (52,2%) пациентов в группе «Подростки». В большинстве случаев такое состояние не сохранялось на последующих визитах; длительность пребывания в «функциональной обструкции» (медиана [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) составила 7,3 [6,2; 8,8] мес для группы «Дети» и 8,4 [6,5; 10,4] мес для группы «Подростки», различия не были статистически значимыми ( $p=0,33$ ). Ввиду коротких сроков пребывания большинства пациентов в «функциональной обструкции» и быстрого их возвращения к нормальным показателям спирометрии специальных анамнестических маркеров для этой подгруппы выделить не удалось. Однако для группы «Подростки» обнаружена умеренная прямая связь между показателями «функциональная обструкция» и «индекс массы тела» ( $r=-0,66$ ).

Пациенты, у которых одновременно обнаруживали 2 маркера на разных визитах, составляли от 41,9 до 54,8% (39–51 человек); у 22 пациентов наблюдали такую комбинацию более 4 визитов подряд, у остальных пациентов сочетание фенотипических маркеров было непостоянным. Все 3 исследованных признака одновременно обнаруживались у 5–8 пациентов (табл. 4). Увеличение числа фенотипических маркеров не сопровождалось потерей контроля или другими признаками утяжеления течения бронхиальной астмы. Длительное (3 визита подряд и более) сохранение сочетания избыточной массы тела, эозинофилии и функциональной обструкции наблюдалось

у 4 пациентов, для которых были характерны низкие показатели теста по контролю над астмой, использование средних доз комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими b<sub>2</sub>-агонистами, высокое число обострений в течение года наблюдения (в среднем 2,7±0,6). Корректное статистическое сравнение этой группы с остальными пациентами невозможно в связи с ее малочисленностью.

### Обсуждение

Продолжительные проспективные наблюдения пациентов с бронхиальной астмой позволяют уточнить детали патогенеза заболевания и сформулировать рекомендации по ведению пациентов для клинической практики [5]. Как протективные в отношении утяжеления течения бронхиальной астмы факторы, так и факторы риска в настоящее время определенно не установлены; предполагается, что для разных патофизиологических механизмов бронхиальной астмы, разной степени приверженности базисной терапии и разной аллергенной нагрузки они могут различаться [5, 7].

Актуальные рекомендации по оценке риска обострений бронхиальной астмы у конкретного пациента, полученные на локальной выборке в ходе долгосрочного наблюдения данные по конкретному порогу абсолютного содержания эозинофилов периферической крови, связанному с повышением риска развития обострений, представляют научный и практический интерес. Пациентам в практике, у которых уровень эозинофилов превышает 300 кл/мкл, рационально рекомендовать сохранять текущий объем противовоспалительной терапии или рассмотреть возможность его увеличения не менее чем на 6 мес. В то же время нами показано, что в педиатрической практике эозинофилия не является стабильным фенотипическим маркером и под действием как базисной терапии, так и, возможно, возрастных изменений, длительно может повторно не обнаруживаться, а у отдельных пациентов даже отсутствовать. Значение таких наблюдений особенно велико для пациентов с тяжелым, терапевтически резистентным течением бронхиальной астмы, выступающих кандидатами на про-

Таблица 4. Распределение пациентов по обследованным фенотипическим маркерам по визитам

Table 4. Number of patients with detected markers per visits

Группа пациентов	Визит, мес					
	0	24	48	72	96	120
Не обнаружено маркеров	29	22	25	27	24	23
Один любой маркер	14	12	18	21	17	17
Два любых маркера	43	51	44	39	47	46
Три маркера одновременно	7	8	6	6	5	7

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных.

ведение терапии моноклональными антителами, в частности к интерлейкину-5 [24, 25]. Возможно, в педиатрической практике требуется более подробная или более продолжительная оценка уровня эозинофилии в периферической крови для решения вопроса о начале этой терапии. Одной из важных практических рекомендаций может стать повторная оценка приверженности пациента базисной терапии бронхиальной астмы в случае обнаружения у него эозинофилии в периферической крови: по нашим данным, регулярный прием даже средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов нормализует этот показатель в течение 6 мес более у 40% пациентов, что согласуется с данными литературы в терапевтической популяции [22].

Пациенты с фенотипическим маркером «избыточная масса тела» (индекс массы тела выше 90-го перцентиля) также относятся к известной группе риска обострений бронхиальной астмы. Для таких пациентов нерационально рассматривать снижение объема базисной терапии бронхиальной астмы в ближайшие 6 мес, отдельным пациентам требуется увеличение объема противовоспалительного лечения. Интересной находкой настоящего наблюдения была меньшая распространенность этого фенотипа у пациентов младшей возрастной группы и подростковый возраст как возрастной интервал наибольшего риска патологического нарастания массы тела. В большинстве актуальных публикаций по связи высокого индекса массы тела и контроля бронхиальной астмы и/или функциональных показателей представлены срезовые исследования, наше наблюдение позволяет отследить динамику изменения этой взаимосвязи с возрастом [19, 26]. Практическую ценность имеет наблюдение, что нормализация массы тела приводит к нарастанию функциональных показателей и баллов контроля бронхиальной астмы (тест по контролю над астмой). Небольшая продолжительность сохранения избыточной массы тела и обратимость вызываемых изменений в результатах спирометрии и контроля бронхиальной астмы подчеркивают важность динамической оценки антропометрических показателей у педиатрических пациентов и своевременной диетологической коррекции избыточной массы тела.

Результаты исследования легочной функции определяют возможность постановки диагноза бронхиальной астмы и влияют на объем базисной терапии в дальнейшем, в ходе диспансерного наблюдения пациента. К известным факторам риска снижения показателей функции внешнего дыхания с возрастом относят дебют заболевания в возрасте до 5 младше лет и персистирующее течение бронхиальной астмы [26]. В нашем наблюдении число пациентов, у которых ОФВ<sub>1</sub> оказался ниже возрастной нормы, было небольшим.

Возможно, это связано с отказом от включения пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы, активным поддержанием приверженности к базисной терапии и завершением наблюдения на пике функционального резерва легких, в возрасте «молодых взрослых». Курящих пациентов в нашем наблюдении также не было.

Наиболее частой комбинацией фенотипических маркеров в нашем наблюдении было сочетание эозинофилии и функциональной обструкции; из-за редкости избыточной массы тела этот маркер реже встречался и в сочетаниях. Сочетание всех 3 маркеров, сохранявшееся на протяжении более 3 визитов, характеризовалось меньшим контролем бронхиальной астмы и более высокой дозой ингаляционных глюкокортикостероидов в базисной терапии. По данным литературы, эозинофилия и более высокий индекс массы тела характерны для пациентов с тяжелым, терапевтически резистентным течением бронхиальной астмы, независимо от возраста [2, 3, 15, 26]. Наше наблюдение подтверждает этот вывод для группы подростков и молодых взрослых; у пациентов в препубертатном возрасте повышение массы тела менее стабильно и чаще встречаются случаи нормализации этого показателя. Важно, что, по нашим данным, нормализация массы тела сопровождается как увеличением контроля бронхиальной астмы, так и уменьшением объема базисной терапии.

Ключевыми результатами проведенного наблюдения можно считать подтверждение на данных российских педиатрических пациентов с бронхиальной астмой наибольшей распространенности смешанного фенотипа (атопия в сочетании с другими маркерами) и высокой частоты изменчивости отдельных фенотипических маркеров при многолетнем наблюдении.

## Заключение

В клинической практике оценка исследованных нами фенотипических маркеров (индекс массы тела, содержание эозинофилов в периферической крови и показатели функции внешнего дыхания) достаточно информативна и помогает обосновать решение о коррекции базисной терапии бронхиальной астмы. Вместе с тем, учитывая полученные данные о непостоянстве регистрации у пациента фенотипических маркеров на протяжении детства и отрочества, необходимо рекомендовать их повторную оценку каждые 12–18 мес. В сравнении с подростками и молодыми взрослыми пациенты с бронхиальной астмой младшего школьного возраста отличаются более частой сменой фенотипа. Кроме того, при выявлении этих маркеров до увеличения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов требуется проверка приверженности базисной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей. Избранные вопросы педиатрии. Под ред. И.Н. Захаровой. Москва: Ре Медиа, 2020; 179–208. [Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma in children. Selected topics of pediatrics Editor Zakharova I.N. Moscow: Re Media, 2020; 179–208. (in Russ.).] Федеральные клинические рекомендации — Бронхиальная астма. 2021, Москва, ПРО, РААКИ, СПР. 114 с. [Federal clinical recommendations on bronchial asthma. 2021, Moscow. 114 p. (in Russ.)] <https://cr.minzdrav.gov.ru/gescomend/359/> / Ссылка активна на 15.02.2023.
2. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 6-е издание. Координаторы: Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревакина В.А. и др. М.: МедКом-Про, 2021; 228 с. [National program on bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. 6<sup>th</sup> edition. Coordinators Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondurina E.G., Malakhov A.B., Revyakina V.A. et al. Moscow: MedCom-Pro, 2021; 228 p. (in Russ.)]
3. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеец И.Л. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект. Пульмонология 2017; 27(6): 781–788. [Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Pimenov I.D., Kolomeets I.L. Gender aspects of natural course of asthma. Pul'monologiya 2017; 27(6): 781–788. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869–0189–2017–27–6–781–788
4. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. J Allergy Clin Immunol 2021; 148(6): 1430–1441. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.001
5. Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л., Плючанская О.Г. Анализ связи полиморфных вариантов генов IL4, IL10, IL13 с развитием atopической бронхиальной астмы и ремиссией. Вестник Российского государственного медицинского университета 2019; 5: 95–100. [Zhorina Yu.V., Abramovskikh O.S., Ignatova G.L., Ploschanskaya O.G. Correlation analysis of IL4, IL10, IL13 genes polymorph variants and atopic bronchial asthma development and remission. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2019; 5: 95–100. (in Russ.)] DOI: 10.24075/vrgmu.2019.067
6. Honkamäki J., Piirilä P., Hisinger-Mölkänen H., Tuomisto L.E., Andersén H., Huhtala H. et al. Asthma Remission by Age at Diagnosis and Gender in a Population-Based Study. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9(5): 1950–1959.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.015
7. Ödling M., Andersson N., Ekström S., Melén E., Bergström A., Kull I. Characterization of asthma in the adolescent population. Allergy 2018; 73(8): 1744–1746. DOI: 10.1111/all.13469
8. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Михайлова И.Э., Наумова О.С. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. Лечащий врач 2015; 8: 57–62. [Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perphi-lova I.A., Mikhaylova I.E., Naumova O.S. Bronchial asthma clinical phenotypes in adolescents: diagnostic and treatment issues. Lechaschiy vrach 2015; 8: 57–62. (in Russ.)]
9. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012; 18(5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678. PMID: 22561835
10. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A., Gauthier M., Wenzel S.E. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? Physiol Rev 2020; 100(3): 983–1017. DOI: 10.1152/physrev.00023.2019
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022. [Электронный ресурс]: <https://ginasthma.org/gina-reports/> / Ссылка активна на 15.02.2023.
12. Адо А.Д., Федосеев Г.Б. К вопросу о развитии представлений о бронхиальной астме и ее классификации по А.Д. Адо и Г.К. Булатову. Терапевтический архив 1984; 3: 11–15. [Ado A.D., Fedoseev G.B. Regarding the vision of bronchial asthma and its classification by A.D. Ado and G.K. Bulatov elaboration. Terapevtichesky arkhiv 1984; 3: 11–15. (in Russ.)]
13. Бронхиальная астма у детей. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения: руководство. Под ред. И.М. Воронцова. Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2009; 351 с. [Bronchial asthma in children. Pharmacological and non-pharmacological treatment options: guideline. Editor I.M. Vorontsov Saint-Petersburg: Foliant, 2009; 351 p. (in Russ.)]
14. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Зайцева О.В., Снитко С.Ю. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению. Практическая пульмонология 2018; 3: 76–87. [Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Zaitseva O.V., Snitko S.Yu. Bronchial asthma phenotypes in children: from diagnosis to treatment. Prakticheskaya pulmonologiya 2018; 3: 76–87. (in Russ.)]
15. Шанова О.В., Пюра Д.К., Харьковская А.В. Особенности клинических фенотипов бронхиальной астмы у детей. Амурский медицинский журнал 2018; 4(24): 22–23. [Shanova O.V., Pyura D.K., Kharkovskaya A.V. Bronchial asthma clinical phenotypes peculiarities in children. Amurskii meditsinskii zhurnal 2018; 4(24): 22–23. (in Russ.)] DOI: 10.22448/AMJ.2018.4.22–23
16. Сабитов А.У., Маракулина А.В. Особенности фенотипов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Практическая медицина 2019; 17(5): 200–205. [Sabitov A.U., Marakulina A.V. Bronchial asthma phenotypes peculiarities in preschool children. Prakticheskaya meditsina 2019; 17(5): 200–205. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2019–5–200–205
17. Хоха Р.Н., Парамонова Н.С. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. Восточная Европа 2018; 6(4): 549–560. [Khokha R., Paramonova N. Clinical phenotypes of bronchial asthma in children. Pediatriya. Vostochnaya Evropa 2018; 6(4): 549–560. (in Russ.)]
18. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C., van Ewijk B.E., Balemans W., Gorissen D. et al. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. J Asthma Allergy 2020; 13: 67–75. DOI: 10.2147/JAA.S231907
19. de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ 2007; 85(9): 660–667. DOI: 10.2471/blt.07.043497
20. Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D., Bleecker E.R., Corrigan C.J., Thomas M. et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med 2015; 3(11): 849–858. DOI: 10.1016/S2213–2600(15)00367–7
21. Benson V.S., Hartl S., Barnes N., Galwey N., Van Dyke M.K., Kwon N. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis. Eur Respir J 2022; 59: 2004590. DOI: 10.1183/13993003.04590–2020
22. Quanjer P.H., Brazzale D.J., Boros P.W., Pretto J.J. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. Eur Respir J 2013; 42(4): 1046–1054. DOI: 10.1183/09031936.00195512
23. Jackson D.J., Bacharier L.B., Gergen P.J., Galalis L., Calatroni A., Wellford S. et al.; US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised,

double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet* 2022; 400(10351): 502–511. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01198-9

24. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет 2020; 1: 81–86. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Pavlenko V.A. Mepolizumab in bronchial asthma treatment in children. *Meditsinskii sovet* 2020; 1: 81–86. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86

25. Щурок И.Н. Основные фенотипы и биомаркеры бронхиальной астмы. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2020; 2: 50–57. [Schurok I.N. Main asthma phenotypes and biomarkers. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2020; 2: 50–57. (in Russ.)] DOI: 10.14427/jipai.2020.2.50
26. Strunk R.C., Weiss S.T., Yates K.P., Tonascia J., Zeiger R.S., Szeftel S.J. et al. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(5): 1040–1047. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.053

Поступила: 12.01.23

Received on: 2023.01.12

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Кишечная микробиота при хронических заболеваниях печени у детей

Г.В. Вольнец<sup>1,2</sup>, А.В. Никитин<sup>1-3</sup>, Т.А. Скворцова<sup>1-3</sup>, А.С. Потапов<sup>4</sup>, В.В. Дудурич<sup>5</sup>,  
Л.Г. Данилов<sup>5,6</sup>

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

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

<sup>3</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Медико-генетический центр «СЕРБАЛАБ», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Gut microbiota in chronic liver diseases in children

G.V. Volynets<sup>1,2</sup>, A.V. Nikitin<sup>1-3</sup>, T.A. Skvortsova<sup>1-3</sup>, A.S. Potapov<sup>4</sup>, V.V. Dudurich<sup>5</sup>,  
L.G. Danilov<sup>5,6</sup>

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

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Medical Genetic Center CERBALAB, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Влияние кишечной микробиоты на развитие различных заболеваний вызывает огромный интерес исследователей. Однако данные об аксономическом разнообразии кишечной микробиоты при хронических заболеваниях печени у детей отсутствуют. Цель исследования. Изучение таксономического разнообразия кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени в сравнении с здоровыми пациентами.

Материалы и методы. Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты 24 детей с хроническими заболеваниями печени (средний возраст 10,3±4,7 года) с выделением целевого фрагмента гена 16S рРНК. В основную группу вошли 18 детей с аутоиммунными заболеваниями печени и 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени. Группу сравнения составили 34 условно здоровых ребенка.

Результаты. Исследование выявило 684 вида микроорганизмов в исследуемых образцах кала пациентов. Анализ исследований показал, что образцы кала здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями печени различаются по бактериальному разнообразию. Доминирующим таксоном у здоровых детей были *Neisseria flavescens*, у пациентов с хроническими заболеваниями печени — *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis*. При этом *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis* в образцах кала пациентов с хроническими заболеваниями печени повышено в 8 раз.

Заключение. Выявлены показатели различия в составе кишечной микробиоты у здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями печени.

**Ключевые слова:** дети, кишечная микробиота, хронические болезни печени.

**Для цитирования:** Вольнец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. Кишечная микробиота при хронических заболеваниях печени у детей. Росвестн перинатологии и педиатрии 2023; 68:(2): 69–73. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–69–73

The impact of gut microbiota on the development of various diseases is of great interest to researchers. However, data on the taxonomic diversity of the intestinal microbiota in chronic liver diseases in children are lacking.

**Purpose.** To study the taxonomic diversity of the fecal microbiota in children with chronic liver diseases in comparison with healthy patients.

**Material and methods.** A metagenomic analysis of the intestinal microbiota of 24 children with chronic liver diseases (mean age 10.3 ± 4.7 years) was carried out with the isolation of the target fragment of the 16S rRNA gene. The group included 18 children with autoimmune liver diseases and 6 children with non-autoimmune liver diseases. The comparison group consisted of fecal samples of 34 apparently healthy children.

**Results.** The conducted study revealed 684 types of microorganisms in the studied samples of patients' feces. An analysis of the conducted studies showed that fecal samples of healthy children and patients with chronic liver diseases differ in bacterial diversity. The dominant taxa in healthy children were *Neisseria flavescens*, in patients with chronic liver diseases, the dominant taxa were *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis*. At the same time, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis* in fecal samples of patients with chronic liver diseases was 8 times as high.

**Conclusion.** Studies have shown differences in the composition of the intestinal microbiota in healthy children and children with chronic liver diseases.

**Key words:** children, gut microbiota, chronic liver disease.

**For citation:** Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Potapov A.S., Dudurich V.V., Danilov L.G. Gut microbiota in chronic liver diseases in children Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 69–73 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–69–73

**В** желудочно-кишечном тракте — самом большом и многофункциональном органе — персистируют микроорганизмы по количеству, в 10 раз превышающие количество клеток организма человека. В состав кишечного микробиома, который играет огромную роль в важнейших функциях организма человека, входит множество сообществ микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Исследования показывают тесную взаимосвязь кишечного микробиома с развитием таких заболеваний органов пищеварения, как воспалительные заболевания кишечника, болезни печени, онкологические заболевания. Предполагается, что этиопатогенез болезни Крона и язвенного колита, которые относятся к хроническим и рецидивирующим формам воспалительных заболеваний кишечника, является многофакторным процессом, связанным со сложным взаимодействием генетических факторов, факторов окружающей среды, иммунной дисрегуляцией слизистой оболочки и инфекционными агентами [1–4].

Кишечная микробиота представляет собой разнообразное и динамичное сообщество, биохимические

функции которого на исходном уровне обычно стабильны, но структура и функции его могут быть нарушены такими внешними воздействиями, как изменения в рационе, использование антибиотиков, воздействие ксенобиотиков [5–8]. Кроме того, члены этого сообщества могут исчезнуть из микробиоты, что приведет к потере их видового (и биохимического) разнообразия [9]. Продукты жизнедеятельности кишечной микробиоты влияют на функцию печени и метаболизм желчных кислот.

Однако, несмотря на огромный интерес к исследованиям влияния кишечной микробиоты и ее дисбаланса на развитие заболеваний, в том числе заболеваний органов пищеварения, нерешенных вопросов остается значительно больше, чем полученных ответов. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области, особенно у детей.

**Цель исследования:** изучение таксономического разнообразия кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени по сравнению с таковым у здоровых пациентов.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты 24 детей с хроническими заболеваниями печени (средний возраст  $10,3 \pm 4,7$  года) с выделением целевого фрагмента гена 16S рРНК. В группу вошли 18 детей с аутоиммунными заболеваниями печени и 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени. Группу сравнения составили 34 условно здоровых ребенка.

Протоколы исследования одобрены независимыми локальными этическими комитетами и учеными советами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» и ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», в которых проводилось наблюдение пациентов. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Метагеномное исследование образцов кала проводили в генетической лаборатории Медико-генетического центра «СЕРБАЛАБ» (Санкт-Петербург).

**Статистическая обработка.** Сравнение численности различных таксонов в разных когортах выполняли с помощью U-теста Манна–Уитни (для парных сравнений). Коррекцию множественных тестов проводили с помощью метода Бенджамин–Хохберга в R. Для расчета индекса разнообразия Шеннона матрица, содержащая общее количество ASV на уровне вида на образец, была предоставлена в качестве входных данных в пакет «vegan» на языке программирования R. Для идентификации специальных таксонов для каждой группы был проведен sPLS-DA анализ с помощью пакета «multiomix» на языке программирования R.

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Волюнец Галина Васильевна — д.м.н., гл. науч. сотр., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–5413–9599 e-mail: volynec\_g@mail.ru

Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, врач–детский гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы, асс. кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–8837–9243

Скворцова Тамара Андреевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; доц. кафедры 2 гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы; гл. внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000–0002–6525–8665 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Потапов Александр Сергеевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000–0003–4905–2373 119296 Москва, Ломоносовский просп., д. 2

Дудурич Василиса Валерьевна — рук. отдела «Микробиом» лаборатории «СЕРБАЛАБ», ORCID: 0000–0002–6271–5218

Данилов Лаврентий Глебович — биоинформатик лаборатории «СЕРБАЛАБ», лаборант-исследователь кафедры генетики и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0002–4479–3095

199106 Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 90, корп. 2

## Результаты

Проведенное исследование выявило 684 вида микроорганизмов в исследуемых образцах кала пациентов, при этом установлено, что образцы кала здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями печени различаются по бактериальному разнообразию (рис. 1). Доминирующим таксоном у здоровых детей были *Neisseria flavescens*, в то время как у пациентов с хроническими заболеваниями печени доминирующими таксонами были *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis* (рис. 2). При этом статистически значимо различалось процентное соотношение видов кишечной микробиоты у здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями печени. *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis* в образцах кала пациентов с хроническими заболеваниями печени повышено в 8 раз (рис. 3).

## Обсуждение

Изучение кишечного микробиома и его влияния на здоровье человека быстро развивалось за последние два десятилетия и стало одной из самых изучаемых областей медицинских исследований. Изучение микробиома составляет глобальную проблему, и кишечный микробиом — не исключение в этом отношении.

Несмотря на значительное разнообразие кишечной микробиоты у здоровых людей, результаты

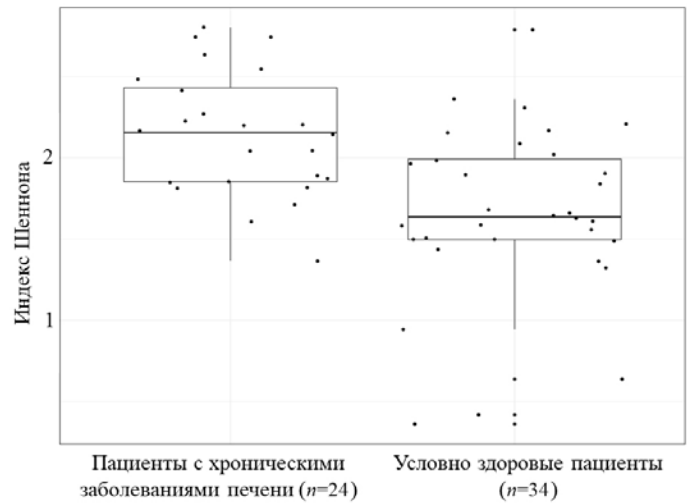


Рис. 1. Различия по бактериальному разнообразию кишечной микробиоты у здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями печени.

Fig. 1. Differences in bacterial diversity of the intestinal microbiota in healthy children and children with chronic liver disease.

исследований свидетельствуют о ее дисбалансе при воспалительных заболеваниях кишечника со значительным снижением количества таких микробов, как *Prevotella copri* или бактерия *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующими бутират. В то же время у здоровых людей отмечается высокая численность таких бактерий, как *Ruminococceae* [10, 11]. При этом печень как орган, функция которого непосредственно связана с функциями кишечника вследствие того, что она находится на границе между

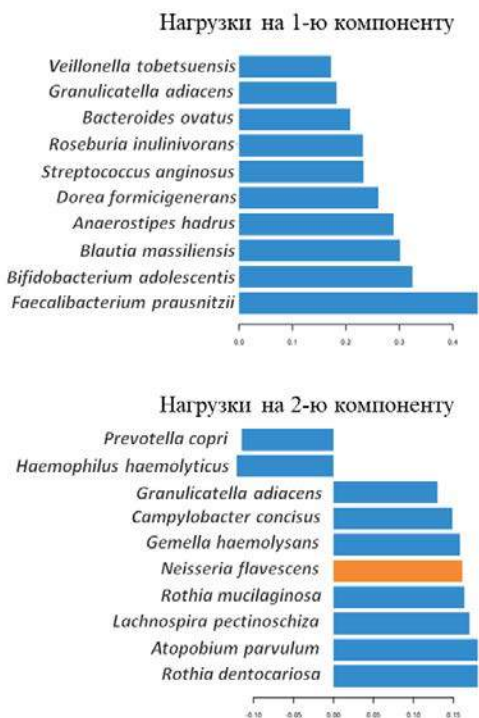


Рис. 2. Таксономический состав кишечной микробиоты у здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями печени.



Рис. 3. Процентное соотношение видов бактерий кишечной микрофлоры у здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Fig. 3. Percentage of bacterial species of the gut microbiota in healthy children and patients with chronic liver disease.

системным кровообращением и потоком молекул ксенобиотиков и микробно-ассоциированных молекулярных паттернов, поступающих в результате абсорбции в кишечнике, еще служит и продуцентом желчных кислот, метаболизм которых тесно ассоциирован с деятельностью кишечной микрофлоры.

Известно, что иммунные/аутоиммунные воспалительные заболевания билиарной системы связаны с изменениями микрофлоры. Первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит являются хроническими прогрессирующими воспалительными заболеваниями с поражением как крупных, так и мелких желчных протоков, что приводит к циррозу и печеночной недостаточности. Хорошо известная ассоциация первичного склерозирующего холангита с язвенным колитом и снижением функции эпителиального барьера кишечника подчеркивает косвенную связь первичного склерозирующего холангита с микрофлорой. Многочисленные таксономические анализы образцов кала и слизистых оболочек у пациентов выявили дисбактериозы с обычно применимыми оговорками относительно коррелятивного характера этих исследований [12]. Однако эти исследования проводились у взрослых. Таких исследований у детей в доступной литературе мы не обнаружили. Механический перенос микрофлоры человека, страдающего первичным склерозирующим холангитом, стерильным мышам вызывал снижение барьерной функции эпителия кишечника и индукцию печеночных Th17-ответов [13]. Кроме того, в этих моделях описаны изменения проницаемости кишечника и NLRP3-опосредованное воспаление печени [14].

Анализ проведенных исследований показал, что у здоровых детей доминирует бактерия *Neisseria flavescens*, активно редуцирующая кислород, что снижает окислительно-восстановительный потенциал среды обитания и создает условия для развития анаэробной микрофлоры. В то же время у пациентов с хроническими заболеваниями печени доминирующими таксонами были *Bifidobacterium longum* (улуч-

шают деятельность мозга, снижают уровень фактора некроза опухоли альфа, С-реактивного белка, аспаратаминотрансферазы, сывороточного эндотоксина, стеатоза и индекса активности при неалкогольной жировой болезни печени, а также играют важную роль в развитии и созревании иммунной системы); *Bifidobacterium adolescentis* (производят гамма-аминомасляную кислоту, влияющую на нервно-психические функции, регуляцию артериального давления и деятельность сердца, а также контролируют гормон роста); *Blautia massiliensis* (обладают пробиотическими свойствами, производят ацетат). Известна их антибиотикорезистентность к аминогликозидам, сульфаметоксазолу, азтреонаму и ципрофлоксацину. Связь между обилием *Blautia* и болезнями пока неясна, но отмечено снижение их количества в кишечной микрофлоре у больных колоректальным раком, при циррозе печени, при болезни Крона.

Таким образом, известно, что бифидобактерии обеспечивают множество важных процессов в организме, влияя на обмен витаминов, в том числе витамина D, и микроэлементов; вырабатывают органические жирные кислоты, участвуют в синтезе белков, в том числе иммуноглобулинов, активируют процессы пищеварения, обеспечивают защиту кишечного барьера от патогенных микроорганизмов. Однако избыток бифидобактерий может быть источником воспаления слизистой оболочки, что снижает образование ферментов и сопровождается еще более тяжелыми нарушениями переваривания и всасывания пищи и обуславливает возникновение болевого синдрома, метеоризм, диарею и снижение массы тела ребенка. Проведенные исследования показали, что в образцах кала пациентов с хроническими заболеваниями печени количество *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis* повышено в 8 раз.

### Заключение

Проведенные исследования показали различия в составе кишечной микрофлоры у здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями печени.



Новые подходы к секвенированию позволяют проводить беспристрастные анализы для выявления патогенов, пропущенных методами целевого секвенирования и культивирования. Хотя метагеномные исследования еще не получили широкого распространения, они уже использовались для диагностики инфекций у детей, выявления генов резистентности в клинических образцах и характеристики вспышек заболеваний. В настоящее время стоимость и дли-

тельность выполнения работ ограничивают их применение в клинических лабораториях, но новые платформы и повышенный комфорт при использовании этих методов продолжают продвигать диагностическую метагеномику в клиническую педиатрию [15]. В этой области еще предстоит провести много исследований. В ближайшем будущем педиатры будут все чаще использовать метагеномные методы при обследовании и выборе лечения детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Xu X.R., Liu C.Q., Feng B.S., Liu Z.J. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(12): 3255–3264. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3255
2. Carrière J., Darfeuille-Michaud A., Nguyen H.T. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(34): 12102–12117. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12102
3. Abraham C., Cho J.H. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2066–2078. DOI: 10.1056/NEJMra0804647
4. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R.S. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573–621. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225
5. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820
6. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529(7585): 212–215. DOI: 10.1038/nature16504
7. Modi S.R., Collins J.J., Relman D.A. Antibiotics and the gut microbiota. *Clin Invest* 2014; 124(10): 4212–4218. DOI: 10.1172/JCI72333
8. Maurice C.F., Haiser H.J., Turnbaugh P.J. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013; 152(1–2): 39–50. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.052
9. Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535(7610): 56–64. DOI: 10.1038/nature18846
10. Huttenhower C., Gevers D., Knight R., Abubucker S., Badger J.H., Chinwalla A.T. et al. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207–214. DOI: 10.1038/nature11234
11. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A., Vázquez-Baeza Y., Van Treuren W., Ren B. et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15(3): 382–392. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005
12. Kummel M., Hov J.R. The gut microbial influence on cholestatic liver disease. *Liver Int* 2019; 39(7): 1186–1196. DOI: 10.1111/liv.14153
13. Nakamoto N., Sasaki N., Aoki R., Miyamoto K., Suda W., Teratani T. et al. Gut pathogens underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol* 2019; 4(3): 492–503. DOI: 10.1038/s41564-018-0333-1
14. Liao L., Schneider K.M., Galvez E.J.C., Frissen M., Marschall H.U., Su H. et al. Intestinal dysbiosis augments liver disease progression via NLRP3 in a murine model of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019; 68(8): 1477–1492. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316670
15. Вольнец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Кишечный микробом и современные методы его исследования у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2022; 67 (4): 5–13. [Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Intestinal microbiome and modern methods of its study in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2022; 67(4): 5–13. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-5-13

Поступила: 23.01.23

Received on: 2023.01.23

*Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Биокодекс Микробиота Фонд, Национальный грант 2021, Россия.*

*The study was supported by the Biocodex Microbiota Foundation, National Grant 2021, Russia.*

**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.*

## Частота и факторы риска развития простого ожирения у детей с бронхиальной астмой

И.Л. Алимova<sup>1</sup>, Н.А. Ячейкина<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия;<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница», Смоленск, Россия

## Frequency and risk factors of simple obesity in children with bronchial asthma

I.L. Alimova<sup>1</sup>, N.A. Yacheykina<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;<sup>2</sup>Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russia

Установлено, что ожирение у детей с бронхиальной астмой ведет к более тяжелому течению заболевания, худшему качеству жизни, снижению ответу на лечение.

Цель исследования. Оценка частоты развития и изучение факторов риска простого ожирения у детей с бронхиальной астмой. Материалы и методы. В исследование включены 484 пациента в возрасте от 7 до 14 лет. Основную группу составили 237 пациентов, больных atopической бронхиальной астмой, группу сравнения — 247 детей без диагноза бронхиальной астмы. Результаты. У пациентов основной группы ожирение развивалось чаще (18,9%), чем у детей группы сравнения (11,3%;  $p=0,019$ ). На протяжении 5 лет заболевания бронхиальной астмой выявлена тенденция ( $p=0,087$ ) к увеличению SDS (standard deviation score) индекса массы тела в динамике заболевания (с 0,32 до 0,45) и числа пациентов с ожирением III и IV степеней (с 10,5 до 42,8%;  $p=0,025$ ). У детей основной группы с нормальным SDS индекса массы тела до постановки диагноза бронхиальной астмы через 5 лет от начала заболевания в 8,5% случаев имелось ожирение ( $p<0,001$ ) и в 23,9% — избыток массы тела ( $p<0,001$ ), у детей с исходным избытком массы тела ожирение диагностировалось в 28,6% случаев ( $p=0,048$ ), а среди детей, имевших ожирение на момент заболевания бронхиальной астмой, у 26,3% отмечалось увеличение его степени тяжести ( $p=0,023$ ). У пациентов с бронхиальной астмой и ожирением по результатам биоимпедансометрии выявлен выраженный дисбаланс между поступлением энергии и ее расходом, а по данным оценки питания — несбалансированное питание, нарушение режима питания и малоподвижный образ жизни.

Заключение. Простое ожирение встречается у 18,9% детей школьного возраста с atopической бронхиальной астмой и на протяжении 5 лет заболевания увеличивается число пациентов с ожирением, прогрессирует тяжесть его течения. Таким образом обучение, коррекция питания и расширение объема физических нагрузок — важные компоненты лечения.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, масса тела, бронхиальная астма, индекс массы тела.

**Для цитирования:** Алимova И.Л., Ячейкина Н.А. Частота и факторы риска развития простого ожирения у детей с бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 74–80. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-74-80

Currently, it has been established that obesity in children with bronchial asthma leads to a more severe course of the disease, a worse quality of life, and a reduced response to treatment.

**Purpose.** To study the incidence and risk factors of simple obesity in children with bronchial asthma. The aim of the study was to study the incidence and risk factors of simple obesity in children with bronchial asthma.

**Material and methods.** The study included 484 patients aged 7 to 14 years: the main group consisted of 237 patients with atopical bronchial asthma, the comparison group consisted of 247 children without a diagnosis of bronchial asthma.

**Results.** Patients of the main group were obese more often (18.9%) than children of the comparison group (11.3%,  $p=0.019$ ). During 5 years of bronchial asthma disease, a tendency ( $p=0.087$ ) was revealed to increase the SDS body mass index indicator in the dynamics of the disease (from 0.32 to 0.45) and the number of patients with III and IV degrees of obesity (from 10.5% to 42.8%,  $p=0.025$ ). In children of the main group with normal SDS body mass index before the diagnosis of bronchial asthma 5 years after the onset of the disease, in 8.5% of cases there was obesity ( $p<0.001$ ) and in 23.9% — excess body weight ( $p<0.001$ ), in children with initial excess body weight, obesity was diagnosed in 28.6% of cases ( $p=0.048$ ), and among children who were obese at the time of bronchial asthma, 26.3% had an increase in its severity ( $p=0.023$ ). In patients with bronchial asthma and obesity, according to the bioimpedance analysis findings, a pronounced imbalance between energy intake and its consumption was revealed, and according to the nutrition assessment data — an unbalanced diet, a violation of the diet and a sedentary lifestyle.

**Conclusion.** Simple obesity occurs in 18.9% of school-age children with atopical bronchial asthma, and over the course of 5 years of the disease, the number of patients with obesity increases and its severity progresses. Therefore training of patients and their parents, correction of nutrition and increasing the volume of physical activity are an important component of treatment.

**Key words:** children, obesity, weight, asthma, body mass index.

**For citation:** Alimova I.L., Yacheykina N.A. Frequency and risk factors of simple obesity in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(2): 74–80 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-74-80

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Алимova Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО Смоленского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0003-3230-1337  
e-mail: iri-alimova@yandex.ru

214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28  
Ячейкина Наталья Александровна — к.м.н., врач—пульмонолог Смоленской областной детской клинической больницы,  
ORCID: 0000-0002-3531-999X  
e-mail: natalinikovova0486@mail.ru  
214019 Смоленск, ул. Маршала Конева, д. 30 В

**А**ктуальная проблема современной медицины состоит в оптимизации лечения больных с сочетанной патологией, число которых увеличивается в последние годы. Наличие нескольких заболеваний одновременно влияет на каждое из них, утяжеляя их течение, способствует более раннему формированию осложнений и создает трудности для лечения больных.

За последние годы проведены исследования, результаты которых показывают, что увеличение массы тела сопровождается повышением риска развития бронхиальной астмы [1–4]. По другим данным, дети, страдающие астмой, имеют более высокий риск развития ожирения [5, 6]. Существует также точка зрения, согласно которой бронхиальную астму и ожирение предлагают рассматривать не как сопутствующую патологию, а как отдельный фенотип бронхиальной астмы [7–10]. Кроме того, в настоящее время установлено, что ожирение у детей с бронхиальной астмой ведет к более тяжелому течению заболевания, худшему качеству жизни, снижению ответу на лечение, а вмешательства по снижению массы тела могут привести к улучшению контроля бронхиальной астмы [11–18].

Несмотря на растущую осведомленность о коморбидности бронхиальной астмы и ожирения, остаются нерешенными вопросы по факторам риска развития, прогрессирования и коррекции ожирения у детей с бронхиальной астмой.

**Цель исследования:** оценка частоты развития и изучение факторов риска простого ожирения у детей с бронхиальной астмой.

### Характеристика детей и методы исследования

В одномоментное наблюдательное и проспективное клиническое исследование были включены 484 пациента в возрасте от 7 до 14 лет. Из них основную группу составили 237 пациентов, больных атопической бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести, группу сравнения — 247 детей без диагноза бронхиальной астмы. Пациенты каждой группы были распределены на 2 подгруппы: А — с ожирением, Б — с нормальной массой тела. Диагноз и степень тяжести бронхиальной астмы установлены на основании клинико-функциональных критериев, изложенных в клинических рекомендациях [19]. Диагноз ожирения устанавливали на основании расчета значения SDS (standard deviation score) индекса массы тела (ИМТ) с помощью программы Всемирной организации здравоохранения Anthro Plus (2009). Диагностическим критерием ожирения был принят SDS ИМТ  $\geq +2,0$ . Степень ожирения устанавливали при SDS ИМТ в одном из интервалов: I степень — 2,0–2,5 $\frac{3}{4}$ ; II степень — 2,6–3,0 $\frac{3}{4}$ ; III степень — 3,1–3,9 $\frac{3}{4}$ ; IV степень —  $\geq 4,0$  [17]. У всех пациентов, включенных в исследование, был исключен вторичный характер ожирения.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, за исключением аллергического ринита и атопического дерматита, которые отмечались только у пациентов основной группы. Сопутствующую медикаментозную терапию, за исключением базисной терапии бронхиальной астмы, пациенты не получали.

Анализ пищевого статуса и физической активности проводили с помощью программы «Оценка питания», редакция 2.0 (2.0.3.8) 2009–2010, выполненной на платформе «1С: Предприятие 8», разработанной специалистами клиники лечебного питания НИИ питания РАМН и отделения питания Научного центра здоровья детей РАМН. Биоимпедансометрию выполняли на анализаторе оценки баланса водных секторов организма с программным обеспечением ABC-01 «Медас». Основные показатели оценивали в абсолютных числах и процентах отклонения от нормы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — *Me* [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]; качественные данные представлены в виде абсолютных значений (*n*) и/или частот (%). Анализ данных проводили с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для сравнения двух независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, для оценки значимости различий частот — критерий  $\chi^2$  Пирсона, критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У больных бронхиальной астмой медиана SDS ИМТ (0,56 [–0,51; 1,71]) статистически значимо не отличалась от показателя группы сравнения (0,35 [–0,47; 1,28];  $p=0,283$ ). В то же время у пациентов с бронхиальной астмой ожирение определялось чаще (18,9%), чем у детей группы сравнения (11,3%;  $p=0,019$ ). Ожирение I степени диагностировано у 19 (42,2%) больных основной группы (50% — в группе сравнения;  $p=0,519$ ), II степени — у 12 (26,7%) больных (39,3% — в группе сравнения,  $p=0,262$ ), III степени — у 12 (26,7%; 10,7% — в группе сравнения;  $p=0,179$ ) и IV степени — у 2 (4,4%; 0 — в группе сравнения;  $p=0,377$ ). При этом более тяжелые формы ожирения III и IV степени чаще диагностировались у детей с бронхиальной астмой (31,1%), чем в группе сравнения (10,7%;  $p=0,047$ ). Частота развития ожирения у детей с бронхиальной астмой не зависела от возраста, пола и степени тяжести бронхиальной астмы.

Индивидуальная оценка SDS индекса массы тела на протяжении 5 лет заболевания бронхиальной астмой выявила явную тенденцию к увеличению этого

показателя в динамике заболевания ( $p=0,087$ ; рис. 1). На момент постановки диагноза бронхиальной астмы 61,5% детей имели нормальное SDS ИМТ (от  $-1$  до  $+1$ ), у 12,8% отмечался избыток массы тела (SDS ИМТ от  $+1$  до  $+2$ ), у 16,2% — ожирение (SDS ИМТ  $\geq +2,0$ ) и у 9,5% — дефицит массы тела (SDS ИМТ от  $-1$  до  $-2$ ). На протяжении 5 лет заболевания структура частоты патологических отклонений массы тела у больных основной группы статистически значимо не изменилась, в то же время число пациентов с нормальным SDS ИМТ уменьшилось ( $p=0,048$ ; рис. 2).

Кроме того, при индивидуальном анализе установлено, что у детей основной группы ( $n=71$ ) с нормальным SDS ИМТ на момент постановки диагноза бронхиальной астмы через 5 лет от начала заболевания в 6 (8,5%) случаях имелось ожирение ( $p<0,05$ ) и в 17 (23,9%) — избыток массы тела ( $p<0,001$ ), а у детей с исходным избытком массы тела ( $n=14$ ) ожирение диагностировалось в 4 (28,6%) случаях ( $p=0,048$ ). Из 19 детей, имевших ожирение на момент заболевания бронхиальной астмой, у 26,3% ( $n=5$ ) отмечалось увеличение степени его тяжести ( $p=0,023$ ). Заслуживает внимания увеличение числа пациентов с тяжелыми формами ожирения III и IV степеней (с 10,5 до 42,8%) и уменьшение числа детей с I степенью (с 57,9 до 28,6%) этого метаболического расстройства (рис. 3).

Одним из современных, информативных и достоверных методов верификации диагноза ожирения, помимо SDS ИМТ, считается биоимпедансометрия [20]. При одинаковой степени ожирения (SDS ИМТ 2,56 [2,26; 2,95] в подгруппе А основной группы и 2,66 [2,31; 3,11] в подгруппе А группы сравнения;  $p=0,697$ ) у пациентов с бронхиальной астмой по результатам биоимпедансометрии отмечались более высокие показатели жировой массы тела при более низких значениях величины фазового угла и показателей активной клеточной массы

(см. таблицу). При индивидуальном анализе отклонений показателей биоимпедансометрии от нормы выявлено, что у детей основной группы более низкие показатели удельного основного обмена регистрировались чаще, чем у детей группы сравнения (73,3 и 35,7% соответственно;  $p=0,023$ ).

Основными факторами риска развития простого ожирения у детей служат избыточное поступление калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности [20]. У 34 (75,6%) детей с бронхиальной астмой и ожирением установлена отягощенная по ожирению наследственность.

При сравнительной оценке характера питания у больных бронхиальной астмой и ожирением выявлен более выраженный дисбаланс между поступлением и расходом энергии по сравнению с таковыми у детей группы сравнения с ожирением: превышение в рационе калорийности (5240,3 и 3750,2 ккал;  $p<0,001$ ), а также содержания белков (184,9 и 149,0 г;  $p=0,006$ ), жиров (266,8 и 203,3 г;  $p=0,024$ ) и углеводов (521,3 и 385,4 г;  $p<0,001$ ). У детей с бронхиальной астмой и ожирением чаще отмечались несбалансированное питание и нарушение режима питания. У 33 (75%) пациентов основной группы выявлено превышение индивидуальной потребности в энергии, у 40 (90,9%) — превышение содержания жиров в рационе, у 34 (77,2%) — белка и у 28 (63,6%) — углеводов. Следует отметить, что у детей с ожирением III и IV степеней в 100% случаях имеется избыточная калорийность рациона и содержания всех компонентов пищи (белков, жиров и углеводов). Преобладание жирового компонента связано с употреблением колбасы, сосисок, сарделек, молочных продуктов, избыток углеводов происходит за счет рафинированных продуктов (белый хлеб, печенье, булочки, сахар, карамель), при этом овощи (15,9%) и фрукты (34,1%) редко включаются в рацион детей.

Таблица. Показатели биоимпедансометрии

Table. Bioimpedance metrics

Показатель	Основная группа, подгруппа А ( $n=45$ )	Группа сравнения, подгруппа А ( $n=28$ )	$p$
Фазовый угол, °	5,95 [5,42; 6,3]	6,45 [5,91; 6,81]	$<0,001$
Жировая масса тела (ЖМТ), кг	17,4 [14,6; 23,1]	15,6 [10,2; 23,5]	0,018
% от нормы ЖМТ	220 [167; 254]	214 [136; 259]	0,043
Доля ЖМТ, %	34,2 [27,2; 37,9]	32,2 [23,7; 37,1]	0,053
% от доли ЖМТ	195,0 [146,0; 220,0]	176,5 [123,0; 199,0]	0,024
Активная клеточная масса (АКМ), кг	20,2 [16,6; 28,3]	21,3 [16,1; 26,8]	0,825
% от нормы АКМ	100,0 [93,0; 106,0]	108,5 [99,0; 119,0]	0,039
Доля АКМ, %	53,5 [50,7; 55,2]	56,0 [53,1; 57,6]	0,045
% от доли АКМ	96,0 [93,0; 103,0]	102,5 [95,0; 106,0]	0,058
Удельный основной обмен (УОО), ккал/м <sup>2</sup> /сут	882,9 [820,5; 948,2]	919,8 [848,7; 1043,8]	0,173
% от нормы УОО	92,0 [83,0; 107,0]	97,5 [90,0; 107,0]	0,028

Большинство детей с бронхиальной астмой, имеющих ожирение, ведут малоподвижный образ жизни. Согласно полученным данным коэффициент физической активности у детей с бронхиальной астмой и ожирением был статистически значимо ниже, чем у детей группы сравнения с ожирением (1,48 и 1,61;  $p=0,007$ ). При этом у детей основной группы с ожирением III и IV степеней (1,46 [1,34; 1,49]) имелся более низкий коэффициент физической активности по сравнению с таковым при ожирении I степени (1,53 [1,48; 1,65];  $p=0,008$ ) и II степени (1,50 [1,47; 1,57];  $p=0,030$ ).

### Обсуждение

К факторам, влияющим на течение бронхиальной астмы, относятся разнообразие вариантов заболевания (фенотипов); в детском возрасте преобладает атопический фенотип бронхиальной астмы, при котором может наблюдаться коморбидность

с простым ожирением. Отмечено, что при сопутствующем ожирении ухудшаются показатели функции внешнего дыхания и контроль над течением бронхиальной астмы, снижается ответ пациента на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами [18, 19]. В настоящее время в литературе имеется достаточное количество публикаций по оценке массы тела у детей с бронхиальной астмой, однако нередко эти данные противоречивы и неоднозначны.

В нашем исследовании на основании оценки SDS индекса массы тела ожирение отмечалось у 18,9% детей в возрасте 7–14 лет с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести. В ряде исследований частота развития ожирения у детей с бронхиальной астмой составляла 25,9–34,3% [19–21]. Однако следует отметить, что разными авторами применялись разные подходы к диагностике ожирения, обследовались разные возрастные группы пациентов с различной степенью тяжести бронхиальной астмы.

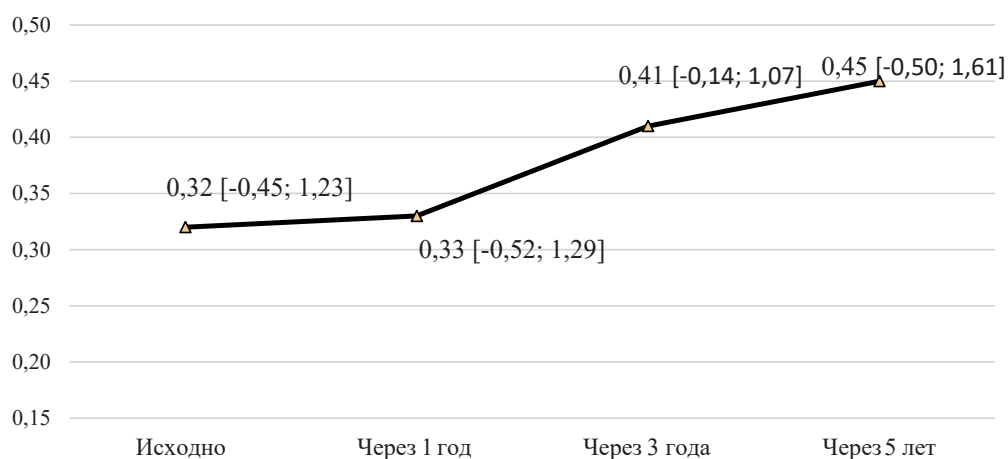


Рис. 1. SDS индекса массы тела (ИМТ) в динамике заболевания у детей с бронхиальной астмой.  
Fig. 1. Values of SDS body mass index in the dynamics of the disease in children with bronchial asthma.

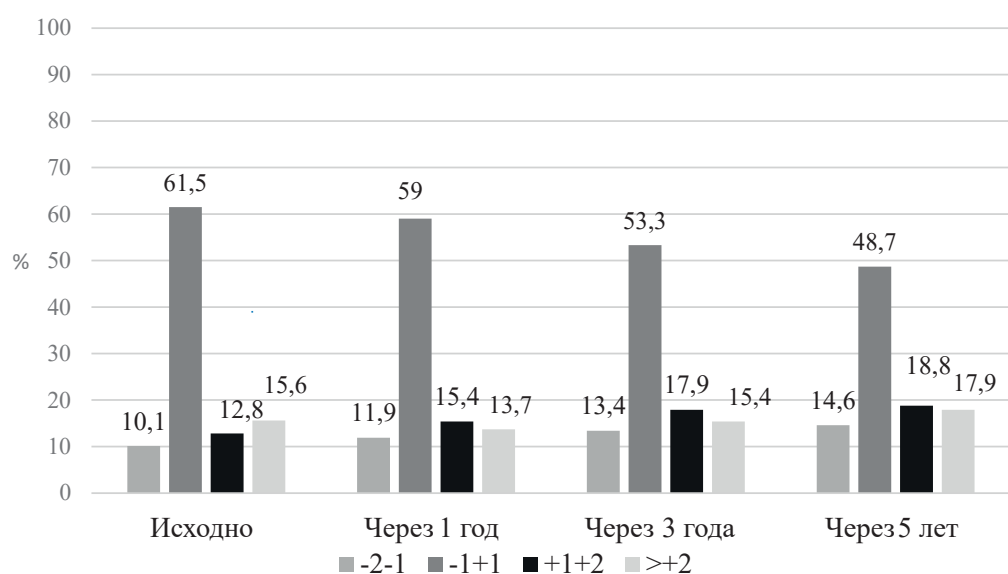


Рис. 2. Распространенность вариантов оценки SDS индекса массы тела в динамике заболевания у детей с бронхиальной астмой.  
Fig. 2. Frequency of occurrence of various SDS body mass index in the dynamics of the disease in children with bronchial asthma.

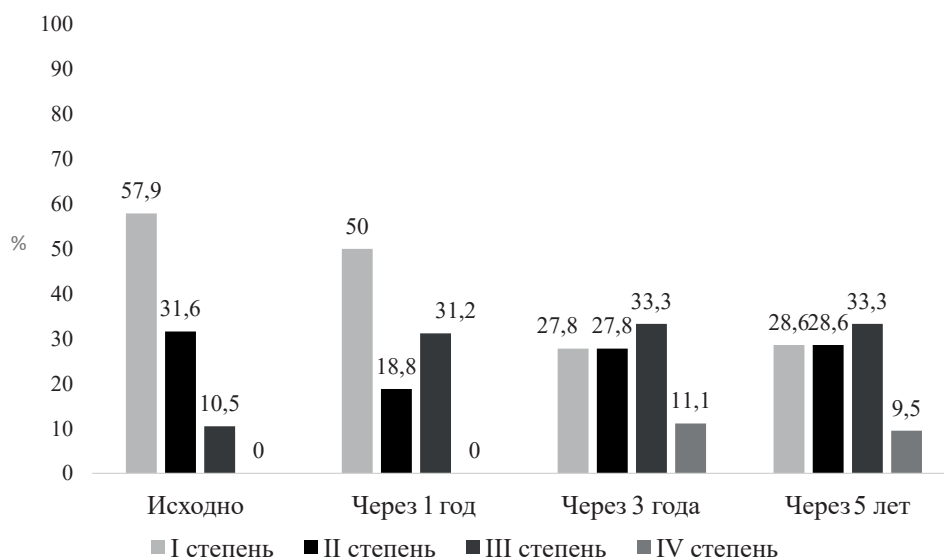


Рис. 3. Распространенность ожирения различной степени у больных основной группы в динамике заболевания.

Fig. 3. Frequency of occurrence of various degrees of obesity in patients of the main group in the dynamics of the disease.

Неблагоприятная тенденция, отмеченная нами при наблюдении на протяжении 5 лет за детьми с бронхиальной астмой, состоит в увеличении числа пациентов с ожирением и прогрессировании тяжести его течения. Согласно общепринятой точке зрения простое ожирение связано с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности к ожирению. В нашем исследовании анализ характера питания и двигательной активности детей с бронхиальной астмой выявил у большинства из них несбалансированное питание, превышение калорийности и содержания белков, жиров и углеводов в рационе, нарушение режима питания, низкий коэффициент физической активности, что в совокупности приводит к избыточному накоплению жировой массы, уменьшению скорости обмена веществ и активности метаболических процессов по данным биоимпедансометрии.

Полученные нами данные согласуются с публикациями, в которых отмечается несбалансированность питания детей с бронхиальной астмой по основным макронутриентам, дефицит животного белка, клетчатки, избыток в рационе рафинированных углеводов, и более чем у 50% детей — низкая физическая активность, что может быть связано с необоснованными ограничениями в выборе определенных продуктов питания и физической активности, особенно у детей с сочетанной атопической патологией [22, 23].

Опубликованные исследования по изучению компонентного состава тела у детей с бронхиальной астмой и избыточной массой тела выявили более высокие показатели жировой массы, увеличение доли жировой массы тела, общей и внеклеточной жидкости и снижение показателей активной клеточной и скелетно-мышечной массы — результат низкой двигательной активности пациентов [24]. По нашим данным, у детей с бронхиальной астмой и ожирением,

помимо избытка жировой массы тела, также отмечались низкие показатели активной клеточной массы, которая подвержена наибольшим изменениям под влиянием режима питания, физических нагрузок и характеризует в целом метаболическую активность организма.

Таким образом, учитывая экзогенно-конституциональный характер ожирения, а также негативные тенденции к увеличению массы тела на протяжении заболевания бронхиальной астмой, важное значение в лечении бронхиальной астмы при коморбидности с ожирением должны иметь полноценное информирование и обучение пациентов и их родителей принципам рационального питания и адекватной физической нагрузки с медицинским контролем антропометрических показателей.

### Выводы

1. Простое ожирение встречается у 18,9% детей школьного возраста с атопической бронхиальной астмой, и на протяжении 5 лет заболевания бронхиальной астмой увеличивается число пациентов с ожирением, а тяжесть его течения прогрессирует.

2. У детей школьного возраста с бронхиальной астмой и ожирением выявлено превышение калорийности рациона и содержание в нем белков, жиров, углеводов, а также низкий коэффициент физической активности, что приводит к избыточному накоплению жировой массы, уменьшению скорости обмена веществ и активности метаболических процессов по данным биоимпедансометрии.

3. Полноценное информирование и обучение пациентов и их родителей, изменение образа жизни с помощью коррекции питания и расширения объема физических нагрузок — важный компонент лечения детей с атопической бронхиальной астмой, коморбидной с простым ожирением.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Михайлова Е.Г., Ракчеева Д.А. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? Аллергология и иммунология в педиатрии 2021; 3(66): 17–26. [Migacheva N.B., Skvorcova O.V., Mihajlova E.G., Rakcheeva D.A. Allergies and obesity in children: is there a connection? Allergologija i immunologija v pediatrii 2021; 3(66): 17–26. (in Russ.)] DOI: 10.53529/2500–1175–2021–3–17–26
2. Genova L., Penta L., Biscarini A., Di Cara G., Esposito S. Children with Obesity and Asthma: Which Are the Best Options for Their Management? Nutrients 2018; 10(11): 1634. DOI: 10.3390/nu10111634
3. Lang J.E., Bunnell H.T., Hossain M.J., Wysocki T., Lima J.J., Finkel T.H. et al. Being overweight or obese and the development of asthma. Pediatrics 2018; 142(6): e20182119. DOI: 10.1542/peds.2018–2119
4. Mayor S. Obesity is linked to increased asthma risk in children, finds study. BMJ 2018; 363: k5001. DOI: 10.1136/bmj.k5001
5. Chen Z., Salam M.T., Alderete T.L., Habre R., Bastain T.M., Berhane K. et al. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195(9): 1181–1188. DOI: 10.1164/rccm.201608–1691OC
6. Contreras Z.A., Chen Z., Roumeliotaki Th., Annesi-Maesano I., Baiz N., Berg A. et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. Eur Respir J 2018; 52(3):180054. DOI: 10.1183/13993003.00504–2018
7. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика 2019; 1(4): 62–83. [Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation. Meditsina: teoriya i praktika 2019; 4(1): 62–83. (in Russ.)]
8. Мицкевич С.Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения. Вестник Челябинского государственного университета 2014; 4(333): 79–85. [Mickevich S.Je. Phenotypes of bronchial asthma in children and differentiated tactics of diagnosis and treatment. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta 2014; 4(333): 79–85. (in Russ.)]
9. Назарова Е.В. Фенотипирование астмы и альтернативы в терапии. Медицинский совет 2015; 16: 42–45. [Nazarova E.V. Phenotyping of asthma and alternatives in therapy. Meditsinskii sovet 2015; 16: 42–45. (in Russ.)]
10. Rocha A., Machado H.S. Asthma and Obesity during Childhood: A Review of More than an Occasional Association. J Preg Child Health 2017; 4 (1): 305. DOI: 10.4172/2376–127X.1000305
11. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л. Оценка эффективности программы мониторинга фактического питания и физической активности у детей с бронхиальной астмой и ожирением. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2022; 1(21): 55–60. [Jachejkina N.A., Alimova I.L. Evaluation of the effectiveness of the program for monitoring actual nutrition and physical activity in children with bronchial asthma and obesity. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii 2022; 1(21): 55–60. (in Russ.)] DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.8
12. Forno E., Celedón J.C. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017; 17(2): 123–130. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000339
13. Khaled A.A., Safaa A.M., Eman A.A. Impact of obesity on asthma severity and control in school aged children. SVU-IJMS 2020; 3(2): 87–96. DOI: 10.21608/svui-jm.2020.111988
14. Madeira L.N.O., Bordallo M.A.N., Borges M.A., Lopes A.J., Madeira I.R., Kuschnir F.C. Relations between asthma and obesity: an analysis of multiple factors. Rev Paul Pediatr 2020; 39:e 2019405. DOI: 10.1590/1984–0462/2021/39/2019405
15. Calcaterra V., Verduci E., Ghezzi M., Cena H., Pascuzzi M.C., Regalbuto C. et al. Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Nutrition and Nutrients in Prevention and Treatment. Nutrients 2021; 13: 3708. DOI: org/10.3390/nu13113708
16. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021; 104 с. [Clinical recommendations «Bronchial asthma» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021: 85. (in Russ)] [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2/) Ссылка активна на 14.02.2023.
17. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021: 31. [Clinical recommendations «Obesity in children» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021:77. (in Russ)]. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/229/> Ссылка активна на 14.02.2023.
18. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Плутенко Е.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2021; 2 (20): 188–195. [Jachejkina N.A., Alimova I.L., Plutenko E.V. Features of the course of bronchial asthma in obese children. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii 2021; 2(20): 188–195. (in Russ.)] DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.26
19. Храмова Р.Н., Туш Е.В., Храмов А.А., Овсянников Д.Ю., Попов К.С., Долбин И.В. и др. Взаимосвязь показателей нутритивного статуса и спирометрических параметров у детей с бронхиальной астмой. Современные технологии в медицине 2020; 12(3): 12–25. [Khramova R.N., Tush E.V., Khramov A.A., Ovsyannikov D.Yu., Popov K.S., Dolbin I.V. et al. Relationship of nutritional status and spirometric parameters in children with bronchial asthma. Sovremennye tehnologii v medicine 2020; 12(3): 12–25. (in Russ.)] DOI: 10.17691/STM2020.12.3.02
20. Дубровская В.И., Кузнецова Т.А. Анализ показателя индекса массы тела и относительного содержания жировой массы в диагностике коморбидного ожирения у детей с бронхиальной астмой. Вестник СурГУ. Медицина 2020; 3(45): 26–30. [Dubrovskaya I.V., Kuznetsova T.A. Assessment of body mass index and relative fat mass in diagnostics of comorbide obesity in children with bronchial asthma. Vestnik SurGU. Meditsina 2020; 3(45): 26–30. (in Russ.)] DOI: 10.34822/2304–9448–2020–3–26–30
21. Гервазиева В.Б., Мазурина С.А., Лысогора В.А. Аллергические заболевания у детей с повышенной массой тела и ожирением. Вопросы практической педиатрии 2017; 12(4): 54–58. [Gervazjeva V.B., Mazurina S.A., Lysogora V.A. Allergic diseases in infants with increased body weight and obesity. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2017; 12(4): 54–58. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2017–4–54–58
22. Печуров Д.В., Воронина Е.Н., Порецкова Г.Ю. Особенности физического развития, пищевого поведения и качества жизни детей с бронхиальной астмой. Практическая медицина. Педиатрия 2013; 6(75): 122–126. [Pechurov D.V., Voronina E.N., Poretskova G.Yu. Features of physical development, eating behavior and quality of life of children with bronchial asthma. Prakticheskaya meditsina. Pediatriya 2013; 6(75): 122–126. (in Russ.)]
23. Кузина Е.Н., Спивак Е.М., Ачкасов Е.Е., Мозжухина Л.И., Архипов И.В. Физическая активность у детей с атопической бронхиальной астмой. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2018; 2: 100–105. [Kuzina E.N., Spivak E.M., Achkasov E.E., Mozzhukhina L.I., Arhipov I.V. Physical activity in children with atopic bronchial asthma. Vestnik Vserossijskogo obsh-

- chestva specialistov po mediko-social'noj ekspertize, rehabilitacii i reabilitacionnoj industrii. 2018; 2: 100–105. (in Russ.)]
24. Кузина Е.Н., Спивак Е.М., Голубева А.М., Ачкасов Е.Е., Мозжухина Л.И. Компонентный состав тела у подростков с бронхиальной астмой в сочетании с избыточной массой тела. Вопросы детской диетологии 2018;

Поступила: 20.01.23

*Конфликт интересов:*

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

- 3(16): 57–60. [Kuzina E.N., Spivak E.M., Golubeva A.M., Achkasov E.E., Mozzhukhina L.I. Body composition in adolescents with bronchial asthma combined with overweight. Voprosy detskoj dietologii 2018; 16(3): 57–60. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2018–3–57–60

Received on: 2023.01.20

*Conflict of interest:*

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



## Врожденная метгемоглобинемия, вызванная аномальным гемоглобином М, у новорожденного с цианозом

И.С. Долгополов<sup>1</sup>, М.Ю. Рыков<sup>2,3</sup>, А.А. Рябцев<sup>4</sup>, С.Ю. Кольцова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия;

<sup>3</sup>Клиника «Второе мнение», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр имени Е.М. Бакуниной», Тверь, Россия

## Congenital methemoglobinemia and abnormal hemoglobin M variant in a newborn with cyanosis

I.S. Dolgoplov<sup>1</sup>, M.Yu. Rykov<sup>2,3</sup>, A.A. Ryabtsev<sup>4</sup>, S.Yu. Koltsova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>2</sup>Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Second Opinion Clinic, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Center, Tver, Russia

Врожденная метгемоглобинемия, особенно обусловленная патологическим гемоглобином М, — крайне редкая причина цианоза у новорожденных. Время начала и тяжесть клинических проявлений при болезни гемоглобина М зависит от того, какую цепь глобина затронула генетическая мутация.

Цель исследования. Представить случай врожденной метгемоглобинемии, связанный с болезнью гемоглобина М, не признанный в неонатальном периоде, обобщить данные по диагностике, терапии и прогнозу при данной патологии.

Клиническое наблюдение. У доношенного ребенка без органичной патологии отмечено развитие диффузного цианоза в раннем неонатальном периоде, снижение рSO<sub>2</sub> до 70%, резистентное к терапии кислородом, нарастающая анемия. Уровень метгемоглобина максимально до 17%. Снижение уровня метгемоглобина до 5,7% и стабилизация рSO<sub>2</sub> >90% получены после двух трансфузий эритроцитарной взвеси. При электрофорезе на 5-е сутки жизни патологических форм гемоглобина не выявлено. При повторном электрофорезе в возрасте 5 мес выявлена патологическая фракция гемоглобина 8,9%, соответствующая гемоглобину М Iwate. В течение первого года наблюдения рост и развитие ребенка соответствует возрастной норме; отмечается стабильный акроцианоз. Метгемоглобин в крови сохраняется на уровне 8,7–8,9% без специфической терапии в течение последних 6 мес.

Заключение. Диагностическими критериями диагноза врожденной метгемоглобинемии, вызванной дефектным гемоглобином М (М-гемоглобинопатия), явились высокий стойкий уровень метгемоглобина (9–12%) и выявленный аномальный вариант гемоглобина М при электрофорезе (HbM Iwate).

**Ключевые слова:** новорожденный, врожденная метгемоглобинемия, цитохром b5 редуктаза, гемоглобин М, цианоз.

**Для цитирования:** Долгополов И.С., Рыков М.Ю., Рябцев А.А., Кольцова С.Ю. Врожденная метгемоглобинемия, вызванная аномальным гемоглобином М, у новорожденного с цианозом. Росвестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 81–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-81-85

Congenital methemoglobinemia, especially caused by pathological hemoglobin M, is an extremely rare cause of cyanosis in newborns. The time to onset and severity of clinical manifestations in hemoglobin M disease depends on which globin chain the mutation occurred in.

**Purpose.** To present the case of congenital methemoglobinemia associated with hemoglobin M disease, not recognized in the neonatal period, to summarize the data on diagnosis, therapy, and prognosis for this pathology.

**Clinical case.** In a full-term child without organ pathology, the development of diffuse cyanosis in the early neonatal period, a decrease in pSO<sub>2</sub> of 70%, resistant to oxygen therapy, and increasing anemia were noted. The level of methemoglobin is up to a maximum of 17%. A decrease in the level of methemoglobin to 5.7% and stabilization of pSO<sub>2</sub> >90% were obtained after two transfusions of erythrocyte suspension. No pathological forms of hemoglobin were detected during electrophoresis on the 5<sup>th</sup> day of life. Repeated electrophoresis at the age of 5 months revealed a pathological hemoglobin fraction of 8.9% corresponding to hemoglobin M Iwate. During the first year of observation, the growth and development of the child corresponds to the age norm. Stable acrocyanosis. Methemoglobin in the blood remains at the level of 8.7–8.9% without specific therapy for the last 6 months.

**Conclusion.** The diagnosis of congenital methemoglobinemia due to the presence of defective hemoglobin M (M-hemoglobinopathy) was established basing on the high persistent level of methemoglobin (9–12%) and hemoglobin electrophoresis identified an abnormal hemoglobin M (HbM Iwate) variant.

**Key words:** newborn, congenital methemoglobinemia, cytochrome b5 reductase, hemoglobin M, cyanosis.

**For citation:** Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu., Ryabtsev A.A., Koltsova S.Yu. Congenital Methemoglobinemia and Abnormal Hemoglobin M Variant in a Newborn with Cyanosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(2): 81–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-81-85

Метгемоглобинемия — редкая причина цианоза у новорожденных. Приобретенная форма встречается чаще и возникает вторично при воздействии окислителей [1]. Врожденные формы метгемоглобинемии встречаются крайне редко и возни-

кают из-за аутосомно-рецессивных дефектов в гене *CYB5R3*, кодирующем NADH-цитохром-b5-редуктазу, или из-за аутосомно-доминантных мутаций в генах, кодирующих α-, β- и γ-глобиновые белки, известные под общим названием «гемоглобины М (HbM)» [2].

При этом снижается способность циркулирующего гемоглобина переносить кислород из-за превращения восстановленного железа  $[Fe^{2+}]$  в окисленное железо  $[Fe^{3+}]$ , которое не способно связываться с кислородом [3–6]. Конечным результатом этих изменений является уменьшение доставки кислорода, что приводит к тканевой гипоксии [1].

Тяжесть клинических проявлений заболевания зависит от уровня метгемоглобина в крови. Критический уровень метгемоглобина, после которого развиваются дыхательные, неврологические, метаболические нарушения, составляет 20% [7]. Однако для младенцев врожденная метгемоглобинемия потенциально опасна для жизни даже при более низком уровне метгемоглобина.

**Цель исследования:** представить случай врожденной метгемоглобинемии, связанный с болезнью гемоглобина М, не распознанный в неонатальном периоде, обобщить подходы к диагностике, терапии и прогноз при данной патологии.

**Клиническое наблюдение.** Ребенок, рожден в срок на 40-й неделе от матери 32 лет, от первой беременности. Масса тела при рождении 3820 г, длина 53 см, окружность головы 32 см. Оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. Семейный анамнез не отягощен.

Через 7 ч после родов наблюдался цианоз со снижением насыщения (сатурации) крови кислородом ( $pSO_2$ ) до 70%. Дыхательных нарушений не было. Частота сердечных сокращений составляла 140–150 в 1 мин. При эхокардиографии и на обзорной рентгенограмме грудной клетки врожденных аномалий сердца и сосудов, патологических изменений в легких не выявлено. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения искусственной вентиляции легких. На фоне подачи смеси с содержанием кислорода 100% уменьшения цианоза не наблюдалось,  $pSO_2$  сохранялась на уровне 70–75%. При этом в крови отмечались гипероксия 65 мм рт.ст. и гипокапния 24 мм рт.ст. Уровень мет-

гемоглобина составил 9,2%, гемоглобина — 151 г/л в 1-е сутки жизни. В биохимических анализах крови без патологии.

На фоне начатой терапии аскорбиновой кислотой в дозе 250 мг/кг/сут существенной клинической и лабораторной динамики не отмечалось. В конце 1-х суток жизни пациент переведен с искусственной вентиляции легких на респираторную поддержку через высокопоточную назальную канюлю AIRVO 6–7 л/мин (до 12 л/мин). В связи с сохраняющимся цианозом и низкой  $pSO_2$  (70–90%) доза аскорбиновой кислоты увеличена до 500 мг/кг/сут. Несмотря на это, у ребенка сохранялся диффузный цианоз и отмечались эпизоды десатурации до 80%. Гемодинамика стабильная, аускультативно дыхание проводилось во все отделы легких. Кожные покровы цианотичной окраски, равномерно теплые. Мышечный тонус флексорный, физиологический. Гепатоспленомегалии, признаков инфекционного синдрома, неврологических нарушений не выявлено. Уровень метгемоглобина сохранялся в пределах 9,0–9,8%. На 5-е сутки жизни в анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 115 г/л при уровне метгемоглобина 17%. После трансфузии одноклассной эритроцитарной взвеси из расчета 15 мл/кг уровень метгемоглобина снизился до 11,4%,  $pSO_2$  составила 84–86% (см. таблицу). Отмечалось исчезновение диффузного цианоза при сохранении акроцианоза. При проведении электрофореза не обнаружено патологических форм гемоглобина, уровни HbF 55,7%, HbA 43,7%, HbA2 0,6%. При снижении уровня гемоглобина до 104 г/л на 9-е сутки проведена повторная трансфузия эритроцитарной взвеси, что привело к падению уровня метгемоглобина до 5,7% и восстановлению  $pSO_2$  на стабильном уровне >90% при минимальной поддержке кислородом. Анемия носила гемолитический, регенераторный характер, о чем свидетельствовали уровни ретикулоцитов 11–21%. Биохимические показатели все время наблюдения оставались в пределах нормы. Анализы крови, выполненные в целях выявления вирусов герпеса, краснухи, цитомегаловируса, токсоплазмы, микоплазмы, хламидии, отрицательные.

На 14-е сутки пациент переведен на пероральный прием аскорбиновой кислоты 400 мг/кг/сут. Уровень метгемоглобина стабилизировался в пределах 11,6–13,7%. При этом пациент был гемодинамически стабилен, питался и дышал самостоятельно, не зависел от кислорода; неврологических нарушений при осмотре и при ультразвуковом исследовании головного мозга не выявлено. Выписан домой на 31-е сутки в удовлетворительном состоянии, с акроцианозом на фоне уровня метгемоглобина 13,3% и гемоглобина 111 г/л.

У пациента на протяжении всего периода наблюдения (11 мес) не выявлено патологических отклонений в росте и развитии. Уровень гемоглобина стабилизировался в пределах 126–132 г/л,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета, начальник Педиатрического медицинского центра Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9777-1220

170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., ген. дир. клиники «Второе мнение», научный сотрудник Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко;

ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru

105064 Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Рябцев Андрей Андреевич — зав. отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного клинического перинатального центра им. Е.М. Бакуниной, ORCID: 0000-0001-6764-3607

Кольцова Светлана Юрьевна — зам. гл. врача по педиатрической помощи Областного клинического перинатального центра им. Е.М. Бакуниной, ORCID: 0000-0002-0963-6297

170036 Тверь, Петербургское ш., д. 115, к. 3

Таблица. Динамика показателей анализов крови и результаты терапии  
Table. The dynamics of blood tests and the results of therapy

Показатели/сутки жизни	1-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	9-е сутки	15-е сутки	24-е сутки	60-е сутки	3,5 мес	5 мес	7–9 мес
SpO <sub>2</sub> , %	70	70	84–86	82–88	89–90	88–92	90–92	90–94	90–94	90–94
Метгемоглобин, %	9,2	17	11,4	10	5,7	10,9	13,2	10,4	8,9	8,7–8,9
Гемоглобин, г/л	151	115	130	104	120	130	109	119	126	130–132
Ретикулоциты, %	–	–	–	11	–	21	10	–	–	–
Цианоз	Общий	Общий	Акро	Акро	Акро	Акро	Акро	Акро	Акро	Акро
Аскорбиновая кислота, мг/кг/сут	250	500	500	400	400	400	400	400	Отмена	–
Трансфузии		В(III) Rh(+)		В(III) Rh(+)						

уровень метгемоглобина — 8,7–8,9%. Секвенирование по Сенгеру не выявило патологических или вероятно патологических мутаций в гене *CYB5R3* как одной из двух известных причин врожденной метгемоглобинемии. При повторном электрофорезе гемоглобина в возрасте 5 мес HbA 79,2%, HbA2 2%, HbF 9,7%. В зоне Z10 выявлено 8,9% патологической фракции, вероятнее всего, соответствующей HbM Iwate. Терапия аскорбиновой кислотой отменена. На настоящее время сохраняются акроцианоз и сероватый оттенок кожных покровов и слизистых оболочек. Специфическую терапию не получает.

### Обсуждение

Врожденная метгемоглобинемия — очень редкая причина цианоза у младенцев. При развитии цианоза необходимо в первую очередь исключить врожденные пороки сердца, легочную патологию и инфекции.

Врожденная форма метгемоглобинемии, связанная с аномальными формами гемоглобина, наследуется по аутосомно-доминантному типу и носит собирательное название «болезнь гемоглобина М». Гемоглобин М представляет собой измененную форму Hb из-за миссенс-мутации в генах, кодирующих альфа- (HbA1, HbA2), бета- (HbB) или гамма- (HbG1, HbG2) цепи глобина, способную соединиться лишь с окисленной, трехвалентной формой железа. Известно по крайней мере 13 вариантов гемоглобина М, включая HbM Boston, HbM Iwate, HbM Saskatoon, HbM Hyde Park, HbFM Osaka, HbFM Fort Ripley, HbM Milwaukee-1 [3, 8].

Болезнь гемоглобина М представляет опасность для новорожденных в связи с гипоксией, развивающейся на фоне адаптационного состояния перехода ко внеутробной жизни, даже при уровне метгемоглобина 9–10%. У детей старшего возраста и взрослых пациентов с вариантами гемоглобина М обычно уровни метгемоглобина составляют менее 20%, мало симптомов или симптомы отсутствуют за исключением сохраняющегося пожизненно цианотичного оттенка кожных покровов и слизистых оболочек [2, 9].

Симптомы врожденной метгемоглобинемии обусловлены гипоксемией, вызванной неэффективным газообменом [10, 11]. Уровень метгемоглобина от 3 до 15% вызывает незначительный акро-, реже легкий диффузный цианоз, а уровень более 15% ведет к стойкому диффузному цианозу. Уровни 25–50% сопровождаются головной болью, одышкой, головокружением, обмороками, слабостью, спутанностью сознания, симптоматикой нарушения функции сердечно-сосудистой системы; уровни 50–70% вызывают делирий, судороги, кому, выраженный ацидоз, а уровни выше 70% обычно приводят к смерти [1, 2].

На врожденную метгемоглобинемию указывает невозможность компенсировать цианоз и повысить pSO<sub>2</sub> ингаляцией 100% кислорода. Измерение насыщения кислородом с помощью пульсоксиметра в случае метгемоглобинемии неприменимо, так как пульсоксиметр пропускает свет с двумя длинами волн (600 и 940 нм), тогда как метгемоглобин поглощает свет с длиной волны 660 и 940 нм. «Золотым стандартом» диагностики признано использование СО-оксиметрии [11, 12]. Метгемоглобин, который в норме составляет 1% от общего гемоглобина, не может переносить кислород, при этом кривая диссоциации кислорода смещается влево. Анализ кривой диссоциации кислорода P50 обеспечивается большинством современных анализаторов газов крови и может помочь в диагностике заболевания, однако не подходит для новорожденных из-за отсутствия референтного диапазона [13].

В представленном клиническом наблюдении в первые часы жизни отмечено снижение pSO<sub>2</sub> до 70% на фоне искусственной вентиляции легких и инсуффляции 100% кислорода. При этом в крови отмечались гипероксия и гипокапния, что свидетельствовало о неэффективном включении кислорода в молекулу гемоглобина. Отмечался рост содержания метгемоглобина с 9,2% на 4-е сутки жизни до 17% в последующие дни. На 7-е сутки развилась анемия гемолитического характера, что также характерно для врожденной метгемоглобинемии.

Диагностика врожденной метгемоглобинемии включает поиск двух известных этиологических причин и базируется на тесте активности фермента СУВ-5-редуктазы с молекулярно-генетическим исследованием гена *CYB5R3* и электрофорезе гемоглобина, с последующим секвенированием генов, кодирующих цепи глобина у ребенка и родителей. К сожалению, определение активности СУВ-5-редуктазы не дает однозначных результатов у детей первого года жизни. У новорожденных уровень активности фермента составляет только 50–60% от нормы взрослых и только к 12 мес достигает референтного диапазона [1, 3].

Наличие патологической формы гемоглобина М при проведении электрофореза может быть замаскировано высоким уровнем гемоглобина F, наблюдаемым в первый месяц жизни ребенка [11, 14]. Данный феномен наблюдался у нашего пациента, у которого при проведении электрофореза на 7-е сутки жизни не были выявлены патологические формы гемоглобина М на фоне гемоглобина F 56%. Уровень гемоглобина М8,9%, соответствующего HbM Iwate, был выявлен спустя 5 мес при повторном исследовании, когда уровень гемоглобина F снизился до 9,7%.

Решение о проведении лечения врожденной метгемоглобинемии основывается на тяжести симптомов, а не только на уровне метгемоглобинемии. Патогенетическая терапия при врожденной метгемоглобинемии, вызванной дефектом NADH-цитохром b5 редуктазы, заключается во внутривенном введении метиленового синего (0,5–2 мг/кг в течение 5 мин) [5]. Перед началом терапии следует провести тестирование активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [15]. Альтернативой метиленовому синему может быть аскорбиновая кислота, которая используется в случаях, когда метиленовый синий недоступен, а также в случаях комбинации метгемоглобинемии и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Аскорбиновая кислота напрямую снижает уровень метгемоглобина, однако требуются многократные введения препарата, чтобы добиться стойкого эффекта [1].

При решении вопроса о проведении терапии следует учитывать, что терапия метиленовым синим и аскорбиновой кислотой неэффективна в случае, если врожденная метгемоглобинемия связана

с дефектным гемоглобином М [1, 16]. В этом случае гипербарическая оксигенация или обменные трансфузии эритроцитарной массы — единственно приемлемые варианты лечения [1]. Назначение нашему пациенту высоких доз аскорбиновой кислоты не привело к ожидаемому эффекту, что косвенно указывало на генез метгемоглобинемии. Отмечался рост уровня метгемоглобина до 17% с рSO<sub>2</sub> 70% на 5-е сутки жизни. И только повторные трансфузии крови позволили снизить уровень метгемоглобина до 10%, а затем и до 5,7% с восстановлением рSO<sub>2</sub> >90%.

Пациенты с врожденной метгемоглобинемией хорошо адаптированы к высоким уровням метгемоглобина от 10 до 30%, и, как правило, заболевание проявляется только цианозом и темно-коричневой кровью в качестве основных признаков. При таких уровнях метгемоглобина у пациентов часто отсутствуют симптомы или могут наблюдаться головные боли, тахикардия и легкая одышка [1]. При этом у больных формируется адаптивная полицитемия.

### Заключение

На основании проведенного обследования и характерной клинической картины соматически здоровому ребенку с высоким уровнем метгемоглобина в крови (9–12%) установлен диагноз: врожденная метгемоглобинемия, обусловленная наличием дефектного гемоглобина М (М-гемоглобинопатия). Основным диагностическим критерием М-гемоглобинопатии послужило обнаружение дефектного гемоглобина М (HbM Iwate) при электрофорезе гемоглобина. Врожденную метгемоглобинемия следует учитывать при дифференциальной диагностике цианоза в периоде новорожденности в отсутствие сердечно-легочной патологии. В случае высокого уровня метгемоглобина в сочетании с развитием гемолитической анемии необходимо осуществлять поиск нестабильных вариантов гемоглобина. В неонатальной популяции лечение следует начинать рано в связи с ограниченными компенсаторными возможностями в первый месяц жизни. При этом нужно учитывать неэффективность применения метиленового синего и аскорбиновой кислоты при болезни гемоглобина М и прибегать к гипербарической оксигенации и обменным трансфузиям эритроцитарной массы.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I., Russo R., Barcellini W., Fermo E., et al.; SWG of red cell and iron of EHA and EuroBloodNet. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *Am J Hematol* 2021; 96(12): 1666–1678. DOI: 10.1002/ajh.26340
2. Curry S. Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1982; 11(4): 214–221. DOI: 10.1016/s0196-0644(82)80502-7
3. Ludlow J.T., Wilkinson R.G., Nappe T.M. Methemoglobin. 2021 Sep 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726002/> / Ссылка активна на 20.02.2023.
4. Биктимирова А.А., Камалова А.А., Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Гаянова Ч.И., Сайфуллина Р.М. и др. Случай метгемоглобинемии у младенца с цианозом. *Педиатр*

- 2019; 10(4): 111–116 [Biktimirova A.A., Kamalova A.A., Sabirova D.R., Shakirova A.R., Gayanova C.I., Saifullina R.M. et al. Case of methemoglobinemia in an infant with cyanosis. *Pediatr* 2019; 10(4): 111–116. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED104111–116
5. *Da-Silva S.S., Sajan I.S., Underwood J.P.* Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn — a case report. *Pediatrics* 2003; 112(2): e158–161. DOI: 10.1542/PEDS.112.2.E158
6. *Клейменова И.С., Швырев А.П., Середняк В.Г., Сотникова Н.А., Краснокутская А.И., Казанец Е.Г. и др.* Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011; 56(6): 80–87. [Kleimenova I.S., Shyrev A.P., Seredniak V.G., Sotnikova N.A., Krasnokutskaja A.I., Kazanets E.G. et al. Type II hereditary enzymopenic methemoglobinemia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2011; 56(6): 80–87. (in Russ.)]
7. *Lyle A.N.J., Spurr R., Kirkey D., Albert C., Billimoria Z., Perez J., Puia-Dumetrescu M.* Case report of congenital methemoglobinemia: an uncommon cause of neonatal cyanosis. *Matern health, neonatol and perinatal* 2022; 8(1): 7. DOI: 10.1186/S40748–022–00142–0
8. *McGrath J.S., Datir S., O'Brien F.* Why so blue? A case of neonatal cyanosis due to congenital methaemoglobinaemia (HbM Iwate). *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016216805. DOI: 10.1136/BCR-2016–216805
9. *Mutlu B., Yılmaz Keskin E., Oliveira A.C., Relvas L., Bento C.* A Rare Cause of Cyanosis Since Birth: Hb M-Iwate. *Turk J Haematol* 2019; 36(4): 299–301. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0123
10. *Lin C.Y., Yang J.M., Chen C.T., Hsu Y.W., Huang C.J., Chen C.C., Tsai H.J.* Anesthetic management of a patient with congenital methemoglobinemia. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2009; 47(3): 143–146. DOI: 10.1016/S1875–4597(09)60042–4
11. *Ashurst J., Wasson M.* Methemoglobinemia: a systematic review of the pathophysiology, detection, and treatment. *Del Med J* 2011; 83(7): 203–208
12. *Ward J., Motwani J., Baker N., Nash M., Ewer A.K., Toldi G.* Congenital Methemoglobinemia Identified by Pulse Oximetry Screening. *Pediatrics* 2019; 143(3): e20182814. DOI: 10.1542/peds.2018–2814
13. *Srinivasan A.J., Morkane C., Martin D.S., Welsby I.J.* Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? *Expert Rev Hematol* 2017; 10(5): 449–458. DOI: 10.1080/17474086.2017.1313699
14. *Percy M.J., Lappin T.R.* Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b(5) reductase deficiency. *Br J Haematol* 2008; 141(3): 298–308. DOI: 10.1111/j.1365–2141.2008.07017.x
15. *Allegaert K., Miserez M., Lerut T., Naulaers G., Vanhole C., Devlieger H.* Methemoglobinemia and hemolysis after enteral administration of methylene blue in a preterm infant: relevance for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg* 2004; 39(1): E35–37. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.09.045
16. *Fanaroff M.C.W.* Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2019; 1850

Поступила: 24.11.23

Received on: 2023.11.24

**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 Бараката: клинический полиморфизм заболевания

Н.М. Зайкова, С.Л. Морозов, С.Е. Рябова, В.В. Длин

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

## Barakat syndrome: clinical polymorphism of the disease

N.M. Zaikova, S.L. Morozov, S.E. Ryabova, V.V. Dlin

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

Синдром Бараката (MIM#146255) — редкое аутомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией гена *GATA3* и проявляющееся гипопаратиреозом (H), нейросенсорной глухотой (D) и почечной недостаточностью (R). HDR-синдром характеризуется высокой клинической вариабельностью. Точная распространенность этого заболевания неизвестна, в литературе описано 180 случаев. Представлены 2 клинических случая. У обоих пациентов выявлена гетерозиготная мутация *de novo* в гене *GATA3*. Наши наблюдения демонстрируют вариабельность клинических фенотипов и неблагоприятный прогноз заболевания у пациентов с синдромом Бараката. Синдром следует предполагать в случаях ранней выраженной глухоты и признаков заболевания почек для своевременной диагностики и назначения соответствующей терапии, включая профилактику прогрессирования хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** дети, почечная недостаточность, синдром Бараката, гипопаратиреоз, аномалии развития почек.

**Для цитирования:** Зайкова Н.М., Морозов С.Л., Рябова С.Е., Длин В.В. Синдром Бараката: клинический полиморфизм заболевания. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 86–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-86-92

Barakat Syndrome (MIM#146255) is a rare autosomal dominant disease caused by *GATA3* gene mutation and manifested by hypoparathyroidism (H), sensorineural deafness (D), and renal disease (R). HDR syndrome characterized by high clinical variability and prognosis. The exact prevalence of this disease is unknown, 180 cases are reported in the literature. Two clinical cases are presented. *De novo* heterozygous mutation in the *GATA3* gene was detected in both patients. Our observations demonstrate variability of clinical phenotypes and poor prognosis in patients with Barakat Syndrome. The syndrome should be suspected in cases of early high-grade deafness and kidney disease presentation for the purpose of early diagnosis and appropriate therapy including the prevention of CKD progression.

**Key words:** children, renal insufficiency, Barakat syndrome, hypoparathyroidism, abnormalities of kidney development.

**For citation:** Zaikova N.M., Morozov S.L., Ryabova S.E., Dlin V.V. Barakat syndrome: clinical polymorphism of the disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 86–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-86-92

Синдром Бараката (MIM#146255) впервые описан А.У. Barakat и соавт. [1] в 1977 г. у sibсов с гипопаратиреозом, нейросенсорной глухотой и изменениями в почках. Синдром Бараката, также известный как синдром HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness and various renal tissue abnormalities), — аутомно-доминантное генетическое

заболевание, вызванное гаплонедостаточностью гена *GATA*-связывающего белка 3 (*GATA3*) [2, 3]. Ген *GATA3* экспрессируется в развивающихся околоточевидных железах, внутреннем ухе и почках, а также в тимусе и центральной нервной системе [3]. Ген *GATA3* играет ключевую роль в развитии Т-клеток; фактически *GATA1*, *GATA2* и *GATA3* — факторы, необходимые для гемопоэза. Транс-действующий фактор транскрипции *GATA3* представляет собой белок, специфичный для Т-клеток, принадлежащий к семейству факторов транскрипции типа *GATA*, кодируемых геном *GATA3*, расположенным на хромосоме 10 человека. Длина полипептидной цепи белка составляет 443 аминокислоты, а молекулярная масса — 47 916 (рис. 1) [4].

Генетические мутации, которые могут вызывать HDR-синдром, включают миссенс- или нонсенс-патогенные варианты, небольшие вставки или делеции, которые вызывают структурные вариации в гене *GATA3* [5]. К настоящему времени точных данных о распространенности заболевания в популяции нет, так как идентифицируемые варианты *GATA3* имеются не у всех пациентов с клиническими признаками, сходными с синдромом Бараката [6].

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** 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 e-mail: nataliazaikova@mail.ru

Морозов Сергей Леонидович — 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: 0000-0002-0942-0103

Рябова Светлана Евгеньевна — мл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3646-7062

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

**Клинический случай 1.** Мальчик 2008 г.р., от первой беременности, преждевременных самостоятельных родов на 35–36-й неделе гестации. При рождении весовые показатели ниже среднего: рост 46 см, масса 2400 г. Семейный анамнез неотягощен (случаев умственной отсталости, гипокальциемии, почечной недостаточности и глухоты в семье не выявлено), брак не близкородственный. На 16-й неделе гестации при ультразвуковом исследовании подозревалась агенезия одной из почек. Раннее физическое развитие ребенка проходило с отставанием, отмечалась задержка речевого развития. Наблюдается с рождения отоларингологом-сурдологом по поводу нейросенсорной тугоухости IV ст., проведена кохлеарная имплантация; офтальмологом по поводу гиперметропии и астигматизма. Наблюдался педиатром в связи с диагностированной в периоде новорожденности кистозной дисплазией обеих почек, постоянной гипокальциемией с 3 мес жизни.

Впервые обследован в отделении нефрологии НИКИ педиатрии и детской хирургии в возрасте 13 лет в связи с повышением уровня креатинина в крови, выявленным при плановом осмотре у педиатра. По данным клинического обследования физическое развитие ребенка очень высокое (рост >97%, масса тела 90–97%), отмечаются гиперметропия слабой степени, астигматизм гиперметропический прямого типа, эквинусоварусные установки стоп, сгибательные установки голеней, разгибательные установки бедер, сгибательные установки пальцев кистей, вторичные нарушения походки. Лабораторное исследование выявило гипокальциемию (Са общий — 2,07 ммоль/л при норме от 2,25 ммоль/л; Са ионизированный — 0,96 ммоль/л при норме 1,16 ммоль/л и выше), гиперфосфатемию (2,45 ммоль/л при норме до 2,26 ммоль/л), магний на нижней границе нормы — 0,67 ммоль/л (норма 0,66–1,07 ммоль/л), низкий уровень

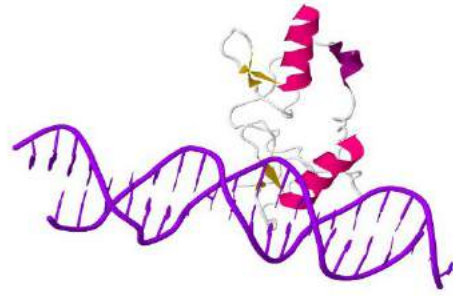
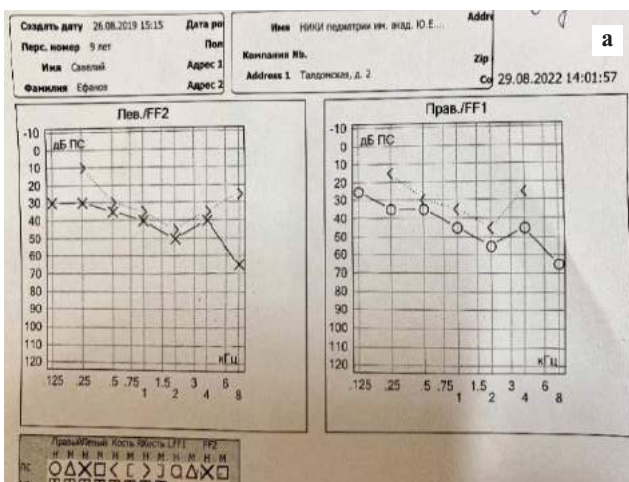


Рис. 1. Трехмерная структура гена *GATA3-ZnF1* человека на основе модели мышиного *GATA1 ZnF1* (Katherine U. Gaynor, 2009) [4].

Fig. 1. Three-dimensional structure of the human *GATE 3-Zf1* gene based on the mouse *GATE 1 Nf1* model (Catherine W. Gaynor, 2009) [4].

паратгормона — 7,1 пг/мл (норма 16–62 пг/мл). Функция почек снижена: уровень креатинина в крови 93 мкмоль/л, мочевины 6,6 ммоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 73,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует хроническое болезни почек II стадии, по кислотно-основному состоянию компенсирован. Мочевой синдром представлен низкомолекулярной протеинурией (в 5 раз повышен уровень  $\beta_2$ -микроглобулина), гипо/гиперкальциурия и микроальбуминурия не выявлены. По данным аудиограммы нейросенсорная двусторонняя тугоухость IV степени (рис. 2, а). По данным ультразвукового исследования почек паренхима дифференцирована справа плохо, слева — недостаточно четко, утолщена, эхогенность повышена (несколько выше эхогенности печени), по цветовому доплеровскому картированию — кровоток несколько диффузно обеднен, в паренхиме обеих почек визуализируются немногочисленные кисты, максимальными размерами: справа — 0,4×0,3 см, слева — 0,3×0,3 см, объем почек снижен с обеих сторон — менее 25% (рис. 2, б). По данным суточного мониторинга артериального давления призна-



бРис. 2. Аудиограмма (а) и ультразвуковая картина правой почки (б) больного Е., 13 лет.  
Fig. 2. Audiogram (а) and ultrasound picture of the right kidney (б) of patient E., 13 years old.

ков артериальной гипер- и гипотензии не выявлено. По данным денситометрии умеренное повышение общей минеральной плотности костной ткани.

Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование: полное экзомное секвенирование, обнаружен ранее описанный патогенный вариант (rs1832792205) в гетерозиготном состоянии в 4-м экзоне из 6 гена *GATA3*, приводящий к замене аминокислоты аргинин на глутамин в положении 276 (p.Arg276 Gln, мутация типа миссенс). Функциональный анализ показал, что наличие этого варианта приводит к нарушению функции белка. Эта мутация была подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру у пробанда и не подтверждена у родителей.

Таким образом, на основании данных анамнеза и молекулярно-генетического исследования у мальчика подтвержден диагноз синдрома Бараката. С нефропротективной целью назначен энalapрил в дозе 0,2 мг/кг, проводится динамическое наблюдение.

**Клинический случай 2.** Мальчик 7 лет (2015 г.р.) наблюдается нефрологом в связи с врожденной патологией почек (кистозная дисплазия обеих почек, двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени, состояние после эндоскопической коррекции рефлюкса с двух сторон), быстрым прогрессированием хронической болезни почек до IV стадии.

Из анамнеза известно, что беременность первая, протекала с токсикозом на всем протяжении. Роды срочные самостоятельные. При рождении масса тела 4150 г, длина тела 55 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Семейный анамнез отягощен — у отца гипоплазия и кисты обеих почек, брак не близкородственный. Раннее физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту, привит по индивидуальному графику. Инфекционные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции частые, рецидивирующие инфекции мочевой системы, вторичный обструктивный рецидиви-

рующий пиелонефрит. По данным клинического обследования физическое развитие ребенка выше среднего, гармоничное (рост 75–90%, масса тела 90–97%). Наблюдается отоларингологом-сурдологом по поводу двусторонней сенсоневральной тугоухости II степени (рис. 3, а).

Лабораторное исследование не выявило гипокальциемию, гиперфосфатемию (Ca общий 2,3 мМоль/л, Ca ионизированный 1,17 мМоль/л, фосфор 1,56 мМоль/л); отмечался гиперпаратиреоз (паратгормон 122,4 пг/мл). Уровень  $\beta_2$ -микроглобулина повышен в 3 раза, отмечалась умеренная микроальбуминурия (150 мкг/мг креатинина). Выявлено нарушение азотовыделительной функции почек (мочевина 17,1 мМоль/л, креатинин 209 мкмоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации 22,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, кислотно-основное состояние — субкомпенсированный метаболический ацидоз (рН крови 7,36, ВЕ (b) — 4,9 мМоль/л, HCO<sub>3</sub> std 21 мМоль/л, pCO<sub>2</sub> 34 мм рт.ст.).

При суточном мониторинговании артериального давления регистрируются признаки стабильной систолидиастолической артериальной гипертензии в ночное время. По данным ультразвукового исследования почки плохо дифференцируются от окружающих тканей, подвижность правой почки — 5,3%, левой почки — 3,7% (норма до 1,8%); отмечается ротация почек в ортостазе, контур обеих почек неровный, уменьшение размеров обеих почек (правая 6×4,2×4,2 см, объем 36,9 см<sup>3</sup>; левая 5,7×4,5×4,5 см, объем 48,3 см<sup>3</sup>), объем почек соответствует 10%; паренхима не дифференцирована, эхогенность повышена (выше эхогенности печени), истончена на полюсах обеих почек, при осмотре высокочастотным линейным датчиком в пирамидках определяются точечные гиперэхогенные включения; кровоток диффузно обеднен, центральный эхокомплекс деформирован. Двусторонняя каликоэктазия, двусторонний мегауретер. Гипоплазия обеих почек

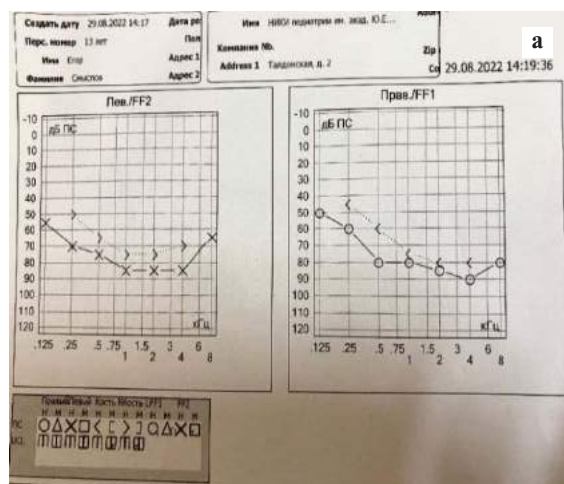


Рис. 3. Аудиограмма (а) и ультразвуковая картина почек (б) у больного С., 7 лет.  
Fig. 3. Audiogram (a) and ultrasound picture of kidneys (b) in patient С, 7 years old.



с кистозом. Состояние после эндоскопической коррекции двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса (рис. 3, б).

Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого обнаружен ранее не описанный вероятно патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 4 из 5 гена *GATA3*, приводящий к разрушению канонического сайта сплайсинга. Эта мутация подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру у пробанда и не выявлена у родителей.

Учитывая данные анамнеза заболевания, наличие гипоплазии обеих почек, двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса, нарушение азотовыделительной функции — хронической болезни почек IIIb стадии, и данные молекулярно-генетического исследования и выставлен диагноз синдром Бараката. Гиперпаратиреоз является следствием почечной недостаточности после перенесенного двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса с развитием вторично-сморщенной почки. В настоящее время в связи с хронической болезнью почек IV стадии ребенок продолжает получать метаболическую, нефропротективную и симптоматическую терапию, проходит вакцинацию по программе детей, готовящихся к трансплантации почки.

### Обсуждение

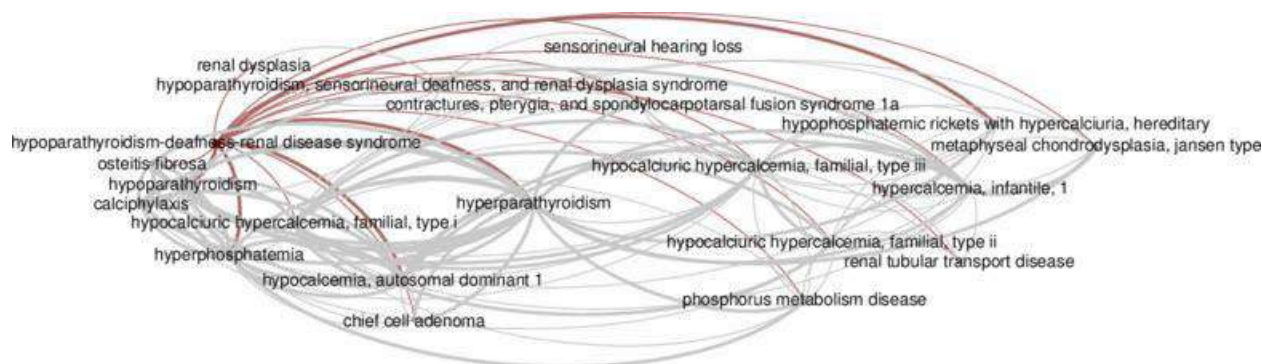
Точная распространенность заболевания неизвестна, так как синдром HDR весьма гетерогенен [7–10]. В настоящее время описаны около 180 пациентов из США, Японии, Индии, Китая, Европы и Ближнего Востока. Существует одинаковая распространенность заболевания среди этнических групп, полов и возрастов. Число людей с HDR-синдромом, безусловно, будет увеличиваться по мере роста клинической осведомленности об этой болезни [9].

Типичная клиническая триада синдрома Бараката включает наличие первичного гипопаратиреоза, нейросенсорной глухоты и аномалий почек. Именно гаплонедостаточность генов, связанных с развитием околощитовидных желез, почек и струк-

тур внутреннего уха, преддверно-улиткового нерва (VIII), центральных отделов слухового анализатора, приводит к широкому диапазону пенетрантности и, следовательно, к клиническому проявлению синдрома [11]. Триада гипопаратиреоз, нейросенсорная глухота и почечная недостаточность обычно наблюдается у 62,3% пациентов, у 28,6% пациентов выявляются только гипопаратиреоз и глухота, около 2,6% пациентов имеют только глухоту и заболевания почек [12, 13]. Широкий спектр фенотипической изменчивости описан и в других исследованиях, опубликованных в научной литературе (рис. 4) [7, 10, 11, 13–16].

В нашем исследовании у обоих мальчиков выявлена нейросенсорная тугоухость и дисплазия почек с кистозом, и только в первом случае встречался гипопаратиреоз. Именно у этого пациента обнаружена патогенная мутация типа миссенс в гетерозиготном состоянии в 4-м экзоне гена *GATA3*, приводящая к замене аминокислоты аргинин на глутамин в положении 276 (p.Arg276Gln.), что и вызывает полную триаду синдрома Бараката. У второго пациента по данным молекулярно-генетического исследования обнаружен ранее не описанный вероятно патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в 4-м экзоне гена *GATA3*, приводящий к разрушению канонического сайта сплайсинга, что, возможно, проявлялось неполным синдромом Бараката (кистозная дисплазия почек и нейросенсорная тугоухость II степени и отсутствие гипопаратиреоза), у его отца выявлены гипоплазия и кисты обеих почек. Возможно, порок развития почек у отца не связан с мутацией гена *GATA3*, однако нельзя исключать возможность наличия у отца мозаичной соматической мутации *GATA3* в почках. Таким образом, нами показана вариабельность клинических проявлений синдрома Бараката в зависимости от мутации гена.

Наиболее постоянным признаком синдрома Бараката служит двусторонняя нейросенсорная глухота, которая обычно появляется в детстве [14, 17]. У пациентов на ранних этапах развивается умеренное или тяжелое сенсоневральное нарушение слуха,



Copyright © Weizmann Institute of Science - www.malacards.org

Рис. 4. Графическая сеть из 20 основных заболеваний, связанных с синдромом HDR (Nesbit MA, 2004) [16].

Fig. 4. Graphical network of 20 major diseases associated with HDR syndrome (Nesbit MA, 2004) [16].

преимущественно двустороннее и симметричное [14]. Известно, что высокочастотные сенсоневральные нарушения слуха у больных с синдромом Бараката прогрессивно ухудшаются с возрастом [12, 18]. У обоих мальчиков с рождения отмечалось нарушение слуха. Однако несмотря на то что в литературе сообщается о нейросенсорной глухоте, точное время ее начала не очень хорошо известно, поскольку это медленно прогрессирующее заболевание и большинство пациентов обычно не обращаются за ранней медицинской помощью. Во время клинического обследования, если у пациента глубокая или очевидная глухота или имеется семейная история глухоты, это может дать ключ к ранней диагностике синдрома HDR. Если глухота легкой или средней степени тяжести не выявляется во время обычного клинического обследования и пациент также не знает о ее наличии, диагноз синдрома HDR становится сомнительным. Это «серая зона» указанной болезни, при попадании результата в «серую зону» он не может однозначно расцениваться ни как норма, ни как патология и рассматривается как сомнительный [7, 10, 14].

Гипопаратиреоз при синдроме HDR может варьировать от бессимптомного течения до возникновения миалгии, нарушений нервно-мышечной возбудимости, нефебрильных судорог или выраженной тетании, вызванной тяжелой гипокальциемией [10, 19, 20]. Большинство больных с HDR-синдромом изначально лечились как пациенты с первичным гипопаратиреозом [9, 18]. В наших наблюдениях у первого пациента выявлен гипопаратиреоз с выраженной гипокальциемией без признаков тетании, у второго отмечен гиперпаратиреоз с нормальным уровнем кальция в крови. Симптомов поражения нервной системы с судорожным синдромом у наших пациентов не было выявлено.

Почечные проявления встречаются в 90% случаев, являются наиболее гетерогенным клиническим компонентом, могут быть функциональными или структурными и включают нефротический синдром, кистозную почку, дисплазию почек, гипо- или аплазию, деформацию лоханки, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и нефросклероз, что выявлено и у наших пациентов [18, 21]. Кроме того, имеются данные о выявлении у пациентов с синдромом Бараката протеинурии, гематурии, почечного канальцевого ацидоза и нефрокальциноза [8]. У наших пациентов мочевого синдром был представлен низкомолекулярной протеинурией и микроальбуминурией. Прогноз у больных с синдромом Бараката обычно зависит от тяжести почечной недостаточности [17, 22]. В литературе описано, что у большинства пациентов наблюдается прогрессирующее течение хронической болезни почек вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности, что требовало

проведения замещающей функцию почек терапии. У описанного нами второго пациента рано наступили признаки почечной недостаточности.

Таким образом, только у одного описанного нами пациента (клинический случай 1) выявлена вся триада синдрома Бараката (гипопаратиреоз, нейросенсорная тугоухость и кистозная дисплазия обеих почек). Отсутствие мутации у членов обеих семей предполагает, что это мутация *de novo*, хотя обычно сообщается, что случаи синдрома HDR наследуются доминантно [10, 23]. В таблице представлены описанные в литературе клинические случаи синдрома Бараката [10, 12, 17, 19, 20, 22]. В представленных в литературе клинических случаях кроме гипотиреоза, гипокальциемии и сенсоневральной тугоухости основным симптомом заболевания был судорожный синдром, который не встречался у наших пациентов; почти в 42% случаев определялись кистозная дисплазия и гипоплазия почек, у мальчиков и девочек заболевание выявлялось в равной пропорции.

### Заключение

Таким образом, несмотря на одинаковый, подтвержденный молекулярно-генетическим методом диагноз синдрома Бараката в обоих приведенных клинических случаях, прогноз для жизни различен. Учитывая более раннее и более значительное снижение скорости клубочковой фильтрации у второго пациента, диализ и, вероятно, трансплантация почек потребуются ему гораздо раньше, чем первому, значительно ухудшив качество жизни. Однако стоит отметить, что, несмотря на значительно более высокую скорость клубочковой фильтрации у первого ребенка, степень нейросенсорной тугоухости у него тяжелее, чем у второго ребенка, и это также снижает качество жизни пациента. Приведенные данные подтверждают фенотипическую гетерогенность синдрома Бараката, проявляющуюся разной степенью нейросенсорной тугоухости, гипопаратиреозом, различными аномалиями мочевой системы и разной степенью прогрессирования почечной недостаточности. Более раннее снижение скорости клубочковой фильтрации и прогрессирование хронической болезни почек приводит, соответственно, к ранней потребности в замещающей функцию почек терапии, что и определяет прогноз для жизни каждого пациента с синдромом Бараката. Различия по частоте обнаружения или вариабельность основных симптомов и раннее развитие почечной недостаточности, обнаруживаемые при HDR-синдроме, обосновывают раннее проведение молекулярно-генетического исследования. Своевременная постановка диагноза синдрома Бараката позволит рано назначить нефропротективную терапию и снизить скорость прогрессирования хронической болезни почек.

Таблица. Сравнительные фенотипические характеристики представленных нами клинических случаев детей с синдромом HDR и ранее описанных в литературе случаев  
Table. Comparative phenotypic characteristics of the clinical cases presented by us in children with HDR syndrome and cases previously described in the literature

Показатель	Клинический случай											
	Случай 1	Случай 2	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6	Пациент 7	Пациент 8	Пациент 9	Пациент 10
Пол	м	м	ж	ж	ж	ж	м	м	м	м	ж	ж
Возраст постановки диагноза	13 лет	7 лет	1 мес	11 мес	2 года	1 мес	13 лет	58 лет	19 лет	13 лет	14 лет	33 года
Функция околотитовидной железы на момент постановки диагноза												
Гипопаратиреоз	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Клинические особенности	Плохая прибавка массы тела	Гиперзотемия с 1 мес жизни	Плохая прибавка массы тела	Судороги	Боли в нижних конечностях	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги	Судороги
	Р, ммоль/л (норма 1,29–2,26)	1,56	1,56	2,907	Неизвестно	2,71	2,196	2,32	1,71	3,068	3,7	1,51
Са ионизированный, ммоль/л (норма 1,13–1,32)	0,96	1,17	1,2	1,1	Неизвестно	1,5	1,4	1,325	1,86	1,675	1,62	1,3
ПТТ, пг/мл (норма 16–62)	7,1	122,4	7–10	5–9	20	9	13	5	9,96	20	22	7
Степень сенсоневральной тугоухости	IV	II	II	II	II	II	II	IV	II	II	II	II
Ультразвуковая картина	Кистозная дисплазия почек	Кистозная дисплазия почек, ПМР	Норма	Норма	Норма	Почечная дисплазия	Норма	Дисплазия почек	Гипоплазия обеих почек	Гипоплазия левой почки	Норма	Гипоплазия правой почки
	сht10g:8106004G>A c.827G>A ENSP00000368632.3; p.Arg276Gln	10g:8106102G>A ENST00000379328.3; c.924+1G>A	Exon 6 c.1063delC p.L355X	Exon 3 c.432insG p.K303X	Exon 4 c.784A>G p.R262G	Intron 5/exon 6 boundary c.1051-1G>T p.L351fsX18	Exon 5 c.942T>A p.C318S	Not identified	Exon 2 c.529dupC p.Arg177profsX126	Exon 4 p.R276Q c.827G>A	Exon 2 c.286delT p.W96GfsX99	Exon 4 p.R299Q
Генетическое исследование												

Примечание. ПТТ – паратиреоидный гормон.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Barakat A.Y., D'Albora J.B., Martin M.M., Jose P.A. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J Pediatr* 1977; 91: 61–64. DOI: 10.1016/s0022-3476(77)80445-9
2. Bilous R.W., Murty G., Parkinson D.B., Thakker R.V., Coulthard M.G., Burn J. et al. Brief report: autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1069–1074. DOI: 10.1056/NEJM199210083271506
3. Van Esch H., Groenen P., Nesbit M.A., Schuffenhauer S., Lichtner P., Vanderlinden G. et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000; 406: 419–422. DOI: 10.1038/35019088
4. Gaynor K.U., Grigorieva I.V., Nesbit M.A., Cranston T., Gomes T., Gortne L. et al. A Missense GATA3 Mutation, Thr272Ile, Causes the Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10): 3897–3904. DOI: 10.1210/jc.2009-0717
5. Zahirieh A., Nesbit M.A., Ali A., Wang K., He N., Stangou M. et al. Functional Analysis of a Novel GATA3 Mutation in a Family with the Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2445–2450. DOI: 10.1210/jc.2004-1969
6. Joseph A.D.D., Srisena N.D., Thirunavukarasu K., Vathualan S., Strelow V., Yamamoto R. et al. Hypoparathyroidism, Sensorineural deafness and renal disease (Barakat syndrome) caused by a reduced gene dosage in GATA3: a case report and review of literature. *BMC Endocr Disord* 2019; 19(1): 111. DOI: 10.1186/s12902-019-0438-4
7. Fukami M., Muroya K., Miyake T., Iso M., Kato F., Yokoi H. et al. GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J* 2011; 58(2): 117–121. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-234
8. Yu S., Chen WX., Lu W., Chen C., Ni Y., Duan B. et al. Novel heterozygous GATA3 and SLC34A3 variants in a 6-year-old boy with Barakat syndrome and hypercalciuria. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(5): 1222. DOI: 10.1002/mgg3.1222
9. Barakat A.J., Raygada M., Rennert O.M. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A*. 2018; 176(6): 1341–1348. DOI: 10.1002/ajmg.a.38693
10. Yesiltepe Mutlu G., Kırmızıbekmez H., Nakamura A., Fukami M., Hatun S. Novel De novo GATA binding protein 3 mutation in a Turkish boy with Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(4): 344–348. DOI: 10.4274/jcrpe.2249
11. Gogorza M.S., Mena E., Serra G., Jiménez A., Noval M. The hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia syndrome: A case report. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2018; 65(3): 187–188. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.12.002
12. Chen L., Chen B., Leng W., Lui X., Wu Q., Ouyang X. et al. Identification of a novel de novo GATA3 mutation in a patient with HDR syndrome. *J Int Med Res* 2015; 43(5): 718–724. DOI: 10.1177/0300060515591065
13. Goodwin G., Hawley P.P., Miller D.T. A Case of HDR Syndrome and Ichthyosis: Dual Diagnosis by Whole-Genome Sequencing of Novel Mutations in GATA3 and STS Genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(3): 837–840. DOI: 10.1210/jc.2015-3704
14. Shim Y.S., Choi W., Hwang I.T., Yang S. Hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysgenesis syndrome with a GATA3 mutation. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 20: 59–63. DOI: 10.6065/apem.2015.20.1.59
15. Van Esch H., Devriendt K. Transcription factor GATA3 and the human HDR syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 1296–1300. DOI: 10.1038/35019088
16. Nesbit M.A., Bowl M.R., Harding B., Ali A., Ayala A., Crowe C. et al. Characterization of GATA3 mutations in the Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J Biol Chem* 2004; 279(21): 22624–22634. DOI: 10.1074/jbc.M401797200
17. Okawa T., Yoshida M., Usui T., Kudou T., Iwasaki Y., Fu-kuoka K. et al. A novel loss-of-function mutation of GATA3 (p.R299Q) in a Japanese family with Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 66. DOI: 10.1186/s12902-015-0065-7
18. Belge H., Dahan K., Cambier J.F., Benoit V., Morelle J., Bloch J. et al. Clinical and mutational spectrum of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(5): 830–837. DOI: 10.1093/ndt/gfw271
19. Nakamura A., Fujiwara F., Hasegawa Y., Ishizu K., Mabe A., Nakagawa H. et al. Molecular analysis of the GATA3 gene in five Japanese with HDR syndrome. *Endocr J* 2011; 58(2): 123–130. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-246
20. Chu X.Y., Li Y.P., Nie M., Wang O., Jiang Y., Li M. et al. A novel De novo GATA-binding protein 3 Mutation in a patient with Hypoparathyroidism, Sensorineural deafness, and Renal Dysplasia syndrome. *Chin Med J* 2017; 130(11): 1378–1380. DOI: 10.4103/0366-6999.206348
21. Chenouard A., Isidor B., Allain-Launay E., Moreau A., Le Bideau M., Roussey G. Renal phenotypic variability in HDR syndrome: glomerular nephropathy as a novel finding. *Eur J Pediatr* 2013; 172(1): 107–110. DOI: 10.1007/s00431-012-1845-y
22. Maleki N., Bashardoust B., Iranparvar Alamdari M., Tavosi Z. Seizure, Deafness, and Renal Failure: A Case of Barakat Syndrome. *Case Rep Nephrol* 2013; 2013: 261907. DOI: 10.1155/2013/261907
23. Chen L., Chen B., Leng W., Lui X., Wu Q., Ouyang X. et al. Identification of a novel de novo GATA3 mutation in a patient with HDR syndrome. *J Int Med Res* 2015; 43(5): 718–724

Поступила: 05.11.22

Received on: 2022.11.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

# Илеофemorальный тромбоз у пациента с рецидивирующим нефротическим синдромом

Т.И. Раздолькина<sup>1</sup>, В.С. Верещагина<sup>1</sup>, Л.А. Балыкова<sup>1</sup>, Е.Ф. Московская<sup>2</sup>,  
А.В. Краснополянская<sup>1</sup>, В.А. Горбатов<sup>1</sup>, А.В. Шулепина<sup>1</sup>, С.С. Ишуткина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия

## Iliofemoral thrombosis in a patient with recurrent nephrotic syndrome

T.I. Razdolkina<sup>1</sup>, V.S. Vereshchagina<sup>1</sup>, L.A. Balykova<sup>1</sup>, E.F. Moskovskaya<sup>2</sup>, A.V. Krasnopol'skaya<sup>1</sup>,  
V.A. Gorbatov<sup>1</sup>, A.V. Shulepina<sup>1</sup>, S.S. Ishutkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Saransk, Russia

Нефротический синдром — одна из самых распространенных гломерулопатий у детей, сопровождающаяся высоким риском тромбозов вследствие гипоальбуминемии, гиповолемии, гиперлипидемии, гиперфибриногенемии, дефицита антитромбина III. В статье описан клинический случай илеофemorального тромбоза у мальчика 16 лет с рецидивирующим нефротическим синдромом и первичной тромбофилией (гетерозигота F5 — лейденская мутация). Представленное клиническое наблюдение указывает на многофакторность тромботических осложнений при нефротическом синдроме, обусловленных как дисбалансом между про- и антикоагулянтными звеньями свертывающей системы крови, так и наличием индивидуальных факторов риска (выраженность протеинурии, гипоальбуминемии, сопутствующая патология, наследственная тромбофилия), в связи с чем необходимо их дальнейшее изучение для определения тактики лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, илеофemorальный тромбоз, гемостаз.

**Для цитирования:** Раздолькина Т.И., Верещагина В.С., Балыкова Л.А., Московская Е.Ф., Краснополянская А.В., Горбатов В.А., Шулепина А.В., Ишуткина С.С. Илеофemorальный тромбоз у пациента с рецидивирующим нефротическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 93–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-93-98

Nephrotic syndrome is one of the most common glomerulopathies in children, accompanied by a high risk of thrombosis due to hypoalbuminemia, hypovolemia, hyperlipidemia, hyperfibrinogenemia, and antithrombin III deficiency. The article describes a clinical case of iliofemoral thrombosis in a 16-year-old boy with recurrent nephrotic syndrome and primary thrombophilia (heterozygote F5 — Leiden mutation) was diagnosed. The presented clinical observation indicates the multifactorial origin of thrombotic complications in nephrotic syndrome, caused by a combination of an imbalance between the pro- and anticoagulant components of the blood coagulation system and individual risk factors (severity of proteinuria, hypoalbuminemia, comorbidity, hereditary thrombophilia), and therefore further study is needed to determine the tactics of prevention and treatment.

**Key words:** children, nephrotic syndrome, iliofemoral thrombosis, hemostasis.

**For citation:** Razdolkina T.I., Vereshchagina V.S., Balykova L.A., Moskovskaya E.F., Krasnopol'skaya A.V., Gorbatov V.A., Shulepina A.V., Ishutkina S.S. Iliofemoral thrombosis in a patient with recurrent nephrotic syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 93–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-93-98

Нефротический синдром — наиболее частая гломерулярная патология у детей [1, 2]. У большинства пациентов отмечается идиопатический

нефротический синдром, патоморфологической основой которого служит болезнь минимальных изменений [3]. Основу лечения нефротического

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Раздолькина Татьяна Ивановна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-9462-3000  
e-mail: trazdolkina@mail.ru

Верещагина Вероника Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-2927-3224

Балыкова Лариса Александровна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-2290-0013  
e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Краснополянская Анна Валерьевна — к.м.н., ст. преподаватель кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского

Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-3990-9353

Горбатов Виктор Алексеевич — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-3730-7519

Шулепина Алена Вячеславовна — студентка VI курса специальности «Педиатрия» Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0001-8249-1795

Ишуткина Светлана Сергеевна — студентка VI курса специальности «Педиатрия» Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-1294-9411

430000 Саранск, ул. Большевикская, д. 68/1  
Московская Елена Федоровна — зав. нефрологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4504-7959  
430032 Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15

синдрома составляют глюкокортикостероиды, ответ на которые имеет прогностический характер [3, 4]. Нефротический синдром, ассоциированный со стероидрезистентностью или стероидзависимостью, сопровождается повышенным риском развития инфекционных и тромботических осложнений [5]. Частота выявления последних у детей и взрослых с нефротическим синдромом колеблется от 2 до 50%, причем венозные тромбозы встречаются чаще, чем артериальные [5, 6]. Тромботический риск существенно выше у пациентов с массивной протеинурией и тяжелой гипоальбуминемией, получающих высокие дозы глюкокортикостероидов [7].

Данные аутопсии показывают наличие почти у 40% детей с тромбозом почечных вен ассоциации с нефротическим синдромом [8]. Гиперкоагуляционное состояние при нефротическом синдроме связано как с потерей естественных антикоагулянтов (анти-тромбина III) вследствие врожденных или приобретенных причин и с повышением уровня факторов свертывания (I, II, V, VII, VIII, X и XIII) за счет активации печеночного синтеза, так и с развитием тромбоцитоза и гиперреактивности тромбоцитов, которые наблюдаются примерно у 70% больных с нефротическим синдромом [7, 9, 10].

Риск развития тромбоэмболии увеличивается в подростковом возрасте, при нарастании тяжести и рецидивов нефротического синдрома, наличии центральных венозных катетеров, приеме диуретических препаратов и присоединении инфекции [11, 12]. Протромботические состояния у детей и подростков с нефротическим синдромом могут быть ассоциированы с тромбофилией [13]. Так, установлено, что резистентность к активированному протеину C, наличие фактора V Leiden увеличивают риск тромбоза [14]. Тромбозы могут возникать спонтанно на фоне обострения нефротического синдрома, затрагивать различные органы и системы (головной мозг, почки, легкие, глубокие вены нижних и верхних конечностей) и требовать безотлагательной антикоагулянтной терапии [15–17]. Тромбоэмболические осложнения у детей с нефротическим синдромом развиваются нечасто, но входят в число тяжелых угрожающих жизни осложнений и нуждаются в своевременной адекватной терапии, позволяющей предупредить рецидивы заболевания.

**Клиническое наблюдение.** Мальчик Д., 16 лет, поступил в нефрологическое отделение Детской республиканской клинической больницы г. Саранска 3.02.2021 по поводу рецидива идиопатического нефротического синдрома. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость и отечность лица.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, срочных родов с массой тела 3750 г, ростом 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей, до 1 года был на грудном вскармливании. Вакцинирован по возрасту, из перенесен-

ных заболеваний — ветряная оспа, острые респираторные вирусные инфекции. Со слов мамы, наследственность по заболеваниям мочевыводящей системы и системы гемостаза не отягощена.

Дебют заболевания в 4-летнем возрасте в виде полного нефротического синдрома. Получал лечение преднизолоном (2 мг/кг/сут) с положительным эффектом. Через 3,5 года после полной отмены преднизолона без видимых причин был диагностирован рецидив нефротического синдрома, проявляющийся протеинурией 5,8 г/л (референсные значения 0,00–0,033 г/л), снижением содержания в крови общего белка до 35,9 г/л (норма 57,0–80,0 г/л) и альбумина до 12,0 г/л (норма 35,0–52 г/л), повышением уровня холестерина до 13,6 ммоль/л (норма 2,8–5,2 ммоль/л), фибриногена до 5,6 г/л (норма 1,8–3,5 г/л), периферическими отеками, асцитом и плевритом. Вновь назначено лечение преднизолоном. Достигнутая на фоне лечения клинико-лабораторная ремиссия сохранялась до февраля 2021 г. (6 лет 8 мес после полной отмены преднизолона), когда на фоне полного здоровья без видимых причин появились отеки на лице, амбулаторно диагностированы: протеинурия 0,3 г/л, гипопропротеинемия 42,2 г/л, повышение уровня холестерина до 8,33 ммоль/л. В связи с обострением заболевания мальчик был госпитализирован.

Состояние при поступлении тяжелое, выражен отечный синдром (отеки на лице, голенях, бедрах, перкуторно определяется свободная жидкость в брюшной полости). В клинических и биохимических анализах протеинурия 5,14 г/л (7,9 г/сут), увеличение СОЭ — 55 мм/ч, гипопропротеинемия — 35,9 г/л, гипоальбуминемия — 8,0 г/л, гиперхолестеринемия — 8,2 ммоль/л, гиперфибриногенемия — 5,2 г/л, повышение уровня мочевины — 7,1 ммоль/л (норма до 6,4 ммоль/л) и креатинина — 120 мкмоль/л (при норме до 100 мкмоль/л). Скорость клубочковой фильтрации по Шварцу составила 86 мл/мин (нижняя граница нормы 90 мл/мин).

По данным ультразвукового исследования выявлены признаки увеличения почек в объеме с уплотнением паренхимы, выраженного асцита (свободная жидкость в брюшной полости под правой долей печени, в латеральных карманах, между петлями кишечника, в малом тазу), признаки свободной жидкости в плевральных полостях. По результатам эхокардиографии размеры полостей сердца, показатели центральной гемодинамики в пределах нормы; на электрокардиограмме — синусовая аритмия, вертикальное положение электрической оси сердца, снижен вольтаж QRS в стандартных отведениях и  $V_6$ .

Была начата терапия преднизолоном 60 мг/сут, проводилась инфузия 20% альбумина (из расчета 0,5 г/кг), диуретическая терапия (фуросемид 0,6 мг/кг/сут). Ввиду наличия протромботических факторов (выраженная гипоальбуминемия, гиперфибриногенемия)

с целью первичной антитромботической профилактики был назначен надропарин кальция 95 ед/кг/сут с 3 по 14 февраля (решение ВК № 5125 от 03.02.21). С 8 февраля отмечались эпизоды повышения артериального давления до 130–136/65–70 мм рт.ст., в связи с чем проведено суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, выявлена единичная (менее 100 в сутки) одиночная и парная желудочковая экстрасистолия, стабильная систолодиастолическая артериальная гипертензия с повышением артериального давления максимально до 159/109 мм рт.ст. Консультирован кардиологом, диагностирована вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия 2-й степени, высокий риск. Нарушение ритма сердца типа редкой экстрасистолии, НК0. С антигипертензивной целью назначен эналаприл в дозе 0,08 мг/кг/сут.

На 9-й день пребывания ребенка в стационаре с учетом отсутствия положительной динамики (сохранился отечный синдром, выраженность протеинурии превысила 10 г/сут, содержание мочевины в крови повысилось до 30,1 ммоль/л, креатинина — до 167 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по Шварцу уменьшилась до 66 мл/мин, сохранились гипопроteinемия — 41,6 г/л и гипоальбуминемия — 14,6 г/л), был консультирован по телемедицинской системе дистанционных консультаций заведующим нефрологическим отделением НМИЦ здоровья детей. Суждения по диагнозу прежние — идиопатический нефротический синдром. Острое повреждение почек, стадия R. Высказано предположение о вторичной стероидрезистентности, рекомендовано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно на курс 3 раза через день, увеличение дозы фуросемида до 2–3 мг/кг/сут. В отсутствие ремиссии рассмотреть вопрос о присоединении циклоспорина А, проведении нефробиопсии.

После инфузий метилпреднизолона состояние мальчика стабилизировалось с дальнейшей положительной динамикой (см. таблицу). На 24-й день от начала терапии полностью купировался отечный синдром, на 36-й день был получен первый отрицательный анализ мочи на белок за сутки, что позволило после подтверждения отсутствия протеинурии в двух последующих анализах мочи перейти на альтернирующий режим приема преднизолона (60 мг/48 ч). На 4-й день после третьей инфузии метилпреднизолона было диагностировано повышение уровня глюкозы в крови максимально до 7,52 ммоль/л при норме до 5,50, глюкозурия до 6,0 ммоль/л. Осмотрен эндокринологом, диагностирована вторичная гипергликемия на фоне терапии глюкокортикостероидами, рекомендованы диета и наблюдение. Уровень глюкозы в крови нормализовался через 7 дней.

Введение метилпреднизолона осуществлялось на фоне профилактической антитромботической терапии гепарином в дозе 200 ед/кг/сут в режиме титрования в течении 9 дней (с 15.02.21 по 23.02.21) с пере-

ходом на подкожное введение препарата в течение 16 дней под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В связи с повышением уровня альбумина более 20 г/л, нормализацией содержания фибриногена через 28 дней (03.03.21) от начала терапии антикоагулянтами (надропарин кальция 12 дней, гепарин 16 дней) было начато сниженные дозы гепарина по 50 ед/кг 1 раз в 3 дня.

На 7-й день от начала планового снижения дозы гепарина (через 3 нед после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном) появились боли в правой икроножной мышце. При ультразвуковом исследовании икроножных мышц патологических образований не выявлено. Осмотрен ортопедом, диагностирована миалгия задней группы мышц правой голени, назначена местная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами. На следующий день проведены цветное дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей (признаков нарушения проходимости глубоких и подкожных вен не выявлено, артериальный кровоток не изменен), рентгенография костей голени (признаков остеопороза не обнаружено), игольчатая миография мышц нижних конечностей (выявлены признаки заинтересованности мышц дистальной группы правой нижней конечности в виде умеренного снижения средней длительности потенциалов двигательных единиц). По данным коагулограммы выявлено повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов до 9,0 мкг/100 мл и D-димера до 2060 нг/мл. Осмотрен гематологом — данных, подтверждающих тромбоз сосудов нижних конечностей, на момент осмотра не установлено, продолжена местная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами. Боли в правой икроножной мышце сохранились, появилась небольшая отечность в области правого коленного и голеностопного суставов. По результатам дуплексного сканирования артерий и вен нижних конечностей 16 марта диагностирован илеофеморальный тромбоз справа. Ребенок консультирован сосудистым хирургом; от оперативного лечения решено воздержаться. Конечность иммобилизована, наложен эластичный бинт, возобновлена терапия гепарином (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут под контролем АЧТВ в течение 23 дней с последующим снижением дозы и полной отменой). С 22 марта к лечению добавлен варфарин под контролем международного нормализованного отношения (МНО), было достигнуто целевое значение 2–3. На фоне терапии появились признаки начальной реканализации тромба по данным цветového дуплексного сканирования от 26 марта, частичной реканализации — от 2 и 29 апреля, сопровождающиеся снижением уровня D-димера (с 2060 до 760 нг/мл).

По истечении 2 нед с момента диагностирования тромбоза и приема преднизолона в альтернирующем режиме (29.03.21) вновь появились признаки активности нефротического синдрома: пастозность

Таблица. Результаты лабораторных исследований пациента Д. на фоне проводимой терапии  
Table. The results of laboratory studies of patient D. according to therapy

Параметр	Дата																					
	3.02	5.02	8.02	11.02	15.02	17.02	19.02	24.02	10.03	16.03	23.03	29.03	31.03	7.04	12.04	17.04	20.04	29.04	4.05			
Терапия	Преднизолон 60 мг/24 ч		Преднизолон 60 мг/24 ч		Преднизолон 60 мг/24 ч		Преднизолон 60 мг/24 ч		Преднизолон 60 мг/24 ч		Преднизолон 60 мг/24 ч		Преднизолон 60 мг/24 ч		Преднизолон 60 мг/24 ч		Преднизолон 60 мг/48 ч; 40 мг/48 ч с 02.05.21		Преднизолон 60 мг/48 ч; 40 мг/48 ч с 02.05.21			
	PS МТП 1000 мг		PS МТП 1000 мг		PS МТП 1000 мг		PS МТП 1000 мг		PS МТП 1000 мг		PS МТП 1000 мг		PS МТП 1000 мг		PS МТП 1000 мг		PS МТП 1000 мг		Микофенолат мофетил 2 г/сут			
	Надропарин кальция 95 ед/кг/сут		Надропарин кальция 95 ед/кг/сут		Гепарин 200 ед/кг/сут, снижение дозы с 03.03.21		Гепарин 200 ед/кг/сут, снижение дозы с 03.03.21		Гепарин 200 ед/кг/сут, снижение дозы с 03.03.21		Гепарин (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут, снижение по 50 ед/кг 1 раз в 3 дня с 08.04.21, отменен 2.05.21)		Гепарин (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут, снижение по 50 ед/кг 1 раз в 3 дня с 08.04.21, отменен 2.05.21)		Гепарин (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут, снижение по 50 ед/кг 1 раз в 3 дня с 08.04.21, отменен 2.05.21)		Гепарин (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут, снижение по 50 ед/кг 1 раз в 3 дня с 08.04.21, отменен 2.05.21)		Гепарин (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут, снижение по 50 ед/кг 1 раз в 3 дня с 08.04.21, отменен 2.05.21)		Гепарин (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут, снижение по 50 ед/кг 1 раз в 3 дня с 08.04.21, отменен 2.05.21)	
Лабораторные показатели																						
Протеинурия, г/л	5,14	7,7	15,8	9,55	10,23	5,05	1,395	0,618	0,618	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52		
г/сут	7,9	10,85	11,45	10,21	13,4	7,32	1,395	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52		
СОЭ, мм/ч	55	52	45	50	35	33	33	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40		
Биохимические показатели крови																						
Общий белок, г/л	35,9	42,0	42,3	41,6	41,9	39,9	38,6	42,2	56,8	57,5	55,4	40,4	41,4	46,2	59,8	59,8	59,8	59,0	64,4	64,4		
Альбумин, г/л	8,0	13,7	14,4	14,6	13,7	14,1	15,2	19,5	30,6	30,6	16,2	16,2	18,9	28,5	28,5	28,5	28,5	32,5	38,2	38,2		
Холестерин, ммоль/л	8,2	9,8	10,7	11,2	14,0	12,5	14,6	14,1	7,1	5,8	8,2	10,7	13,1	12,4	12,4	12,4	12,4	8,0	7,7	7,7		
Фибриноген, г/л	5,2				3,7			3,3	2,6	2,1	8,8	8,8	4,2	3,3	3,3	3,3	3,3	3,1				
Креатинин, мкмоль/л	120	137	162	167	165	165	95	63	63	46	49	82	59	52	66	66	66	63	73	73		
Мочевина, ммоль/л	7,1	10,4	19,0	30,1	38,5	44,0	38,0	6,7	5,7	8,4	5,9	6,6	7,3	7,1	7,1	7,1	7,1	3,3	4,2	4,2		



голений, протеинурия, гиперхолестеринемия, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, увеличение СОЭ (см. таблицу). Проведены консилиум специалистов и повторное консультирование заведующим нефрологическим отделением НМИЦ здоровья детей. Принято решение о назначении терапевтической дозы преднизолона (60 мг/сут) на фоне достижения целевых показателей МНО (2–3) при лечении варфарином с последующим добавлением микофенолата мофетила (2 г/сут) и о проведении обследования для выявления тромбофилии. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена лейденская мутация (гетерозигота F5). Через 2 нед от начала приема терапевтической дозы преднизолона (20.04.21) нефротический синдром был купирован, назначен дополнительно микофенолата мофетил. Терапия преднизолоном продолжена в альтернирующем режиме (60 мг/48 ч) с последующим переходом со 2 мая на 2/3 от лечебной дозы (40 мг/48 ч).

Ребенок был выписан 4 мая 2021 г. (провел в стационаре 90 дней) в удовлетворительном состоянии с диагнозом: идиопатический нефротический синдром, рецидив, стероидзависимый вариант. Осложнение: острое повреждение почек, стадия R. Вторичная гипергликемия на фоне терапии глюкокортикостероидами. Илеофеморальный тромбоз справа. Вторичная артериальная гипертензия 2-й степени, высокий риск. Нарушение ритма сердца типа редкой экстрасистолии, НК0. Сопутствующий диагноз: первичная тромбофилия. Амбулаторно продолжен прием микофенолата мофетила, варфарина под контролем МНО, преднизолона в дозе 40 мг/48 ч до 6 нед, затем при условии сохранения ремиссии снижение до 5 мг в 2 нед.

Для определения дальнейшей тактики ведения ребенок был госпитализирован в нефрологическое отделение Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, где находился с 12 по 30 июля 2021 г. Проведена пункционная нефробиопсия, по результатам которой диагностирована ранняя стадия фокально-сегментарного гломерулосклероза либо болезнь минимальных изменений (необходимы данные электронной микроскопии). Выписан с диагнозом: нефротический синдром полный, чистый стероидзависимый вариант, стадия полной клинико-лабораторной ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии. Хроническая болезнь почек II стадии. Морфологический диагноз: болезнь минимальных изменений. Сопутствующий диагноз: илеофеморальный тромбоз справа. ОУ — миопия средней степени, лекарственная катаракта. Лабиальная артериальная гипертензия. Дисфункция синусного узла. СН0. Гематогенная тромбофилия. Рекомендовано продолжить иммуносупрессивную терапию микофенолатом мофетилем, снижение дозы преднизолона под контролем суточной протеинурии до полной отмены, варфарин (6,25 мг/сут) под контролем

МНО. По данным динамического обследования и цветового дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей (через 4 мес после полной отмены преднизолона, 21.02.22) отмечена положительная динамика в виде уменьшения тромбомасс. Продолжает иммуносупрессивную и антикоагулянтную терапию.

## Обсуждение

Гиперкоагуляционное состояние при нефротическом синдроме вызвано дисбалансом между антитромботическими и прокоагулянтными факторами вследствие потерь с мочой естественных антикоагулянтов (антитромбина III) и повышенного печеночного синтеза протромботических факторов (факторов V, VIII, фибриногена и  $\alpha_2$ -макроглобулина) [18, 19]. Кроме того, у пациентов с нефротическим синдромом возможно нарушение активности белка S, составляющего вместе с протеином С важную антикоагулянтную систему [20].

Наряду с активацией прокоагулянтных механизмов, при нефротическом синдроме отмечается снижение фибринолитической активности крови вследствие потери плазмينا с мочой, что усугубляется повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа — естественного ингибитора превращения плазминогена в плазмин. Снижение уровня плазминогена и его активатора коррелирует с тяжестью протеинурии [21]. Помимо этого, из-за усиленного синтеза в печени в плазме крови повышается содержание  $\alpha_2$ -макроглобулина и липопротеина (а) — важных ингибиторов фибринолиза [22]. Установлено, что при нефротическом синдроме изменяются структура мономеров фибрина и свойства сгустков, что делает их устойчивыми к тромболитическому воздействию [23].

У пациентов с нефротическим синдромом усиливается агрегация тромбоцитов, происходит изменение нескольких поверхностных маркеров тромбоцитов (P-селектин) и активных веществ, высвобождаемых из  $\alpha$ -гранул ( $\alpha$ -тромбоглобулин), а также воздействие фосфатидилсерина на мембрану. Гиперреактивность тромбоцитов многофакторна и связана с гипоальбуминемией, изменениями уровня липидов в плазме и гиперфибриногенемией [24].

Тромбоэмболические осложнения служат предотвратимой причиной заболеваемости и смертности у пациентов с нефротическим синдромом, но решение о начале профилактической антитромботической терапии должно быть основано на тщательной оценке баланса рисков тромбоза и кровотечения. Существует мало контролируемых исследований, оценивающих эти аспекты, рекомендации носят согласительный характер и должны учитывать индивидуальные факторы риска, включающие не только активность нефротического синдрома, но и врожденные особенности системы гемостаза [25]. Это требует их дальнейшего изучения и мониторинга для определения оптимальной стратегии лечения и профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Клинические рекомендации. Нефротический синдром у детей. 2016; 31 с. [Clinical guidelines. Nephrotic syndrome in children, 2016; 31 (in Russ)] <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php> / Ссылка активна на 12.02.2023.
2. Wang C.S., Greenbaum L.A. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(1): 73–85. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.08.006
3. Noone D.G., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2018; 392(10141): 61–74. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)30536–1
4. Tapia C., Bashir K. Nephrotic Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470444/> / Ссылка активна на 12.02.2023.
5. Носов В.П., Соловьянова Е.Н., Королева Л.Ю. Нефротический синдром как фактор риска тромботических и тромбоэмболических осложнений. *Нефрология и диализ* 2021; 23(3): 366–378. [Nosov V.P., Solovyaynova E.N., Koroleva L.Yu. Nephrotic syndrome as a risk factor for thrombotic and thromboembolic complications. *Nephrologiya i dialyz* 2021; 23(3): 366–378. (in Russ.)] DOI: 10.28996/2618–9801–2021–3–366–378
6. Lv Y.L., Guan N., Ding J., Yao Y., Xiao H.-J., Zhong X.-H. et al. Spectrum of thrombotic complications and their outcomes in Chinese children with primary nephrotic syndrome. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 182. DOI: 10.1186/S13052–020–00942–0
7. Busuioc R.M., Mircescu G. Nephrotic Syndrome Complications — New and Old. Part I. *Maedica (Bucur)* 2022; 17(1): 153–168. DOI: 10.26574/maedica.2022.17.1.153
8. Tavit B., Kara F., Topaloglu R., Aytac S., Unal S., Kuskonmaz B. et al. Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(3): 506–513. DOI: 10.1007/s10157–014–1005-y
9. Ishikawa T., Nakajima Y., Omae T., Ogiwara K., Noga-mi K. Comprehensive coagulation and fibrinolytic potential in the acute phase of pediatric patients with idiopathic nephrotic syndrome evaluated by whole blood-based rotational thromboelastometry. *Pediatr Nephrol* 2022; 37(7): 1605–1614. DOI: 10.1007/s00467–021–05366–4
10. Eneman B., Levchenko E., van den Heuvel B., Van Geet C., Freson K. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:1267–1279. DOI: 10.1007/s00467–015–3173–8
11. Boussetta A., Jaber C., Jellouli M., Gargah T. Thromboembolic complications in children with primary nephrotic syndrome: A Tunisian series. *Tunis Med* 2022; 100(1): 33–36. <https://www.researchgate.net/publication/359972764> / Ссылка активна на 12.02.2023.
12. Kumar M., Malhotra A., Gupta S., Singh R. Thromboembolic complications at the onset of nephrotic syndrome. *Sudan J Paediatr* 2017; 17(2): 60–63. DOI: 10.24911/SJP.2017.2.8
13. Lv Y.L., Guan N., Ding J., Yao Y., Xiao H.-J., Zhong X.-H. et al. Spectrum of thrombotic complications and their out-comes in Chinese children with primary nephrotic syndrome. *Ital J Pediatr* 2020; 46(1): 182. DOI: 10.1186/s13052–020–00942–0
14. Martinez Ara J., Gomez Rioja R., Rinon C., Garcia Munoz M.S., Ruiz Caravaca M.L., Miguel J.L. Prevalence of genetic prothrombotic factors (factor V Leiden and II20210 prothrombin mutation) in glomerular nephropathies with or without thrombosis. *Nefrologiya* 2000; 20: 139–144
15. Pasini A., Benetti E., Conti G., Ghio L., Lepore M., Massella L. et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I — Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Ital J Pediatr* 2017; 43(1): 41. DOI: 10.1186/s13052–017–0356-x
16. McCaffrey J., Lennon R., Webb N.J. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(9): 1383–1402. DOI: 10.1007/s00467–015–3241–0
17. Derebail V.K., Rheault M.N., Kerlin B.A. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2020; 97(4): 664–675. DOI: 10.1016/j.kint.2019.11.027
18. Singhal R., Brimble K.S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006; 118: 397–407. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.030
19. Artoni A., Passamonti S.M., Edefonti A., Gianniello F., Civali V., Martinelli I. Antithrombotic prophylaxis in a patient with nephrotic syndrome and congenital protein S deficiency. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 22. DOI: 10.1186/s13052–016–0227-x
20. Gigante A., Barbano B., Sardo L., Martina P., Gasperini M.L., Labbadia R. et al. Hypercoagulability and nephrotic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 512–517. DOI:10.2174/157016111203140518172048
21. Egerman M.A., Wong J.S., Runxia T., Mosoyan G., Chauhan K., Reyes-Bahamonde J. et al. Plasminogenuria is associated with podocyte injury, edema, and kidney dysfunction glomerular disease. *FASEB J* 2020; 34: 16191–16204. DOI: 10.1096/fj.202000413R
22. Ozkayin N., Mir S., Kavakli K. Hypercoagulability risk factors in children with minimal change disease and the protective role of protein-C activity. *Int Urol Nephrol* 2004; 36: 599–603. DOI: 10.1007/s11255–004–0868–3
23. Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020; 92(6): 105–116. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667
24. Eneman B.L., Levchenko E., van den Heuvel B., Van Geet C., Freson K. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 31:1267–1279. DOI: 10.1007/s00467–015–3173–8
25. Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021; 100:1–276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021

Поступила: 16.01.23

Received on: 2023.01.16

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported. Non et aliquia tiorem. Nam quiam, andaeptation cus et lam

## Диагностика и лечение редкого заболевания — гомоцистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG

Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина, А.Р. Забродина, М.Ю. Березина, С.В. Боченков

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

## Diagnosis and treatment of orphan disease — homocystinuria and megaloblastic anemia, type cblG

E.A. Nikolaeva, A.N. Semyachkina, A.R. Zabrodina, M.Yu. Berezina, S.V. Bochenkov

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

Термин «гомоцистинурия» объединяет ряд генетически детерминированных нозологических форм, вызванных нарушением обмена серосодержащих аминокислот (метионина, гомоцистеина), кобаламина и фолатов. Из группы этих заболеваний выделяют «классическую» гомоцистинурию, обусловленную недостаточностью цистатионин-бета-синтазы, и формы, связанные с дефектами процессов реметилирования метионина. Дана более подробная информация об одной из таких форм — гомоцистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG, вызванной мутациями гена *MTR*. Представлены результаты наблюдения за ребенком с указанным заболеванием. В клиническом статусе отмечены интеллектуальное недоразвитие, аутистические черты поведения, стереотипии, нистагм, снижение остроты зрения, макроцитарная анемия, эпилепсия в стадии ремиссии. Для эффективного лечения требуется назначение не зарегистрированных в РФ препаратов — бетаина и гидроксикобаламина.

**Ключевые слова:** дети, гомоцистинурия-мегалобластная анемия тип cblG, диагностика, ген *MTR*, мутации *c.3518C>T* и *c.208T>G*, бетаин, гидроксикобаламин.

**Для цитирования:** Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Забродина А.Р., Березина М.Ю., Боченков С.В. Диагностика и лечение редкого заболевания — гомоцистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 99–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-99-104

The term «homocystinuria» combines a number of genetically determined nosological forms caused by defects of the metabolism of sulfur-containing amino acids (methionine, homocysteine), cobalamin and folate. The group of these diseases includes «classical» homocystinuria caused by insufficiency of cystathionine beta-synthase and forms associated with defects in methionine remethylation processes. More information is given about one of these forms — homocystinuria and megaloblastic anemia, type cblG, caused by *MTR* gene mutations. The results of observation of a child with this disease are presented. The clinical status includes: intellectual disability, autistic behavioral traits, stereotypes, nystagmus, visual impairment, macrocytic anemia, epilepsy in remission. Effective treatment requires the use of medications not registered in the Russian Federation — betaine and hydroxocobalamin.

**Key words:** children, homocystinuria and megaloblastic anemia — type cblG, diagnostics, *MTR* gene, *c.3518C>T* and *c.208T>G* mutations, betaine, hydroxocobalamin.

**For citation:** Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Zabrodina A.R., Berezina M.Yu., Bochenkov S.V. Diagnosis and treatment of orphan disease — homocystinuria-megaloblastic anemia, type cblG. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(2): 99–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-99-104

Диагностика редких форм метаболических заболеваний представляет собой насущную задачу педиатрии. Согласно современным данным число таких нозологических форм превышает 500, их суммарная частота оценивается как 5 на 10 тыс. новорожденных, а распространенность среди детей с нарушениями развития составляет 12–15% [1, 2].

Заболевания, как правило, сопровождаются повышенной летальностью (около 30%). В связи с этим особое значение эта проблема приобретает благодаря разработанным методам лечения, эффективность которого в большей степени зависит от возраста ребенка к моменту установления диагноза и начала терапии.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220 e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

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

Забродина Анна Романовна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-иссле-

дательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-4816-9369

Березина Марина Юрьевна — психолог педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2275-9977

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7291-5459

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

**Таблица. Генетические формы гомоцистинурии**  
**Table. Genetic forms of homocystinuria**

Заболевание (номер ОМИМ)	Основной дефект	Ген (локус)	Тип наследования
<b>Первая группа</b>			
Классическая гомоцистинурия, обусловленная недостаточностью цистатионин-бета-синтазы (№236200)	Цистатионин-бета-синтаза	<i>CBS</i> (21q22.3)	AP
<b>Вторая группа</b>			
Гомоцистинурия, обусловленная недостаточностью метилентетрагидрофолатредуктазы (№236250)	Метилентетрагидрофолатредуктаза	<i>MTHFR</i> (1p36.22)	AP
Метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией, тип cblC (№277400)	Синтез аденозилкобаламина (AdoCbl) и метилкобаламина (MeCbl)	<i>MMACHC</i> (1p34.1)	AP
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblD (№277410)	Внутриклеточный транспорт аденозилкобаламина (AdoCbl) и метилкобаламина (MeCbl),	<i>MMADHC</i> (2q23.2)	AP
Гомоцистинурия-мегалобластная анемия, тип cblE (№236270)	Редуктаза метионинсинтазы	<i>MTRR</i> (5p15.31)	AP
Гомоцистинурия-мегалобластная анемия, тип cblG (№250940)	Метионинсинтаза	<i>MTR</i> (1q43)	AP
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblF (№ 277380)	Лизосомный переносчик кобаламина	<i>LMBRD1</i> (6q13)	AP
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblJ (№614857)	Протеин, участвующий в процессинге кобаламинов	<i>ABCD4</i> (14q24.3)	AP
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblX (№309541)	Регулятор транскрипции	<i>HCFC1</i> (Xq28)	XP
Мегалобластная анемия с гипергомоцистеинемией (№617780)	Трифункциональный белок: 5,10-метилентетрагидрофолатдегидрогеназа/5,10-метенилтетрагидрофолатциклогидролаза/10-формилтетрагидрофолат синтетазы	<i>MTHFD1</i> (14q23.3)	AP
Дефицит транскобаламина II (№275350)	Транскобаламин II	<i>TCN2</i> (22q12.2)	AP
Транзиторная метилмалоновая ацидурия (№613646)	Клеточный рецептор транскобаламина	<i>CD320</i> (19p13.2)	AP

*Примечание.* ОМИМ — Online Mendelian Inheritance in Man; AP — аутосомно-рецессивный; XP — X-сцепленный рецессивный.

Термин «гомоцистинурия» объединяет ряд генетически детерминированных нозологических форм, вызванных нарушением обмена серосодержащих аминокислот (метионина, гомоцистеина), кобаламина и фолатов. Заболевания можно разделить на 2 основные группы, различающиеся по патогенезу, отдельным проявлениям и лечению [3].

**Первая группа** (см. таблицу) представлена одним относительно распространенным заболеванием (частота 1:100 000 — 1:200 000 новорожденных) — гомоцистинурией, обусловленной недостаточностью цистатионин-бета-синтазы, или классической гомоцистинурией (ген *CBS*). Дефицит указанного фермента ведет к нарушению трансформации гомоцистеина с образованием цистина, накоплению гомоцистеина и метионина, снижению содержания цистина в сыворотке крови и тканях. Выделяют две клинико-генетические формы классической гомоцистинурии: тяжелую  $V_6$ -резистентную и более легкую  $V_6$ -зависимую. Пациенты характеризуются наличием следующего

симптомокомплекса: скелетные деформации, эктопия хрусталиков (марфаноподобный фенотип), умственная отсталость с формированием очаговой неврологической симптоматики, тромбоэмболия и сердечно-сосудистая патология [4, 5]. Больным  $V_6$ -резистентной формой гомоцистинурии назначается диета с резким ограничением продуктов животного происхождения, богатых метионином. Дотация белка в рационе осуществляется за счет специальных продуктов — наборов аминокислот, лишенных метионина.  $V_6$ -зависимая гомоцистинурия успешно поддается лечению высокими дозами пиридоксина (не менее 100–200 мг/сут). При обеих формах классической гомоцистинурии дополнительным средством коррекции нарушенного обмена метионина и гомоцистеина является донор метильной группы — бетаин, доза которого составляет 250 мг/кг/сут для детей старше 3 лет и 6 г/сут для взрослых [6].

**Вторая группа** наследственных заболеваний, объединенных термином «гомоцистинурия», включает

нозологические формы, обусловленные нарушением процесса реметилирования метионина (см. рисунок). Причиной развивающихся расстройств служит недостаточность ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы (ген *MTHFR*), редуктазы метионинсинтазы (ген *MTRR*) или метионинсинтазы (ген *MTR*), дефекты кобаламина и его вариантов — *cblC*, *cblD*, *cblE*, *cblG*, *cblF* и др. Наиболее частое заболевание этой группы — метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией и дефицитом кобаламина С — *cblC* (ген *MMACHC*): частота составляет 1:100 000 новорожденных (США) [7]. Накопление гомоцистеина вследствие нарушения реметилирования метионина и его недостаточность ведут к неблагоприятным сосудистым эффектам и расстройству жизненно важных реакций метилирования ДНК как способа регулирования экспрессии генов. Патогенез ряда заболеваний этой группы связан с сочетанным нарушением метаболизма пропионатов (метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией). Клиническая характеристика заболеваний отражает поражение нервной, кровяной, сосудистой и мочевыделительной систем с развитием мегалобластной анемии, тромбоэмболических осложнений, атипичного гемолитико-уремического синдрома. Лечение (бетаин, гидроксикобаламин) зависит от формы болезни.

Под нашим наблюдением находилась больная с крайне редкой нозологической формой наруше-

ния реметилирования метионина — *гомоцистинурией—мегалобластной анемией, тип cblG* (OMIM №250940). Распространенность патологии не уточнена; известны около 40 пациентов [8]. Заболевание обусловлено гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями гена *MTR* (хромосомная локализация 1q43), кодирующего фермент метилтетрагидрофолатгомоцистеинметилтрансферазу (метионинсинтазу). Тип наследования — аутосомно-рецессивный. В норме метионинсинтаза осуществляет реметилирование метионина из гомоцистеина, что требует участия кобаламина *cblG*. Основное звено патогенеза заболевания — дефект биосинтеза метионина путем реметилирования, его недостаточность и накопление гомоцистеина.

**Клинические проявления.** В большинстве случаев заболевание манифестирует в раннем возрасте, в том числе у новорожденных. Отмечают нарушения вскармливания и рвоту, низкую прибавку массы, мышечную гипотонию (иногда гипертонус), сонливость/летаргию, судороги, атаксию, отставание психомоторного развития, микроцефалию, нистагм, страбизм. Нередко наблюдаются гломерулопатия, гемолитико-уремический синдром. В старшем возрасте преобладают нейропсихиатрические расстройства, прогрессирующая слабость, тромботические осложнения [3, 9]. Характерны мегалобластная анемия, панцитопения. В крови повышено содержание

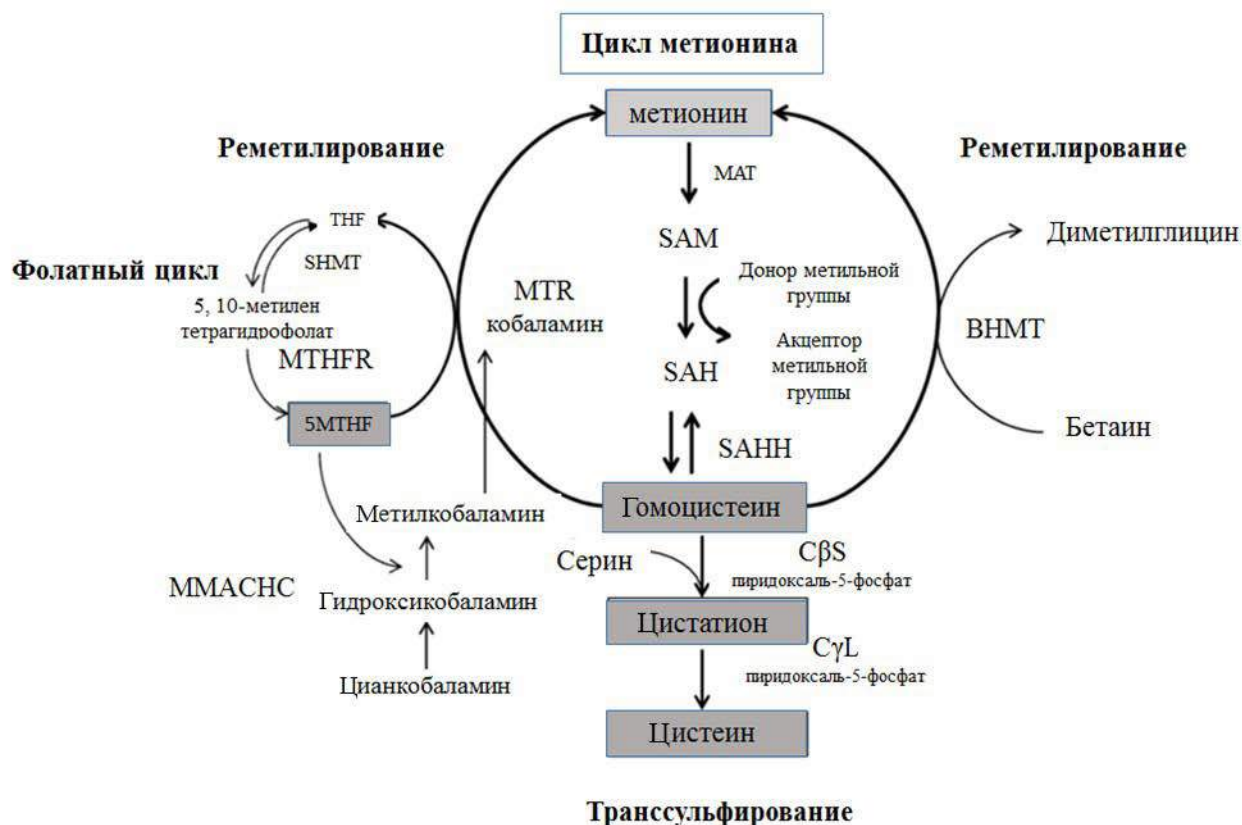


Рисунок. Схема обмена серосодержащих аминокислот ([3, 8] с изменениями).

Figure. The scheme of the metabolism of sulfur-containing amino acids [3, 8 in modification].

гомоцистеина, снижен уровень метионина. Последний показатель (а также низкое отношение метионин/фенилаланин) используется для диагностики по программе неонатального скрининга [10].

При обследовании больных по данным магнитно-резонансной томографии выявляются атрофия корковых отделов головного мозга, лейкоэнцефалопатия. На электроэнцефалограмме определяются выраженные изменения биоэлектрической активности с задержкой формирования возрастной корковой ритмики, возможно наличие эпикомплексов. Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек свидетельствуют об утолщении паренхимы почек и расширении почечных лоханок [3, 8].

**Дифференциальную диагностику** следует проводить с рядом заболеваний. Дифференцировать от классической гомоцистинурии следует на основании отсутствия характерных клинико-лабораторных данных: марфаноидный фенотип, эктопия хрусталиков, высокий уровень метионина в крови, мутации в гене *CBS*. В связи с большим сходством гомоцистинурию-мегалобластную анемию, тип *cb1E*, можно отличить только путем тестирования генов *MTRR* и *MTR*. Для дифференцирования от других форм гомоцистинурии, в том числе сопровождающихся метилмалоновой ацидурией, используют определение экскреции почками метилмалоновой кислоты (и/или уровня пропионилкарнитина в крови), а также секвенирование ДНК с анализом генов, контролирующих обмен серосодержащих аминокислот, кобаламина, фолатов и пропионатов. Экзогенный дефицит витамина  $B_{12}$  исключают путем анализа его уровня в крови.

Основанием для установления диагноза гомоцистинурии-мегалобластной анемии, тип *cb1G*, служат следующие лабораторные критерии: мегалобластная анемия; повышенный уровень гомоцистеина, низкий уровень метионина в крови; наличие патогенных мутаций гена *MTR* в гомозиготном/компаунд-гетерозиготном состоянии.

**Лечение** включает гидроксикобаламин внутримышечно в средней дозе 1–2 мг/сут в сочетании с бетаином — 250 мг/кг/сут детям до 3 лет и 5–6 г/сут пациентам старшего возраста и взрослым. Дополнительно назначают фолиевую кислоту 5 мг/сут. В специальной диетотерапии пациенты не нуждаются [3].

**Клиническое наблюдение.** Девочка А. поступила в отделение клинической генетики впервые в возрасте 11,5 года. Родители предъявляли жалобы на судороги в анамнезе, снижение интеллекта и остроты зрения, «подергивание» зрачков, наличие периодических стереотипных движений.

При анализе родословной установлено, что брак неродственный; родители, младшая сестра пробанда и другие родственники здоровы, не имеют вредных привычек и вредных профессиональных факторов. Пробанд от первой, благоприятно протекавшей беременности и физиологических родов. Девочка

родилась с массой тела 2960 г, длиной 53 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее развитие протекало с задержкой: голову стала держать с 2 мес, сидеть — с 8 мес, самостоятельно ходить — с 1 года 7 мес. Первые слоги появились в 12 мес, первые слова стала произносить с 3,5–4 лет.

В 4 мес педиатр обратил внимание на задержку темпов моторного развития, в связи с чем был назначен курс массажа и прием ноотропных препаратов с умеренным положительным эффектом. В 4 года окулист установил наличие у ребенка врожденного горизонтального мелкоразмашистого нистагма, гиперметропии слабой степени обоих глаз, непостоянного сходящегося содружественного альтернирующего косоглазия. Год спустя у девочки была выявлена частичная атрофия дисков зрительных нервов.

В возрасте 7,5–8 лет впервые замечены эпилептические приступы, сначала в виде «замирания», затем — с гипертономом, слюнотечением, заторможенностью и «заведением» глаз. Терапия топирамамом эффекта не дала. После назначения препарата вальпроевой кислоты удалось достичь состояния ремиссии. На магнитно-резонансной томограмме головного мозга в возрасте 9 и 10 лет выявлены диффузные изменения вещества больших полушарий, мозжечка, мозолистого тела, расширение наружных и внутренних ликворных пространств без нарушения ликвородинамики. Для трактовки выявленных изменений и установления клинического диагноза была рекомендована госпитализация девочки в отделение клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

При поступлении в клинику состояние девочки расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были очень высокие, гармоничные: длина и масса тела составляли 156 см и 53 кг соответственно. Оба показателя соответствовали 97-му перцентилю. Окружность головы равнялась 53,5 см (50–75-й перцентиль).

Фенотипические признаки ребенка, наряду с очень высокими показателями физического развития, включали: заостренный подбородок, овальное лицо, приросшие мочки. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус физиологический. Имеется нарушение осанки по типу сколиоза, плоско-вальгусная установка стоп. При физическом обследовании изменений внутренних органов не обнаружено. Стул нормальный, аппетит сохранен.

Обращал внимание постоянный мелкоразмашистый нистагм, других нарушений в неврологическом статусе не выявлено; эпилептических приступов в период пребывания в стационаре не наблюдалось. Окулист диагностировал гиперметропию слабой степени обоих глаз. Слух не изменен.

Психологом отмечено отставание в психоречевом развитии, аутистические черты поведения,

стереотипные движения, импульсивность в поведении, снижение способности к концентрации активного внимания, забыванию. Девочка обучается в 4-м классе по специальной (адаптированной) программе. По результатам тестирования по методике Векслера (детский вариант) общий интеллектуальный показатель (IQ) составил 38 баллов, что соответствует интеллектуальному недоразвитию умеренной степени.

При обследовании девочки на электрокардиограмме зарегистрирована умеренная синусовая аритмия с периодами умеренной тахикардии; частота сердечных сокращений 111–91 уд/мин. На электроэнцефалограмме отмечена дезорганизация основной активности и задержка формирования возрастной корковой ритмики. Эпилептиформной активности не было зафиксировано, в том числе при проведении фотостимуляции. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек констатированы невыраженные диффузные изменения паренхимы печени, реактивные изменения поджелудочной железы, утолщение паренхимы почек и небольшое расширение лоханки правой почки.

Лабораторные методы исследования выявили умеренную анемию, макроцитоз эритроцитов: снижение количества эритроцитов до  $3,86 \cdot 10^{12}/л$  при норме  $(3,9–5,5) \cdot 10^{12}/л$ ; увеличение объема эритроцитов (MCV) — 102,3 фл при норме 77,0–95,0 фл; повышение содержания гемоглобина в эритроците (MCH) — 35,8 пг (норма 26,0–32,0 пг); высокий коэффициент анизотропии эритроцитов — 54,1 фл (норма 35,0–47,0 фл). В биохимическом анализе крови зарегистрировано нормальное содержание витамина B<sub>12</sub> (316,0 пг/мл при норме 150–800) и повышенный уровень фолиевой кислоты (24 нг/мл, норма 3–17 нг/мл).

Результаты определения в крови уровня аминокислот и ацилкарнитинов (метод тандемной масс-спектрометрии) позволили исключить многие формы наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и дефектов митохондриального бета-окисления. Однако обращено внимание на уровень метионина, который был ближе к нижней границе нормы (26,805 мкмоль/л при норме 6–155 мкмоль/л). Известно, что низкий уровень метионина в крови характерен для форм гомоцистинурии, обусловленных нарушением реметилирования метионина. Для подтверждения/исключения этой группы патологий было проведено определение содержания гомоцистеина в крови, которое показало высокий уровень гомоцистеина — 300 мкмоль/л (норма 5–10 мкмоль/л). Нормальные уровни пропионатов (C3-карнитин) в крови исключали нозологические формы гомоцистинурии, сочетающейся с метилмалоновой ацидезией. Отсутствие у ребенка «марфаноидного» фенотипа и повышен-

ного уровня метионина в крови опровергали наличие классической гомоцистинурии.

Наличие макроцитарной анемии, высокий уровень гомоцистеина в отсутствие накопления метионина и при нормальном содержании витамина B<sub>12</sub> в крови свидетельствовали о возможном наличии у пробанда гомоцистинурии-мегалобластной анемии, типов cblE или cblG. Дифференциальный диагноз между этими двумя нозологическими формами провести по клинической симптоматике невозможно.

Генетическое исследование проведено в ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова. Методом массивного параллельного секвенирования были выявлены два гетерозиготных варианта в гене *MTR*: с.3518C>T (p.Pro1173Leu) и с.208T>G (p.Leu70Val). О первом нуклеотидном варианте нет сведений в международной базе данных, второй признан патогенным. Кроме того, обнаружен вероятно патогенный (конфликт интерпретации) вариант с.652G>A (p.Asp218Asn) гена *MYO7A*, ассоциированного с тугоухостью. Согласно результатам отоакустической эмиссии патологии слуха у девочки нет, что указывает на вероятное отсутствие клинической значимости этого варианта гена *MYO7A* и в то же время требует дальнейшего наблюдения за состоянием слуха ребенка.

При сегрегационном анализе выявленных вариантов гена *MTR* в семье установлено их трансположение. У матери девочки обнаружена мутация с.208T>G (p.Leu70Val); у отца — с.3518C>T (p.Pro1173Leu).

Таким образом, совокупность фенотипических признаков, результатов инструментальных и лабораторных исследований с использованием генетического секвенирования позволила диагностировать у ребенка редкую форму заболевания из группы нарушений реметилирования метионина. Клинический диагноз: гомоцистинурия-мегалобластная анемия, тип cblG. Эпилептическая энцефалопатия. Генетическая эпилепсия. Интеллектуальное недоразвитие. Поражение зрительных проводящих путей. Нистагм. Гиперметропия слабой степени ОУ. Макроцитарная анемия.

Девочка выписана домой под наблюдение специалистов: педиатра, генетика, психоневролога, окулиста, гематолога. В схему лечения необходимо включить бетаин в дозе 6 г/сут (по 3 г 2 раза в день) и гидроксикобаламин внутримышечно в начальной дозе 2 мг/сут. Указанные препараты не зарегистрированы в РФ; их получение возможно только по заключению Федерального консилиума при участии благотворительного фонда «Круг Добра», созданного согласно Указу Президента РФ.

Родителям девочки проведено эффективное медико-генетическое консультирование. Риск повторного рождения в семье ребенка с гомоцистинурией-мегалобластной анемией типа cblG составляет 25%.

## Заключение

Представленные сведения о формах гомоцистинурии, различающихся между собой по генезу, срокам манифестации, тяжести и характеристике клинической симптоматики, помогут врачам различной специальности правильно оценить состояние больного ребенка и провести обоснованный диагностический поиск. Сходство клинических проявлений особенно свойственно больным с формами гомоцистинурии, обусловленной нарушениями реметилирования метионина. Для пациентов характерны симптомы поражения ЦНС, которые могут манифестировать уже в периоде новорожденности: угнетение сознания, рвота, судороги, мышечная гипотония или гипертонус мышц, нистагм, бледность кожных покровов, снижение сухожильных рефлексов.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Waters D., Adeloje D., Woolham D., Wastnedge E., Patel S., Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health* 2018; 8(2): 021102. DOI: 10.7189/jogh.08.021102
2. Delanne J., Bruel A.L., Huet F., Moutton S., Nambot S., Grisval M. et al. The diagnostic rate of inherited metabolic disorders by exome sequencing in a cohort of 547 individuals with developmental disorders. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 29: 100812. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100812
3. Huemer M., Diodato D., Schwahn B., Schiff M., Bandeira A., Benoist J.-F. et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40(1): 21–48. DOI: 10.1007/s10545–016–9991–4
4. Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю., Курбатов М.Б., Новикова И.М., Захарова Е.Ю., Новиков П.В. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013; 58(3): 30–37. [Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu., Voinova V.Yu., Kurbatov M.B., Novikova I.M., Zakharova E.Yu., Novikov P.V. Clinical and genetic aspects and pathogenetic mechanisms of classical homocystinuria in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2013; 58(3): 30–37. (in Russ.)]
5. Semyachkina A., Voskoboeva E., Yablonskaya M., Nikolayeva E. Clinical and Molecular Characteristics of Russian Patients with Homocystinuria due to Cystathionine Beta-Syn-

thase Deficiency. *J Neurol Neurophysiol* 2018; 9: 458. DOI: 10.4172/2155–9562.1000458

С началом функционирования программы расширенного неонатального скрининга появляется возможность раннего выявления гомоцистинурии на основании повышенного или сниженного уровня метионина в крови. Однако требуется дифференциальная диагностика для установления конкретной нозологической формы заболевания. Безотлагательное назначение современных терапевтических мероприятий создает основу для повышения эффективности лечения и медицинской реабилитации детей. Кроме того, точная идентификация нозологической формы гомоцистинурии и выявление генетического дефекта — необходимое условие для оказания помощи семье больного ребенка путем медико-генетического консультирования, осуществления в дальнейшем преимплантационной или пренатальной диагностики.

6. Morris A.A.M., Kožich V., Santra S., Generoso A., Ben-Omran T.I.M., Chakrapani A.B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40: 49–74. DOI: 10.1007/S10545–016–9979–0
7. Almannaï M., Marom R., Divin K., Scaglia F., Sutton V.R., Craigen W.J. et al. Milder clinical and biochemical phenotypes associated with the c.482G>A (p.Arg161Gln) pathogenic variant in cobalamin C disease: Implications for management and screening. *Mol Genet Metab* 2017; 122(1–2): 60–66. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.06.011
8. Sloan J.L., Carrillo N., Adams D., Venditti C.P. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. In: Adam MP, Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/> Ссылка активна на 8.02.2023.
9. Hill K.P., Lukonis C.J., Korson M.S., Weinstein C., Thall M., Schwartz J.T. Neuropsychiatric illness in a patient with cobalamin G disease, an inherited disorder of vitamin B12 metabolism. *Harv Rev Psychiatr* 2004; 12: 116–122. DOI: 10.1080/10673220490447227
10. Keller R., Chrastina P., Pavlíková M., Gouveia S., Ribes A., Kölker S. et al. Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(1): 128–139. DOI: 10.1002/jimd.12034

Поступила: 10.01.23

Received on: 2023.01.10

### 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.



**Николай Павлович Шабалов (21.03.1939 — 27.02.2023)**

С глубоким прискорбием сообщаем, что 27 февраля 2023 года на 84-м году жизни перестало биться сердце Николая Павловича Шабалова, крупнейшего российского педиатра, профессора, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ, лауреата премии Правительства РФ, профессора кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, академика и почетного доктора этой академии, президента Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России. Перечисление всех его званий занимает много времени, но в этом нет необходимости, ибо фамилия Шабалова давно стала одним из символов отечественной педиатрии.

Николай Павлович родился в Ленинграде 21 марта 1939 г., в детстве пережил 900 дней блокады. Именно с этих дней он ведет счет своему единению с Ленинградским педиатрическим медицинским институтом, в клинике которого двухлетним ребенком был спасен от тяжелой пневмонии. В 1956 г. 17-летний Н.П. Шабалов поступил в этот институт и прошел в нем путь от студента до профессора, проректора и заведующего кафедрой педиатрии. После окончания института в 1962 г. Николай Павлович по инициативе Александра Федоровича Тура был оставлен на кафедре госпитальной педиатрии клиническим ординатором, затем аспирантом. В 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную диагностике лейкозов у детей, а в 1978 г. — докторскую, посвященную проблеме иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей и ставшую классическим трудом, прояснившим важнейшие особенности этого заболевания. В наше время о многих аспектах иммунной тромбоцитопенической пурпуры говорят как о давно известных, не делая ссылок и даже не подозревая, что эти закономерности описаны Николаем Павловичем не так давно. Начав работать в области гематологии, он прославился, тем не менее, и на ниве неонатологии.

Основным учителем, наставником и нравственным эталоном для Николая Павловича стал академик АМН СССР А.Ф. Тур. Это определило не только основные направления научных интересов, но и отношение к науке, больному, жизни, коллегам. С 1979 г. Николай Павлович занимал должность профессора кафедры госпитальной педиатрии, с 1985 по 2009 г. заведовал кафедрой педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии факультета повышения квалификации Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

С 1993 по 2009 г. он руководил двумя кафедрами. В 1993 г. Николай Павлович был избран на должность заведующего кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,



назначен Главным педиатром Министерства обороны РФ. Он успешно руководил кафедрой и клиникой более 25 лет, до 2019 г., когда передал заведование своему ученику. С 2019 г. работал в должности профессора, оставаясь научным и нравственным лидером не только на кафедре, но и в Санкт-Петербурге.

В 2003 г. Николаю Павловичу было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 2009 г. за заслуги в укреплении обороноспособности страны Н.П. Шабалов был награжден орденом Почета, в 2013 г. высшей наградой Союза педиатров — медалью имени Г.Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей». В 2014 г. ему было присвоено звание «Заслуженный врач РФ».

Николаем Павловичем опубликовано более 800 научных работ, он обладает самыми высокими в Военно-медицинской академии наукометрическими показателями: индексом цитирования более 7000, индексом Хирша 46. Безусловно, особое место среди его книг принадлежит учебнику для педиатрических факультетов «Детские болезни», идея создания которого принадлежала А.Ф. Туру. Впервые вышедший в 1979 г. и написанный молодым профессором, учебник выдержал 9 изданий (последнее — в 2021 г.), каждый раз с существенными изменениями. За 44 года учебник значительно увеличился в объеме, стал двухтомным, практически все отечественные педиатры учились по нему и использовали в своей деятельности.

Широко известны и другие книги, написанные Николаем Павловичем вместе с учениками и сотрудниками. Обладает трехзначным индексом цитирования учебник «Неонатология», изданный 7 раз, последнее издание вышло в 2020 г. Приобрел популярность учебник «Педиатрия» для лечебных факультетов, в 2019 г. вышло седьмое издание.

Четырежды за короткий срок переиздавались монография «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных», «Справочник педиатра», руководство «Детская гастроэнтерология», учебное пособие «Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков», монография «Токсические энцефалопатии новорожденных».

Николай Павлович работал на кафедре детских болезней до последних дней своей жизни, активно читал лекции, занимался с врачами, успел закончить работу над девятым изданием учебника «Педиатрия», пятым изданием «Справочника педиатра». Книги находятся уже в печати, но выйдут, к сожалению, уже после смерти автора. Находятся на этапе редактирования несколько статей. Последняя статья, над которой работал профессор Н.П. Шабалова еще в феврале, посвящена системе эвакуации детей из блокадного Ленинграда, теме, которая всегда глубоко волновала Николая Павловича.

Большая часть научных работ профессора Н.П. Шабалова посвящена гематологии и неонатологии. Они касаются особенностей реактивности и адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни, перинатальной гипоксии и инфекциям, особенностей гемостаза, сепсиса новорожденных, повреждений ЦНС, неонатальной фармакологии. По каждому из этих направлений Н.П. Шабалов и его ученики внесли много нового в разработку научных проблем

и в практику здравоохранения. Чрезвычайно важный результат деятельности Николая Павловича — внедрение системы мероприятий по улучшению помощи детям и снижению неонатальной смертности в Санкт-Петербурге, уже более 20 лет являющейся самой низкой в России. Данная система стала активно внедряться в стране, за научное обоснование и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в Российской Федерации Николаю Павловичу в составе группы московских и петербургских педиатров в 2011 г. была присуждена премия Правительства РФ. За свою 60-летнюю деятельность Н.П. Шабалов вырастил большое число учеников, работающих ныне во всех концах России, Содружества и мира. Под его руководством защищено 77 кандидатских и 24 докторские диссертации, ученики Николая Павловича руководят кафедрами в Санкт-Петербурге, Чите, Нальчике, Иркутске, Самарканде, Бишкеке.

Достижения профессора Николая Павловича Шабалова велики, но не только за них он пользовался любовью, уважением и авторитетом среди профессоров, сотрудников и врачей. Удивительно светлый человек, который радовался успехам учеников больше, чем своим собственным. Для педиатров страны он был как бы всеобщим учителем. Мы глубоко скорбим о кончине нашего Учителя и будем свято чтить его светлую память.

*Коллектив Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,  
коллектив Санкт-Петербургского государственного педиатрического  
медицинского университета, Союз педиатров России,  
редакционная коллегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»*