

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия



Восточная
Европа

2025, том 13, № 4

Pediatrics Eastern Europe

International Scientific Journal

2025 Volume 13 Number 4



ISSN 2307-4345 (print)
ISSN 2414-2204 (online)



9 772307 434000



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

International Scientific Journal
Pediatrics Eastern Europe
PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by

2025, том 13, № 4

2025 Volume 13 Number 4

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Беларусь

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
11 февраля 2013 г.
Регистрационное свидетельство № 1603

Учредители:

УП «Профессиональные издания»,
ГУ «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя"»,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко
Выпускающий редактор А.В. Жабинский
Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: deti@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь):
индивидуальный индекс – 00113, ведомственный индекс – 001132

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте deti.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 12.12.2025
Формат 70×100 1/16 (165×240 mm)
Печать офсетная
Тираж 1 000 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Педиатрия Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2025
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Belarus

The journal is registered

by the Ministry of information
of the Republic of Belarus on February 11, 2013
Registration certificate No. 1603

Founders:

UE "Professional Editions",
SI "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
EI "Belarusian State Medical University"

Editorial office:

Director L. Evtushenko
Commissioning editor A. Zhabinski
Head of advertising and marketing department M. Koval
Technical editor S. Kaulkin

Address:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3, Minsk,
220040, Republic of Belarus
Phones: +375 17 322-16-59
e-mail: deti@recipe.by

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise
"Belposhta" (Belarus): individual index – 00113, departmental index – 001132

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available
on deti.recipe.by, on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Sent for the press: 12.12.2025
Format 70×100 1/16 (165×240 mm)
Litho
Circulation is 1 000 copies
Order No.

Printed in printing house

© "Pediatrics Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.
© UE "Professional Editions", 2025
© Design and decor of UE "Professional Editions", 2025

Главные редакторы:**Байко Сергей Валерьевич,**

д.м.н., проф., профессор кафедры урологии и нефрологии с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета (Беларусь)

Воинова Виктория Юрьевна,

д.м.н., руководитель отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, заведующая кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Россия)

Заместители главных редакторов:**Почкайло Алексей Сергеевич,**

к.м.н., доц. (Беларусь)

Морозов Сергей Леонидович,

к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Россия)

Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Аксенова М.Е., к.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Асманов А.И., к.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Атяшкин Д.А., д.м.н., Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

Белюсова Е.Д., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Бельмер С.В., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Гарашенко Т.И., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Денисова С.Н., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Журавлёва Л.Н., к.м.н., доц., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)

Зарянкина А.И., к.м.н., доц., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)

Кешишян Е.С., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Кисельникова Л.П., д.м.н., проф., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Крапивкин А.И., д.м.н., Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого (Москва, Россия)

Леонтьева И.В., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Летифов Г.М., д.м.н., проф., Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия)

Летковская Т.А., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Макарова Т.П., д.м.н., проф., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Моссэ И.Б., д.б.н., проф., Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси (Минск, Беларусь)

Насташева Т.Л., д.м.н., проф., Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко (Воронеж, Россия)

Османов И.М., д.м.н., проф., Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой, Университетская педиатрическая клиника Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Пампура А.Н., д.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Парамонова Н.С., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)

Петросян Э.К., д.м.н., проф., Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Прилуцкая В.А., д.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Пролесковская И.В., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь)
Рыков М.Ю., д.м.н., доц., Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия)
Саванович И.И., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Савенкова Н.Д., д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия)
Сахарова Е.С., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Сенцова Т.Б., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Строгий В.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Титова Н.Д., д.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Филипович Е.К., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

Анохин В.А., д.м.н., проф., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия)
Василевский И.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Вялкова А.А., д.м.н., проф., академик РАЕ, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия)
Герасименко М.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)
Гнедко Т.В., д.м.н., проф., Национальная академия наук Беларуси (Минск, Беларусь)
Грознова О.С., д.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дроздовский К.В., к.м.н., Республиканский научно-практический центр детской хирургии (Минск, Беларусь)
Зайцева О.В., д.м.н., проф., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Ильенко Л.И., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Кильчевский А.В., д.б.н., проф., акад. НАН Беларуси, Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Национальная академия наук Беларуси (Минск, Беларусь)
Ковалёв И.А., д.м.н., проф., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Корсунский А.А., д.м.н., проф., Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Ляликов С.А., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Прибушня О.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Романова О.Н., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Солнцева А.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь)
Улезко Е.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Шалькевич Л.В., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Шумилов П.В., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Юров И.Ю., д.б.н., проф., профессор РАН, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Научный центр психического здоровья, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Рецензируемое издание

Включено в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Включено в перечни Высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Российской Федерации.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

International Scientific Journal
Pediatrics Eastern Europe
PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe-russia.ru

2025, том 13, № 4

2025 Volume 13 Number 4

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 17 июля 2023 г. Реестровая запись ПИ № ФС77-85622

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор В.Ю. Воинова

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н, с.п. Катynское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51-59-23
e-mail: deti@recipe.by

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте deti.recipe-russia.ru, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 12.12.2025
Дата выхода в свет: 22.12.2025
Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 3 000 экз.
Заказ №
16+

Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Педиатрия Восточная Европа»

Авторские права защищены.
Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on July 17, 2023
Registry entry ПИ No. ФС77-85622

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief V. Voinova

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 51-59-23
e-mail: deti@recipe.by

Subscription

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on deti.recipe-russia.ru, on the Scientific electronic library eLibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Sent for the press: 12.12.2025
Release date: 22.12.2025
Format 70×100 1/16 (165×240 mm)
Litho
Circulation is 3 000 copies
Order No.
16+

The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Printed in printing house

© «Pediatrics Eastern Europe»
Copyright is protected.
Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.
© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

Editors-in-Chief:**Sergey V. Baiko,**

Dr. of Med. Sci., Prof., Professor of the Department of Urology and Nephrology with a course of advanced training and retraining of the Belarusian State Medical University (Belarus)

Viktoriya Yu. Voinova,

Dr. of Med. Sci., Head of the Department of Clinical Genetics of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of General and Medical Genetics of the Faculty of Medicine and Biology of the Pirogov Russian National Research Medical University (Russia)

Deputy Editors-in-Chief:**Aliaksei S. Pachkaila,**

Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Belarus)

Sergey L. Morozov,

Cand. of Med. Sci., Leading Researcher of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor Maya S. Ignatova of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Assoc. Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University (Russia)

Editorial Board:

Marina E. Aksenova, Cand. of Med. Sci., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alan I. Asmanov, Cand. of Med. Sci., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Atyakhin, Dr. of Med. Sci., Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia)

Vasily I. Averin, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Sergey V. Belmer, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena D. Belousova, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana N. Denisova, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alena K. Filipovich, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Tatyana I. Garashchenko, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Keshishyan, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Larisa P. Kiselnikova, Dr. of Med. Sci., Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdakimov (Moscow, Russia)

Aleksey I. Krapivkin, Dr. of Med. Sci., Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetskiy (Moscow, Russia)

Irina V. Leontyeva, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Gadzhi M. Letifov, Dr. of Med. Sci., Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana A. Letkovskaya, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Tamara P. Makarova, Dr. of Med. Sci., Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Yuri L. Mizernitsky, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Irma B. Mosse, Dr. of Biol. Sci., Prof., Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

Tatyana L. Nastausheva, Dr. of Med. Sci., Prof., Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russia)

Ismail M. Osmanov, Dr. of Med. Sci., Prof., Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva, University Pediatric Clinic of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexander N. Pampura, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Nella S. Paramonova, Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Edita K. Petrosyan, Dr. of Med. Sci., Prof., Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Inna V. Praleskovskaya, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology (Minsk, Belarus)

Veranika A. Prylutskaya, Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Maksim Yu. Rykov, Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia)

Elena S. Sakharova, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Iryna I. Savanovich, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Nadezhda D. Savenkova, Dr. of Med. Sci., Prof., St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia)

Tatyana B. Sentsova, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Strogij, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Nadezhda D. Titova, Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Ala I. Zaryankina, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Ludmila N. Zhuravleva, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Editorial Council:

Vladimir A. Anokhin, Dr. of Med. Sci., Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Konstantin V. Drozdovski, Cand. of Med. Sci., Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery (Minsk, Belarus)
Mikhail A. Gerasimenko, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Tatyana V. Gnedko, Dr. of Med. Sci., Prof., National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Olga S. Groznova, Dr. of Med. Sci., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Lidia I. Ilyenko, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Ivan Yu. Iourov, Dr. of Biol. Sci., Prof., Professor of the Russian Academy of Sciences, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
Aleksandr V. Kilchevsky, Dr. of Biol. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Anatoly A. Korsunsky, Dr. of Med. Sci., Prof., Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Kovalev, Dr. of Med. Sci., Prof., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sergey A. Lyalikov, Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Oksana V. Pribushenya, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Minsk, Belarus)
Oksana N. Romanova, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Leand V. Shalkevich, Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Petr V. Shumilov, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Anzhalika V. Solntsava, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk, Belarus)
Elena A. Ulezko, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Minsk, Belarus)
Igor V. Vasilevsky, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Albina A. Vyalkova, Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of the Russian Academy of Natural Sciences, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Olga V. Zaitseva, Dr. of Med. Sci., Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdakov (Moscow, Russia)

Peer-Reviewed Edition

Included in the international scientific databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

Included in the lists of the Higher Attestation Commissions of the Republic of Belarus and the Russian Federation.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "As advertisement" are advertisers.

Передовая статья

Байко С.В., Музуров А.Л., Шепетов А.М., Шавкин А.Л., Румянцев А.Л., Кулакова Е.Н., Ганиев Б.К.
Острое повреждение почек у детей: заместительная почечная терапия (обзор литературы). Часть 3 508

Оригинальные исследования

Парфененко М.А., Кудакеева А.А., Кострюкова А.М., Пахомова В.П., Грознова О.С., Воинова В.Ю.
Синдромальная форма расстройства аутистического спектра, ассоциированная с геном CHD8: новые клинические проявления 538

Волкова Н.В., Гончарова Р.И., Солнцева А.В.
Прогностическая модель для определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа 550

Савицкий Д.В., Коломиец Н.Д., Романова О.Н., Ключарева А.А., Батян Г.М., Койро О.С., Бабченко О.А.
Анализ результатов терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей с Kawasaki-подобным и шок-подобным фенотипами 568

Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Фомина Е.Г., Зверко В.В., Красько О.В.
Клиническая значимость показателей иммунитета при сепсисе у детей 579

Обзоры и лекции

Саркисян Е.А., Семекко О.Р., Муцнерова Д.М., Зизюкина К.С., Миронова В.А., Морозов С.Л., Саркисян М.А., Шумилов П.В.
Кандидоз у новорожденных: новые решения старой проблемы (обзор литературы) 590

Сахаров С.П., Зотов П.Б., Аверин В.И., Аксельров М.А., Матейкович Е.А., Сенаторова О.В., Шестель А.И.
Ожоги молоком и жидкими продуктами на его основе у детей: обзор литературы 606

Рубан А.П., Василевский И.В.
Факторы риска, фенотипическая характеристика и эндотипы анафилаксии у детей и взрослых: обзор литературы и клинические примеры 614

Клинический случай

Буянова А.А., Кудакеева А.А., Махтаева Э.Ш., Сидорчук М.А., Жданова Е.С.
Новый гетерозиготный вариант гена ADGRV1, ассоциированный с развитием эпилепсии у молодого пациента: клинический случай 628

Парфененко М.А., Кострюкова А.М., Рябикина П.С., Курамагомедова Р.Г.
Синдром Примроуз: описание двух клинических случаев 638

Цабай П.Н., Докшукина А.А., Шубина Е., Кумыкова З.Х., Батырова З.К., Кочеткова Т.О., Гольцов А.Ю., Уварова Е.В., Юреньева С.В., Трофимов Д.Ю.
Нарушения полового развития у девочек-подростков, вызванные вариантами в гене TR63: серия клинических случаев 647

Гуляков С.О., Рыков М.Ю.
Гигантские муцинозные цистаденомы: особенности диагностики и лечения на примере двух клинических случаев 657

Применение лекарственных средств

Козловский Д.А., Козловский А.А.
Распространенность и факторы риска развития дефицита витамина D у детей в Республике Беларусь: обзор литературы 666

Козловский А.А.
Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей: обзор литературы 680

Педиатрия в лицах

Татьяна Леонидовна Настаушева 692

Leading Article

Sergey V. Baiko, Alexander L. Muzurov, Abay M. Shepetov, Alexey L. Shavkin, Alexander L. Rumyantsev, Elena N. Kulakova, Bakhodir K. Ganiev
 Acute Kidney Injury in Children: Kidney Replacement Therapy (A Literature Review). Part 3 510

Original Research

Parfenenko M., Kudakaeva A., Kostryukova A., Pakhomova V., Groznova O., Voinova V.
 Syndromic Autism Spectrum Disorder Associated with the CHD8 Gene: New Clinical Features 539

Volkava N., Goncharova R., Solntsava A.
 A Prognostic Model for Determining the Probability of Autoimmune Thyroid Diseases in Children with Type 1 Diabetes 552

Savitski D., Kolomiets N., Romanova O., Kluchareva A., Batyan G., Kojro O., Babchionok O.
 Analysis of Therapy Outcomes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Presenting with Kawasaki-like and Shock-like Phenotypes 569

Sergienko E., Romanova O., Fomina E., Zverko V., Krasko O.
 Clinical Significance of Immunity Parameters in Children with Sepsis 580

Reviews and Lectures

Sarkisyan H., Semeko O., Muscherova D., Zizyukina K., Mironova V., Morozov S., Sarkisyan M., Shumilov P.
 Candidiasis in Newborns: New Solutions to a Longstanding Challenge (a Literature Review) 591

Sakharov S., Zotov P., Averin V., Akselrov M., Mateykovich E., Senatorova O., Shestel A.
 Burns from Milk and Liquid Milk-based Products in Children: A Literature Review 607

Ruban A., Vasilevski I.
 Risk Factors, Phenotypic Characteristics and Endotypes of Anaphylaxis in Children and Adults: A Literature Review and Case Reports 615

Case Report

Buianova A., Kudakaeva A., Mahtaeva E., Sidorchuk M., Zhdanova E.
 A Novel Heterozygous Variant of the ADGRV1 Gene Associated with Epilepsy in a Young Patient: A Case Report 627

Parfenenko M., Kostryukova A., Ryabikina P., Kuramagomedova R.
 Primrose Syndrome: Two Case Reports 639

Tsabai P., Dokshukina A., Shubina Je., Kumykova Z., Batyrova Z., Kochetkova T., Goltsov A., Uvarova E., Yureneva S., Trofimov D.
 Disorders of Puberty in Adolescent Girls Caused by Variants in the TP63 Gene: Case Series 648

Gunyakov S., Rykov M.
 Giant Mucinous Cystadenomas: Features of Diagnosis and Treatment Based on Two Case Reports 658

The Use of Medicines

Kozlovsky D., Kozlovsky A.
 Prevalence and Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Children in the Republic of Belarus: A Literature Review 667

Kozlovsky A.
 Acute Stenosing Laryngotracheitis in Children: A Literature Review 680

Уважаемые коллеги!

Мы продолжаем работать над улучшением качества статей, находящихся в редакционном портфеле. С повышением ответственности и строгости рецензентов отмечается ежегодный рост цитируемости опубликованных работ.

Хотелось бы напомнить, что в нашем журнале публикуются статьи по номенклатуре научных специальностей: медицина (разное); педиатрия, перинатология и детское здоровье; фармакология, токсикология и фармацевтика (разное). Рейтинг журнала «Педиатрия Восточная Европа» (Scimago Journal Rank (SJR)) в крупнейшей в мире реферативной и наукометрической базе данных научных публикаций Scopus за период 2019–2024 гг. соответствует четвертому квартилю (Q4, SJR – 0,115), находясь рядом с известными российскими изданиями – «Российский вестник перинатологии и педиатрии» (Q4, SJR – 0,126) и «Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского» (Q4, SJR – 0,120) (<https://www.scimagojr.com/journalrank.php>).

В последние годы увеличивается количество статей, посвященных проблемам клинической генетики. Так, в данном номере 4 (31%) из 14 публикаций затрагивают вопросы генетики. С учетом растущего интереса к этому направлению принято решение о ходатайстве перед ВАК Республики Беларусь о включении еще одной номенклатуры научных специальностей журнала – клиническая генетика, а в состав редакционной коллегии и совета приглашены известные белорусские ученые-генетики – профессора Кильчевский Александр Владимирович и Моссэ Ирма Борисовна.

Мы по-прежнему открыты для авторов из разных уголков мира и готовы освещать любые проблемные и актуальные темы педиатрии.

В преддверии Нового года от имени редакции журнала желаю всем нашим читателям в 2026 году крепкого здоровья, благополучия, профессионального роста и исполнения желаний!

Главный редактор в Беларуси
Сергей Валерьевич Байко





Байко С.В.¹ ✉, Музуров А.Л.^{2,3}, Шепетов А.М.⁴, Шавкин А.Л.⁵, Румянцев А.Л.⁶,
Кулакова Е.Н.⁷, Ганиев Б.К.⁸

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Детская городская клиническая больница святого Владимира, Москва, Россия

⁴ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

⁵ Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова, Москва, Россия

⁷ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

⁸ Самаркандский областной многопрофильный детский медицинский центр, Самарканд, Узбекистан

Острое повреждение почек у детей: заместительная почечная терапия (обзор литературы). Часть 3*

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Байко С.В. – обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Музуров А.Л., Шепетов А.М., Шавкин А.Л., Румянцев А.Л., Кулакова Е.Н., Ганиев Б.К. – концепция и окончательное редактирование.

Для цитирования: Байко С.В., Музуров А.Л., Шепетов А.М., Шавкин А.Л., Румянцев А.Л., Кулакова Е.Н., Ганиев Б.К. Острое повреждение почек у детей: заместительная почечная терапия (обзор литературы). Часть 3. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):508–537. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.001>

Подана: 06.07.2025

Принята: 17.10.2025

Контакты: baiko@yandex.ru

Резюме

Острое повреждение почек (ОПП) относится к состояниям, при которых нередко для спасения жизни ребенка приходится прибегать к методам заместительной почечной терапии (ЗПТ): интермиттирующему гемодиализу (иГД), перитонеальному диализу (ПД), непрерывным методам ЗПТ (непрерывной вено-венозной гемо(диа)фильтрации (НВВГ(Д)Ф и др.).

Цель обзора – обобщить имеющуюся информацию о показаниях и выборе метода ЗПТ, основных принципах, особенностях, преимуществах и недостатках иГД, ПД,

* Предыдущие части статьи можно найти по ссылкам:

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.001> (часть 1)

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.001> (часть 2)

НВВГ(Д)Ф и представить протоколы начальной и последующей диализной терапии у детей с ОПП.

Различные достижения в использовании текущих методов ЗПТ, разработка новых диализных аппаратов, в том числе для детей раннего возраста, и совершенствование мер по профилактике сердечно-легочных осложнений привели к улучшению исходов ОПП. Оптимизация ПД включает использование биосовместимых растворов (рН нейтральных, с бикарбонатным буфером) и улучшение управления ультрафильтрацией (автоматический и ПД с непрерывным потоком). Внедрение высокопоточной НВВГ(Д)Ф улучшило выведение ряда токсичных метаболитов, что привело к повышению выживаемости пациентов. Выявление достоверной связи между степенью гипергидратации и риском летальности у детей с ОПП позволило обосновать более раннее начало ЗПТ.

В статье представлены протоколы назначения всех доступных методов ЗПТ, что существенно облегчит практическим врачам подготовку начальной и последующей программ диализной терапии.

Методы ЗПТ являются неотъемлемой частью лечения многих детей с ОПП, а постоянное их совершенствование позволяет надеяться на дальнейшее улучшение исходов.

Ключевые слова: острое повреждение почек (ОПП), дети, заместительная почечная терапия (ЗПТ), гемодиализ, перитонеальный диализ, непрерывная вено-венозная гемо(диа)фильтрация

Sergey V. Baiko¹ ✉, Alexander L. Muzurov^{2,3}, Abay M. Shepetov⁴, Alexey L. Shavkin⁵, Alexander L. Rumyantsev⁶, Elena N. Kulakova⁷, Bakhodir K. Ganiev⁸

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russia

⁴ Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

⁵ Children's Urban Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

⁶ N.F. Filatov Moscow City Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁷ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

⁸ Samarkand Regional Multidisciplinary Children's Medical Center, Samarkand, Uzbekistan

Acute Kidney Injury in Children: Kidney Replacement Therapy (A Literature Review). Part 3*

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sergey V. Baiko – literature review, text writing and final editing, Alexander L. Muzurov, Abay M. Shepetov, Alexey L. Shavkin, Alexander L. Rumyantsev, Elena N. Kulakova, Bakhodir K. Ganiev – concept and final editing.

For citation: Baiko S., Muzurov A., Shepetov A., Shavkin A., Rumyantsev A., Kulakova E., Ganiev B. Acute Kidney Injury in Children: Kidney Replacement Therapy (A Literature Review). Part 3. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):508–537. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.001>

Submitted: 06.07.2025

Accepted: 17.10.2025

Contacts: baiko@yandex.ru

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a condition in which kidney replacement therapy (KRT) methods such as intermittent hemodialysis (IHD), peritoneal dialysis (PD), and continuous KRT methods (continuous veno-venous hemo(dia)filtration (CVVH(D), etc.) are often used to save a child's life.

The aim of this review is to summarize the available information on indications and choice of KRT method, the main principles, features, advantages and disadvantages of IHD, PD, CVVH(D), and to present protocols for initial and subsequent dialysis therapy in AKI children.

Various advances in the use of current KRT methods, newly designed dialysis machines for infants, and measures for preventing cardiopulmonary complications have led to improved AKI outcomes. Changes in PD include the use of biocompatible solutions (pH neutral, and with bicarbonate buffer) and improved ultrafiltration management (automatic and continuous flow PD). The introduction of high-flow CVVH(D) improved toxic metabolites elimination, resulting in increased patients' survival. The identification of a significant association between the degree of hyperhydration and the risk of mortality in AKI children allowed justifying an earlier KRT initiation.

* Previous parts of the article can be found at the following links:

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.001> (part 1)

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.001> (part 2)

The article presents protocols for prescribing all available KRT methods, which will significantly facilitate preparing initial and follow-up dialysis therapy programs for practicing physicians.

KRT methods are an integral part of the treatment of many AKI children, and their continuous enhancement gives hope for further improvement in outcomes.

Keywords: acute kidney injury (AKI), children, kidney replacement therapy (KRT), hemodialysis, peritoneal dialysis, continuous veno-venous hemo(dia)filtration (CVVH(D))

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается изменение эпидемиологии острого повреждения почек (ОПП) у детей: первичные заболевания почек, в основном наблюдавшиеся в конце XX века, сменились повреждениями, обусловленными системными заболеваниями и/или проводимым лечением (например, сепсисом и применением нефротоксичных препаратов) [1–3]. ОПП определяется как синдром внезапного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) различной этиологии, который сопровождается задержкой в крови продуктов азотистого обмена, нарушениями водно-электролитного, кислотно-щелочного равновесия и других гомеостатических функций [2, 3]. Тяжелое ОПП диагностируется при повышении уровня креатинина сыворотки в 2 и более раза выше исходного в течение 7 дней и/или снижении диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 12 часов и более, что соответствует 2–3-й стадиям ОПП по классификации KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcome) [2–4].

Лечение детей с ОПП остается преимущественно поддерживающим, однако пациентам с тяжелым ОПП часто требуется назначение заместительной почечной терапии (ЗПТ, диализа) [2, 4, 5]. ЗПТ – это лечение, которое заменяет функцию фильтрации крови почками. У детей с ОПП используются следующие методы ЗПТ:

- интермиттирующий гемодиализ (иГД);
- продленный интермиттирующий гемодиализ (ПИГД);
- перитонеальный диализ (ПД);
- непрерывная ЗПТ (НЗПТ):
 - непрерывный вено-венозный гемодиализ (НВВГД);
 - непрерывная вено-венозная гемофильтрация (НВВГФ);
 - непрерывная вено-венозная гемодифльтрация (НВВГДФ).

Продолжительность прерывистых (интермиттирующих) методов ЗПТ составляет 2–6 часов, продленных интермиттирующих – 6–18 часов, а непрерывных – не менее 24 часов.

По результатам многочисленных исследований было доказано, что перегрузка жидкостью (гипергидратация) у детей с ОПП тесно связана с тяжестью заболевания, смертностью и неблагоприятными исходами [2, 4, 6–11]. Наиболее высокая летальность отмечается у детей первого года жизни, у пациентов с полиорганной недостаточностью и значительной перегрузкой жидкостью [2, 4, 6–11]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе установлено, что на каждый 1% увеличения массы тела у детей с ОПП риск летального исхода повышается на 6% [11]. ЗПТ предотвращает и устраняет неблагоприятные и потенциально опасные для жизни осложнения ОПП, включая симптоматическую уремию, метаболический и электролитный

дисбаланс, тяжелую гипергидратацию. Раннее начало и эффективное применение ЗПТ при ОПП улучшает выживаемость у детей в критическом состоянии [12, 13]. Тем не менее по-прежнему отсутствуют надежные научно обоснованные рекомендации относительно показаний и сроков начала ЗПТ у детей, а также наиболее подходящего метода ЗПТ для использования в педиатрии в различных условиях.

Цель данного обзора – обобщить имеющуюся информацию о показаниях, сроках и выборе метода ЗПТ, основных принципах, особенностях, преимуществах и недостатках ИГД, ПД, НПЗТ и представить протоколы начальной и последующей диализной терапии у детей с ОПП.

■ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ И ПОКАЗАНИЙ К ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Начинать ли ЗПТ и если да, то когда – два основных вопроса, которые возникают у нефрологов и врачей педиатрических отделений интенсивной терапии (пОИТ) при лечении пациентов с тяжелым ОПП. Оптимальное время начала диализа при ОПП не установлено. Наиболее часто решение о начале ЗПТ принимается при наличии клинически значимых проявлений гипергидратации и/или лабораторных изменений (азотемия, гиперкалиемия, тяжелый метаболический ацидоз). Клиницисты стараются отсрочить начало ЗПТ, если предполагают, что пациент может восстановить функцию почек самостоятельно (например, при остром тубулоинтерстициальном нефрите), а также если опасаются возникновения осложнений, связанных с процедурой ЗПТ (гипотензия, аритмии и др.) или сосудистым доступом и антикоагулянтной терапией [2, 14].

Согласно рекомендациям рабочей группы экспертов KDIGO [2, 14]:

- ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного, а также кислотно-щелочного равновесия;
- решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина крови, но в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом.

Таким образом, решение о начале ЗПТ принимается с учетом тяжести и осложнений ОПП, а также срочности их разрешения.

Экстренными показаниями к ЗПТ при ОПП являются следующие [4]:

1. Клинически значимая перегрузка жидкостью с признаками отека легких и/или застойной сердечной недостаточности, не отвечающая на введение фуросемида и ограничение жидкости (обычно наблюдается у пациентов с гипергидратацией >15%).
2. Наличие уремических осложнений, таких как перикардит, кровотечение, уремическая энцефалопатия или необъяснимое изменение психического состояния.
3. Опасные для жизни метаболические нарушения, не поддающиеся медикаментозному лечению:
 - персистирующая гиперкалиемия (>6,5 ммоль/л с ЭКГ-признаками);
 - метаболический ацидоз (рН <7,1, ВЕ <-10);
 - стойкая гипонатриемия (<120 ммоль/л);
 - другие метаболические нарушения, включая синдром лизиса опухоли и гиперраммониемию.

4. Необходимость удаления токсинов или лекарственных средств, которые выводятся с помощью диализа, включая спирты, литий, салицилаты и другие препараты.

Ранее отмечалось, что уровни мочевины и креатинина крови не являются определяющими критериями для начала ЗПТ [2, 14], однако в некоторых диализных центрах они установлены и используются в клинической практике [4]. Так, в одном из центров [4] показанием к ЗПТ считается повышение мочевины крови более 35,7 ммоль/л у пациентов с олигурией без ответа на диуретики, с ухудшением в динамике электролитного баланса и возрастающей потребностью в питании. Единственные национальные рекомендации (Великобритания) включают в качестве показаний для диализа уровень мочевины крови более 40 ммоль/л (более 30 ммоль/л у новорожденных) [15]. Однако результаты исследований у взрослых пациентов показывают, что раннее начало ЗПТ на основании уровня мочевины не совсем обосновано, поскольку ее использование в качестве индикатора для ЗПТ ограничено некоторыми внепочечными факторами, такими как состояние гидратации, эпизоды желудочно-кишечного кровотечения, использование стероидов, диуретиков, катаболизм и нутритивный статус [4]. Уровень креатинина крови сам по себе не является показанием к ЗПТ, так как его повышение происходит на поздних стадиях ОПП и, следовательно, не может использоваться в качестве раннего маркера, определяющего время начала ЗПТ. На его уровень также влияют статус гидратации, мышечная масса, которая варьирует в зависимости от возраста и пола ребенка, состояние питания и сопутствующие заболевания [16].

Для некоторых пациентов с тяжелым ОПП, но без одного из вышеперечисленных состояний диализ может быть оправдан для предотвращения развития осложнений и/или ухудшения клинического состояния пациента. В этих случаях решение о начале ЗПТ основывается в первую очередь на клиническом мышлении и опыте врачей и требует учета динамики изменений клинических и лабораторных данных, характеристик пациента (возраст, острота патологического процесса, сопутствующие заболевания, текущие потребности) и ресурсного обеспечения, включая наличие необходимого оборудования и обученного, опытного персонала.

Плановые показания к ЗПТ включают [4]:

1. Высокий риск клинически значимой перегрузки жидкостью:
 - снижение диуреза (олигурия более 24 часов, анурия более 12 часов), не поддающееся лечению диуретиками, с необходимостью введения большого объема питательных веществ, лекарственных препаратов и/или препаратов крови на фоне продолжающегося ухудшения функции почек;
 - нарастающая гипергидратация с появлением тахикардии, артериальной гипертензии и возрастающим риском перевода на ИВЛ.
2. Рефрактерные электролитные и кислотно-щелочные нарушения, не поддающиеся консервативному лечению (например, рефрактерная тяжелая гиперкалиемия, но еще не достигающая значений, представляющих угрозу для жизни (см. выше)).

В клинических рекомендациях Американского общества интенсивной терапии по гемодинамической поддержке новорожденных и детей с септическим шоком предлагается рассмотреть возможность применения ЗПТ в случае высоких рисков значительной перегрузки жидкостью. После достижения гемодинамической стабильности диуретики или ЗПТ рекомендуется использовать для удаления жидкости у пациентов с гипергидратацией более 10% и не способных поддерживать баланс

жидкости с помощью собственного диуреза и/или внепочечных потерь [17]. ЗПТ также часто используется для поддержания гидробаланса у детей в критическом состоянии, у которых наблюдается олигурия, но которым требуются большие объемы внутривенных жидкостей, включая парентеральное питание, лекарства и/или препараты крови. В этом случае ЗПТ используется не для удаления жидкости, а для предотвращения дальнейшей перегрузки жидкостью, которая может привести к ухудшению респираторного статуса и сердечной функции [4]. Дети раннего возраста с врожденными нарушениями метаболизма, у которых диета и медикаментозная терапия неэффективны, нуждаются в быстром удалении аммиака для уменьшения риска смерти и развития стойких неврологических нарушений. Пациенты, оперированные по поводу врожденных пороков сердца с применением искусственного кровообращения, в раннем послеоперационном периоде часто требуют проведения ПД для предупреждения развития гипергидратации и метаболических нарушений [14].

Хотя многочисленные исследования у взрослых не позволяют сделать окончательные выводы о преимуществах ранней ЗПТ [18], большинство специалистов в педиатрической практике склоняются к раннему началу ЗПТ у пациентов с тяжелым ОПП и отсутствием предпосылок к его разрешению (например, при гемолитико-уремическом синдроме, длительной олигоанурии и т. д.) [4].

■ ВЫБОР МЕТОДА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОПП

Представления об оптимальном методе ЗПТ у детей с ОПП неоднозначны, а выбор часто зависит от имеющихся ресурсов, опыта центра и характеристик пациента. Для выбора наиболее подходящего метода ЗПТ у ребенка с ОПП необходимо оценить следующие факторы.

Антропометрические параметры пациента

Антропометрические параметры – важный фактор при выборе метода диализа, поскольку иГД и НПЗТ могут быть невозможны у детей с массой тела <15 кг. Большинство аппаратов НПЗТ и гемодиализа, используемых в мире, одобрены только для пациентов с массой >15–20 кг. Однако в некоторых ситуациях это оборудование используется off-label у маленьких пациентов с массой <10–12 кг, при этом объем заполнения экстракорпоральных контуров магистралей превышает 10% объема циркулирующей крови (ОЦК) ребенка. В этих случаях используется предварительное заполнение экстракорпорального контура эритроцитарной массой или 5%-ным раствором альбумина, чтобы предотвратить гемодинамическую нестабильность [19, 20]. В мире доступны аппараты, диализаторы и системы магистралей для очень маленьких детей, но из-за своей дороговизны они пока не получили широкого распространения [21–23]. С разработкой новых систем диализа частота использования острого ПД снижается в высокоразвитых странах. Тем не менее ПД остается наиболее распространенным в мире методом лечения детей раннего возраста, которым требуется ЗПТ.

Диализный доступ

Гемодиализ и НПЗТ требуют установки 2-просветного центрального венозного катетера большого диаметра, что часто является технически сложным для детей раннего возраста или пациентов с сосудистыми аномалиями. Для детей, находящихся

на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), доступ для НПЗТ может быть обеспечен через контур ЭКМО.

Для проведения ПД необходима имплантация в брюшную полость специального ПД-катетера. ПД может эффективно применяться у детей любого возраста. К наиболее частым осложнениям острого ПД относятся обструкция ПД-катетера (сальником, сгустками крови, фибрином), протечка диализата и инфекции. Данный метод ЗПТ противопоказан пациентам с диафрагмальной грыжей, омфалоцеле, гастрошизисом, экстрофией мочевого пузыря, некротизирующим энтероколитом и др.

Гемодинамическая нестабильность

Использование иГД при гемодинамической нестабильности может ухудшить состояние пациента, поскольку удаление большого объема жидкости в течение короткого промежутка времени (4–6 часов) представляет серьезную нагрузку для гемодинамики. В этом случае НПЗТ или ПД обеспечивают более постепенное и устойчивое удаление растворенных веществ и жидкости, не вызывая существенных перепадов в ОЦК.

Тяжесть заболевания

Тяжесть заболевания пациента может также определять выбор метода ЗПТ. Нахождение ребенка в пОИТ часто делает невозможным проведение иГД, и выбор между НПЗТ и ПД будет определяться на основании доступности метода, массы тела ребенка и стабильности гемодинамики.

Ожидаемая продолжительность ЗПТ

Важно учитывать вероятную продолжительность ЗПТ. Например, у ребенка с гемолитико-уремическим синдромом и длительной олигоанурией (более 24 часов), выраженной перегрузкой жидкостью и/или уреемией начинают лечение с НПЗТ в течение 1–3 дней до стабилизации состояния. Поскольку предполагается, что диализ в этой ситуации потребует в течение 8–20 дней, то в дальнейшем пациента переводят на иГД или ПД в зависимости от доступности метода ЗПТ и массы тела ребенка.

Преимущества и недостатки методов ЗПТ представлены в табл. 1 [2, 14, 23], а сравнение основных характеристик методов ЗПТ в табл. 2 [1, 20].

Таблица 1
Преимущества и недостатки методов заместительной почечной терапии [2, 14, 23]
Table 1

Advantages and disadvantages of kidney replacement therapy methods [2, 14, 23]

Метод ЗПТ	Физические принципы	Min время сеанса, часы	Преимущества	Недостатки
ПД	Диффузия, конвекция	24	Не сложен технически; низкая стоимость; не требуется антикоагуляция; не требуется сосудистый доступ; может проводиться гемодинамически нестабильным пациентам	Медленное удаление низкомолекулярных веществ и токсинов; плохо предсказуемый объем удаления жидкости; потеря белка с диализатом; риск инфекций (например, перитонита); риск гипергликемии; невозможность проведения после недавних операций на брюшной полости; возможно нарушение дыхания из-за повышения внутрибрюшного давления

Окончание таблицы 1

иГД	Диффузия	4–6	Быстрое удаление токсинов, электролитов, жидкости; минимальная антикоагуляция / ее отсутствие; больше времени для мобильности пациента; дешевле, чем НПЗТ	Требуется сосудистый доступ; развитие гипотензии при быстром удалении жидкости; развитие дизэквилибриум-синдрома с риском отека мозга при быстром удалении токсинов и электролитов; сложен и трудоемок технически, требует сложной аппаратуры, водоподготовки; не рекомендуется критическим пациентам с нестабильной гемодинамикой; возврат к нарастанию уровня токсинов после прекращения
НВВГФ	Конвекция	24	Конвекция обеспечивает высокоэффективное удаление средних молекул и цитокинов; непрерывное удаление уремических токсинов и жидкости; может использоваться у гемодинамически нестабильных пациентов; не вызывает повышения внутричерепного давления	Требуется сосудистый доступ и длительная антикоагуляция; медленный клиренс уремических токсинов, менее эффективен для удаления малых молекул, чем иГД; сложен и трудоемок технически, требует сложной аппаратуры, подготовленного персонала; иммобилизация пациента; гипотермия; высокая стоимость
НВВГД	Диффузия	24	См. НВВГФ, за исключением: конвекция обеспечивает высокоэффективное удаление средних молекул и цитокинов; + более эффективен в удалении малых молекул, чем НВВГФ	
НВВГДФ	Диффузия/конвекция	24	См. НВВГФ + более эффективен в удалении малых молекул, чем НВВГФ	

Примечания: ПД – перитонеальный диализ, иГД – интермиттирующий гемодиализ, НВВГФ – непрерывная вено-венозная гемофильтрация, НВВГД – непрерывный вено-венозный гемодиализ, НВВГДФ – непрерывная вено-венозная гемодиализация.

Таблица 2

Сравнение основных характеристик методов заместительной почечной терапии [1, 20]

Table 2

Comparison of the main characteristics of kidney replacement therapy methods [1, 20]

Характеристики	ПД	иГД	НПЗТ
Продолжительность (часы)	24	4–6	24
Частота	Круглосуточно (сутки – недели)	Ежедневно / через день	Круглосуточно (сутки – недели)
Наиболее частые показания	ОПП у новорожденных и детей раннего возраста, после кардиохирургических операций	Тяжелая гиперкалиемия, отек легких, гипераммониемия	Полиорганная недостаточность, сепсис, гипераммониемия
Технические трудности	+	++	+++
Доступ	Перитонеальный катетер (ПД-катетер)	Центральный венозный диализный катетер	

Окончание таблицы 2

Инфекционные осложнения	Инфекция места выхода и/или туннеля, перитонит	Катетерная инфекция	
Механические осложнения	Обструкция, дислокация, подтекание	Тромбоз, стеноз вены	
Доступность	+++	++	+
Контроль удаления жидкости	±	++	+++
Влияние на гемодинамику	+	+++	+
Необходимость антикоагуляции	–	±	+
Суточное удаление токсинов	+	+++	+++
Скорость удаления токсинов	+	+++	++
Калорическая поддержка за счет диализного раствора	+	–	–
Возможность использования у новорожденных	+++	–	+

Примечания: ПД – перитонеальный диализ; иГД – интермиттирующий гемодиализ; НПЗТ – непрерывная заместительная почечная терапия.

■ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

Исторически сложилось так, что ПД был основным методом ЗПТ, применяемым в педиатрии для лечения ОПП [1, 24]. В последние десятилетия использование ПД при ОПП сократилось в пользу других методов экстракорпоральной детоксикации: НПЗТ и иГД [25, 26]. Не получено доказательств различий в эффективности и неблагоприятных исходах между методами экстракорпорального (иГД, НПЗТ) и интракорпорального (ПД) диализа в лечении детей с ОПП [27]. Доля использования ПД при ОПП среди европейских детских диализных центров в 2019 году составила 39,4%, он являлся лидирующим методом ЗПТ [26].

Общие характеристики метода

Для осуществления острого ПД в брюшную полость имплантируется перитонеальный катетер, к которому присоединяется Y-образная система магистралей, по одной из которых заливается специальный диализный (диализирующий) раствор, а по другой после определенного времени экспозиции (0,5–4 часа) в брюшной полости сливается «зашлакованный» диализат (рис. 1А). Этот процесс повторяется многократно в круглосуточном режиме на протяжении суток – недель до восстановления функции собственных почек. Принцип всех методов ЗПТ (ПД, иГД, НПЗТ) заключается в очищении крови от продуктов азотистого обмена и других токсических веществ, удалении жидкости из организма, нормализации электролитного и кислотно-щелочного баланса. Процесс этот осуществляется через полупроницаемую мембрану, которой в случае ПД выступает брюшина. После поступления диализирующего раствора в брюшную полость в него из крови через перитонеальную мембрану устремляются токсические вещества, ряд электролитов (калий, фосфор, магний), белки, вода, а в обратном направлении движутся бикарбонат, необходимый для нормализации рН крови, некоторые электролиты (кальций, натрий) и глюкоза. Основными физическими процессами выступают диффузия (движение преимущественно низкомолекулярных веществ по градиенту концентрации) и конвекция (процесс переноса растворенных веществ вместе с жидкостью, позволяющий удалять также средние и

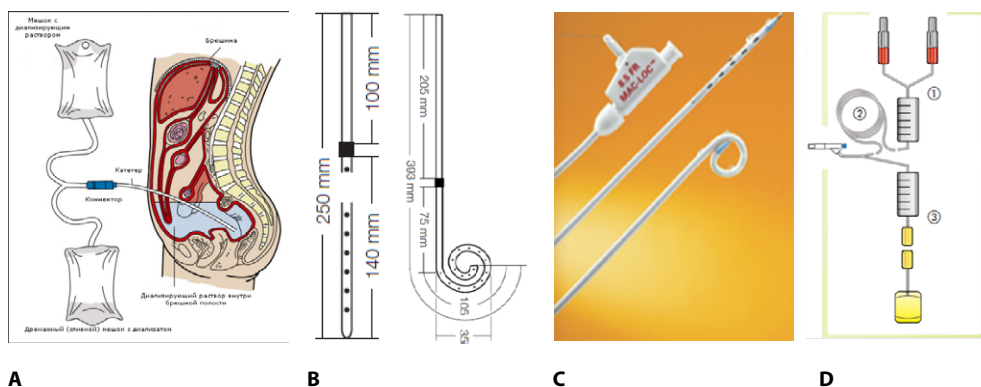


Рис. 1. Перитонеальный диализ: А – принцип метода (<http://pochka.org/13-category-6>); В – катетер Тенкхоффа с одной манжеткой прямой (слева) и с завитком (справа) [31]; С – многоцелевой дренажный катетер Cook Mac-Loc: вверху механизм коннекции Mac-Loc, в центре дистальные фенестрации прямого катетера, внизу дистальный завиток катетера [32]; D – ПД-система для маленьких детей с бюретками для точного контроля объема заливаемого (1) и сливаемого (3) раствора
Fig. 1. Peritoneal dialysis: A – Principle of the method (<http://pochka.org/13-category-6>); B – Tenckhoff-Catheter with one cuff straight (left) and with a curl (right) [31]; C – Cook Mac Loc Multipurpose Drainage catheter: (Top) Mac-Loc mechanism, (center) distal fenestrations, (bottom) distal catheter coiling [32]; D – PD-system for young children with burettes for accurate control of the fill (1) and out (3) volume of the solution

крупные молекулы). Адекватность ПД обеспечивается определенным объемом и частотой смены раствора в течение суток и оценивается по концентрации креатинина и мочевины, электролитов, бикарбоната крови, объему удаляемой жидкости из организма ребенка (объему ультрафильтрации (УФ)), наличию отеков, уровню артериального давления и общему состоянию пациента.

Доступ, выбор ПД-катетера и систем доставки ПД-растворов

Эксперты Международного общества по перитонеальному диализу (ISPD, International Society for Peritoneal Dialysis) в 2020 году разработали руководство по ПД при ОПП у детей, которое включает следующие положения [28]:

1. В качестве оптимального выбора доступа для ПД рекомендуется ПД-катетер Тенкхоффа, имплантируемый хирургом в операционной. Лапароскопическая и лапаротомическая установка катетеров Тенкхоффа у детей одинаково успешна и не различается по частоте осложнений [29]. Гибкий катетер Тенкхоффа с одной манжетой, прямой или с завитком (рис. 1В) является предпочтительным при остром ПД [30, 31]. Поскольку предполагается, что ОПП разрешится в течение дней – недель с последующим удалением катетера, то не требуется его прочная фиксация в подкожном тоннеле и исчезает необходимость во 2-й манжетке.
2. Приемлемой альтернативой может быть установка катетера для ПД (в том числе и Тенкхоффа) с использованием техники Сельдингера.

Гибкий многоцелевой дренажный катетер Cook Mac-Loc (рис. 1С) является альтернативой катетеру Тенкхоффа, который можно вводить под местной анестезией у постели ребенка любого возраста с использованием техники Сельдингера (слепая

чрескожная пункция брюшной полости – введение в иглу проводника – удаление иглы – введение и удаление по проводнику расширителя – проведение катетера) [32]. Для недоношенных детей и новорожденных используются катетеры размерами 5F и 6F, в возрасте от 1 месяца до 1 года – 8,5F, от 6 мес. до 2 лет – 10,2F, от 1 года до 5 лет – 12F. Проблемой первых двух катетеров является их частая обструкция из-за малого размера боковых отверстий, поэтому ПД-катетер 8,5F наиболее часто используется и у самых маленьких пациентов [28, 32].

3. Жесткие катетеры, устанавливаемые с помощью стилета, следует использовать только при отсутствии мягких катетеров (Тенкхоффа или многоцелевых дренажных), при этом продолжительность их использования должна быть ограничена 3 днями, чтобы минимизировать риск инфекционных осложнений.
4. Импровизированные катетеры (назогастральный зонд, хирургический дренаж, центральный венозный или гемодиализный катетер, уретральный катетер Фолея и др.) для проведения ПД следует использовать только при отсутствии стандартных ПД-катетеров.
5. Рекомендуется профилактическое введение антибиотика (АБ): цефазолина в дозе 20 мг/кг в/в за 1 час до имплантации ПД-катетера (в качестве альтернативы может рассматриваться ванкомицин или другой АБ в зависимости от результатов локального мониторинга флоры и чувствительности АБ к ней) [33].
6. Следует использовать закрытую систему доставки с Y-образным соединением (рис. 1А). При выполнении ручного ПД у маленьких детей следует использовать систему с бюретками для точного контроля объема заливаемого и сливаемого раствора (рис. 1D).
7. В условиях ограниченных ресурсов может использоваться открытая система с прокалыванием специальных портов мешков для ПД, однако количество таких проколов должно быть минимизировано для профилактики инфицирования диализного раствора.
8. Автоматический перитонеальный диализ (АПД) с использованием циклера подходит для лечения детского ОПП, за исключением новорожденных, для которых объемы обмена слишком малы для имеющихся в настоящее время аппаратов. Проведение АПД возможно при объеме залива ПД-раствора 100 мл и выше для всех имеющихся на рынке моделей циклеров.

В специализированных детских диализных центрах Беларуси, России, Казахстана организация доступа для ПД у детей с ОПП осуществляется путем хирургической имплантации открытым способом прямого или с завитком катетера Тенкхоффа с одной манжеткой, с формированием подкожного тоннеля и выведением катетера на кожу вверх (рис. 2). Обязательно используется иммобилизация катетера для профилактики механических повреждений и быстрее заживления места его выхода на кожу, а также наложение стерильной повязки на послеоперационные раны (рис. 2). Установка катетера Тенкхоффа или многоцелевых дренажных катетеров по методике Сельдингера не применяется из-за высоких рисков повреждения кишечника при пункции, несмотря на УЗИ или рентгеноскопический контроль. Эта методика распространена в странах с ограниченными ресурсами, где возможность хирургической имплантации ограничена [34, 35]. У детей раннего возраста в пОИТ могут использоваться многоцелевые или импровизированные катетеры, но имплантироваться они должны только хирургически. Жесткие катетеры применяются в



Рис. 2. Имплантация ПД-катетера: 1 – место установки катетера в брюшную полость; 2 – подкожный тоннель; 3 – место выхода ПД-катетера на кожу; 4 – иммобилизация катетера пластырем; 5 – повязка, закрывающая послеоперационную рану и место выхода катетера
Fig. 2. PD catheter implantation: 1 – catheter implantation site into abdominal cavity; 2 – subcutaneous tunnel; 3 – catheter exit site to the skin; 4 – catheter immobilization with a layer; 5 – dressing covering the postoperative wound and catheter exit site

клинической практике крайне редко. Если у ребенка во время хирургической установки ПД-катетера резецировали сальник, то после операции у него сразу можно использовать АПД. Если же сальник не удалялся, то начинать следует с «ручного» ПД у маленьких детей с использованием систем с бюретками (рис. 1D), а у более старших пациентов – систем с Y-образным соединением и мешками (рис. 1A) с контролем объема заливаемого и сливаемого раствора с помощью ручных пружинных весов (типа безмен), с возможностью последующего перехода на АПД через 2–4 дня. Это связано с тем, что современные циклеры используют активное нагнетание и забор ПД-раствора из брюшной полости, а при создании отрицательного давления при заборе диализата происходит «засасывание» не только жидкости, но и сальника, что может привести к обструкции катетера. В большинстве диализных центров, имеющих технические возможности, стараются переводить пациентов с «ручного» ПД на АПД, что существенно облегчает среднему медицинскому персоналу уход за ребенком.

Растворы для ПД

Представляют собой растворы электролитов, содержащие глюкозу и буфер (лактат и/или бикарбонат) (табл. 3). В клинической практике коммерчески доступны пакеты (мешки) с ПД-растворами объемом 2, 2,5, 3 и 5 литров, которые изготовлены из материала, не содержащего поливинилхлорид и пластификаторы.

Таблица 3
Состав коммерчески доступных ПД-растворов**Table 3**
Composition of some commercially available PD fluids

Тип раствора	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Лактат	pH	Осмолярность, мосм/л
	ммоль/л								
Баланс 1,5%	134	0	1,25/1,75	0,5	100,5	0	35	7,0	356
Дианил 1,36%	132	0	1,25/1,75	0,25	95	0	40	5,2	344
Физионил 1,36%	132	0	1,25/1,75	0,25	101	25	10	7,5	345
Бикавера 1,5%	134	0	1,25/1,75	0,5	104,5	34	0	7,4	358

ISPD рекомендует использовать только коммерчески приготовленные растворы для ПД [28]. Состав раствора для острого ПД должен включать декстрозу в концентрации, рассчитанной на достижение целевой УФ. Коммерчески доступны ПД-растворы с концентрацией декстрозы 1,5%, 2,5% и 4,25% (1,36%, 2,27% или 3,86% для глюкозы соответственно). Осмолярность 1,5%, 2,5% и 4,25% растворов составляет 346, 396 и 485 мосмоль/л соответственно, и их использование приводит к осмотическому градиенту между диализатом и плазмой, что способствует удалению жидкости из организма, объем которой увеличивается при повышении концентрации декстрозы/глюкозы ПД-раствора. Острый ПД обычно начинают с 2,5% раствора глюкозы для достижения эффективной УФ при наличии умеренной или выраженной гипергидратации. Первоначальное использование 1,5% раствора может быть целесообразным при эволемии или легкой перегрузке жидкостью. Можно также получить промежуточную концентрацию глюкозы путем смешивания разных объемов из мешков с разной концентрацией глюкозы, вводимых через бюретки ПД-системы для маленьких детей (рис. 1D). Например, добавление в бюретку по 100 мл 1,5% раствора с одного пакета и 2,5% из другого позволяет получить концентрацию диализирующего раствора 2,0%. Кроме того, если доступен только 1,5% ПД-раствор, то с помощью добавления глюкозы для внутривенного введения можно добиться необходимой концентрации для увеличения УФ (например, в 2-литровый пакет с ПД-раствором необходимо добавить 50 мл или 137,5 мл 40% глюкозы, чтобы добиться концентрации 2,5% или 4,25% соответственно).

ISPD рекомендует при дисфункции печени, гемодинамической нестабильности и стойком/ухудшающемся метаболическом ацидозе отдавать предпочтение ПД-растворам, содержащим бикарбонат (табл. 3). Если эти растворы недоступны, альтернативой остаются растворы с лактатным буфером [28]. Это связано с тем, что лактат, всасываясь в кровь из диализного раствора, в печени превращается в бикарбонат и предотвращает развитие метаболического ацидоза. При состояниях, на которых акцентирует внимание ISPD, процесс метаболизма лактата часто нарушается, что может приводить к лактатацидозу.

Протокол процедуры острого ПД

Протокол процедуры острого ПД должен быть индивидуальным в соответствии с массой тела ребенка и его клиническим состоянием (табл. 4). Очень важным моментом является начальный объем залива ПД-раствора в брюшную полость, который должен быть минимальным (10 мл/кг), особенно у маленьких детей, чтобы избежать его протечки вследствие повышения внутрибрюшного давления [36]. Если протечки

раствора не отмечается в течение 1–3 дней, то объем обмена можно постепенно увеличивать, но не рекомендуется превышать 30 мл/кг (800 мл/м²) у детей первого года жизни и 40 мл/кг (1100 мл/м²) у более старших детей [28, 36, 37]. Первоначальная продолжительность обмена (включая время залива, экспозиции и слива) должна составлять 60–90 мин. с последующим увеличением до 120–240 мин. по мере увеличения объема залива ПД-раствора. В некоторых случаях требуются более короткие (<60 мин.) интервалы обмена, например, у недоношенных детей с экстремально низкой (<1000 г) и очень низкой (<1500 г) массой тела при рождении, у которых успешно использовались меньшие объемы залива (7–14 мл) и более короткое время экспозиции (10–20 мин.) [38]. Различные режимы, адаптированные для хронического ПД, могут использоваться при ОПП, но нет убедительных доказательств преимущества какого-либо из них [37]. В большинстве случаев используется стандартный режим АПД с заданием определенного объема и концентрации ПД-раствора, длительности экспозиции в брюшной полости с последующим пересмотром программы лечения каждые 1–3 дня. ПД или АПД продолжается круглосуточно, ежедневно до восстановления функции почек пациента с небольшими перерывами на замену систем магистралей и мешков с растворами. Тщательный мониторинг общего поступления и выведения жидкости, массы тела обязателен с целью достижения и поддержания нормотензии и зуволемии [28]. Концентрацию электролитов в сыворотке следует измерять по крайней мере ежедневно, и после первых 12–24 ч. может потребоваться добавление натрия и/или калия в диализирующий раствор (табл. 4) [28, 36], хотя в ряде диализных центров предпочитают внутривенное введение данных электролитов. При остром ПД следует скорректировать дозы лекарственных препаратов в зависимости от СКФ и при возможности осуществлять мониторинг их уровня в крови. Необходимо помнить, что эффективная скорость фильтрации на ПД для большинства лекарственных средств составляет <10 мл/мин/1,73 м². Распространенной практикой является добавление гепарина (500 МЕ/л) в диализирующий раствор для предотвращения образования фибриновых сгустков у пациентов после имплантации ПД-катетера на время геморрагического окрашивания диализата (1–3 дня) [28].

Таблица 4

Протокол острого ПД у детей и его изменения при развитии различных состояний и осложнений [28]

Table 4

Protocol for acute PD in children and its modification in various conditions and complications [28]

Начальный протокол острого ПД	
Объем залива диализирующего раствора: 10–20 мл/кг. Полный цикл 60–90 мин.: залив: 5–10 мин., экспозиция в брюшной полости: 30–60 мин., слив: 10–20 мин. Начальная концентрация глюкозы: 2,5%. Гепарин: 500 МЕ/л ПД-раствора. Длительность: ПД в течение полных 24 ч. в течение 1–3 дней	
Состояния и осложнения	
Недостаточная ультрафильтрация	
<ul style="list-style-type: none"> – Исключить проблемы с ПД-катетером или протечку ПД-раствора мимо катетера. – Увеличить концентрацию глюкозы (1,5%→2,5%→4,25%) (или 1,36%→2,27%→3,86%). – Уменьшить продолжительность обмена, сократив время пребывания на ±25% (сократить время залива и слива до минимума). – Увеличить объемы залива до 30–40 мл/кг (800–1100 мл/м²). – Рассмотреть возможность проведения проточного ПД (ППД) 	

Окончание таблицы 4

Гиперкалиемия, требующая экстренного лечения
<ul style="list-style-type: none"> – Сократите время экспозиции до 15–30 мин. (сократите время залива и слива до минимума). – Регулярно контролируйте уровень калия
Калий в сыворотке <4 ммоль/л
Добавьте 4 ммоль/л калия в мешок с ПД-раствором
Трудности с вентиляцией / повышенное внутрибрюшное давление
<ul style="list-style-type: none"> – Постепенно уменьшайте объем залива на 5 мл/кг. – Расположите пациента в полуположении Фаулера (голова и туловище подняты на 30°). – Рассмотрите возможность измерения внутрибрюшного давления для определения объема заполнения (либо внутрипузырного давления с помощью датчика через мочевого катетер, либо непосредственно из катетера ПД с помощью манометра). – Рассмотрите возможность проведения ППД с очень низкими объемами залива ПД-раствора
Выраженная гиперфосфатемия
<ul style="list-style-type: none"> – Допускается, если не вызывает клинических проблем и ожидается скорое разрешение ОПП. Если проблематично: <ul style="list-style-type: none"> – Увеличить время экспозиции >60 мин. – Увеличить объемы залива до 30–40 мл/кг (800–1100 мл/м²)
Гипернатриемия, вторичная по отношению к частым обменам
<ul style="list-style-type: none"> – Увеличить время экспозиции >60 мин. – Уменьшить концентрацию глюкозы в диализирующем растворе, если это возможно
Гипернатриемия, ОПП и необходимость диализа
Добавьте гипертонический раствор NaCl (3% или 5%) в ПД-раствор с достижением концентрации меньше на 15 ммоль по сравнению с Na крови пациента, чтобы обеспечить постепенное снижение уровня Na в сыворотке
Лактацидоз И нарушение функции печени, ИЛИ шок, ИЛИ новорожденный И/ИЛИ не реагирующий на ПД-растворы на основе лактата
Используйте ПД-растворы с бикарбонатным буфером
Гипергликемия >20 ммоль/л
<ul style="list-style-type: none"> – Используйте ПД-раствор с меньшей концентрацией глюкозы, если это возможно, и/или увеличьте продолжительность обменов. – Если эффекта не получено или невозможно № 1: инфузия инсулина (начните с 0,05 МЕ/кг/ч) ИЛИ – Добавьте инсулин в ПД-раствор
Появление гидроторакса
<ul style="list-style-type: none"> – Рассмотрите возможность проведения иГД или НПЗТ, если он доступен. – Пункция и установка плеврального дренажа, контроль уровня глюкозы в полученной жидкости. – Расположите пациента в полуположении Фаулера (голова и туловище подняты на 30°). – Уменьшите объем залива ПД-раствора. – Учитывайте объем плевральной жидкости по дренажу в расчете суточного гидробаланса

Проточный ПД (ППД) относится к одному из модифицированных вариантов ПД, когда желательное увеличение клиренса растворенных веществ и УФ или когда предпочтительно использование только очень малых объемов диализирующего раствора (например, у новорожденных, при высоком давлении в контуре аппарата ИВЛ, а также после операций на органах брюшной полости, если проведение иГД, НЗПТ невозможно) [28, 39]. Терапию с помощью этой методики следует считать экспериментальной. Протокол лечения ППД подробно представлен в статье P. Nourse с соавт. (2021) [28].

Таким образом, ПД остается одним из лидирующих методов ЗПТ у детей с ОПП и предпочтительным у новорожденных и детей раннего возраста, а также при отсутствии возможности проведения других методов ЗПТ, наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии и тяжелой сердечной недостаточности [1, 28, 39, 40].

Успех методики в большинстве случаев определяется эффективностью хирургической имплантации ПД-катетера и отсутствием осложнений, с ним связанных.

■ ИНТЕРМИТТИРУЮЩИЙ ГЕМОДИАЛИЗ

Проведение иГД возможно только в специализированных педиатрических диализных центрах, поскольку для этого требуются не только аппараты для гемодиализа («искусственная почка»; рис. 3А) и подготовленный персонал для работы с ними, но и наличие водоочистки (рассчитана как минимум на 3–6 диализных мест, рис. 3В) для приготовления ультрачистой воды, которая является неотъемлемой составляющей диализного раствора. Именно последнее обстоятельство не позволяет использовать этот метод ЗПТ повсеместно. По этой причине, а также из-за ограниченных показаний для иГД при ОПП частота его применения уступает ПД и НПЗТ, составляя 22,4% среди европейских детских нефрологических центров в 2019 году [26].

Интермиттирующий гемодиализ обеспечивает наиболее эффективное удаление растворенных веществ и УФ по сравнению с другими методами ЗПТ. У гемодинамически стабильного пациента ни один другой метод ЗПТ не позволяет так быстро вывести из организма низкомолекулярные вещества и жидкость, поэтому иГД наиболее эффективен при лечении (табл. 1 и 2) острых и опасных для жизни нарушений (гиперкалиемия, ацидоз, отек легких и др.), при отравлениях (литий, аспирин и др.),

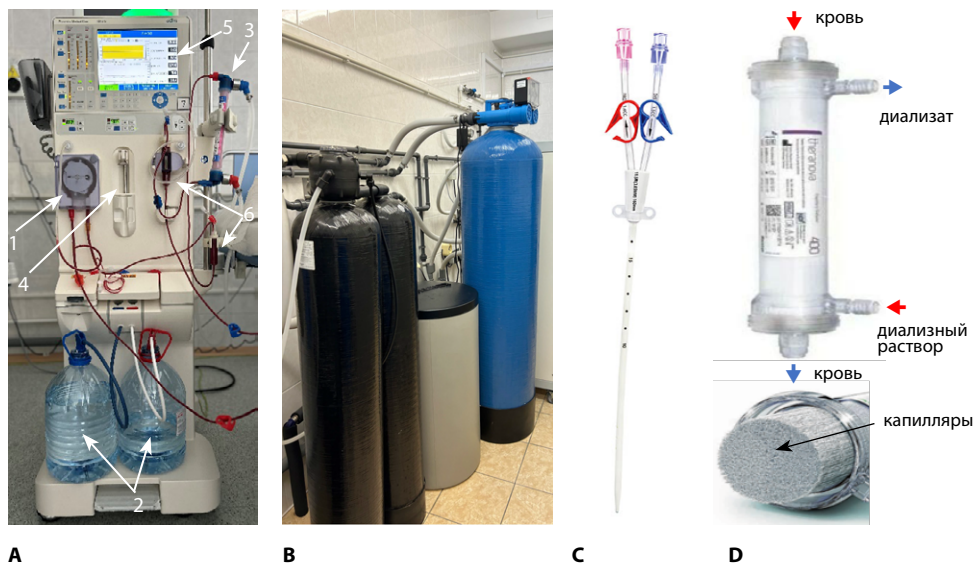


Рис. 3. Техническое обеспечение процедуры гемодиализа: А – аппарат гемодиализа (1 – насос кровопроводящей магистрали, 2 – кислый и щелочной компонент диализующего раствора, 3 – диализатор, 4 – ложе для шприца с гепарином, 5 – панель контроля диализа, 6 – артериальная и венозная ловушка); В – водоочистка; С – 2-просветный временный гемодиализный катетер; D – диализатор / поперечный срез диализатора
Fig. 3. Technical support of hemodialysis procedure: A – hemodialysis machine (1 – blood line pump, 2 – acidic and alkaline components of the dialysate, 3 – dialyzer, 4 – heparin syringe holder, 5 – dialysis control panel, 6 – arterial and venous trap); B – water purification; C – double-lumen temporary hemodialysis catheter; D – dialyzer / cross section of dialyzer

Таблица 5
Педиатрические центральные венозные катетеры для экстракорпоральной заместительной почечной терапии [1, 41]

Table 5
Pediatric central venous catheters for extracorporeal kidney replacement therapy [1, 41]

Масса тела	Тип и размер катетера	Место установки катетера
Новорожденные	2-просветный, 6,5–7F	Бедренная вена или артерия
3–6 кг	2- и 3-просветный, 6,5–7F	Яремная, подключичная или бедренная вены
6–30 кг	2-просветный, 8F	Яремная, подключичная или бедренная вены
>15 кг	2-просветный, 9F	Яремная, подключичная или бедренная вены
>30 кг	2-просветный – 10F, 3-просветный – 12F	Яремная, подключичная или бедренная вены

токсичности лекарств (ванкомицин и др.), синдроме лизиса опухоли и гипераммониемии [4, 14].

Доступ, выбор ГД-катетера

Сосудистый доступ является одним из важнейших компонентов, необходимых для проведения эффективного ИГД. Временные (без манжеты) центральные венозные катетеры (ЦВК) позволяют обеспечить сосудистый доступ у детей с ОПП, нуждающихся в срочном ИГД (рис. 3) [1, 4, 41]. Выбор подходящего катетера основан на его размере (диаметре (французская шкала наружных диаметров – F) и длине), который зависит от массы тела ребенка и предполагаемого местоположения (табл. 3) [1, 41]. Размеры 2-просветных катетеров варьируют от 6,5F до 14F, позволяя добиться максимальных скоростей кровотока по ним от 140 мл/мин до более 400 мл/мин [42]. Следует выбирать наибольший диаметр ЦВК, который можно безопасно имплантировать, чтобы добиться оптимального кровотока и выживаемости экстракорпорального контура. Однако слишком большой катетер может привести к обструкции сосуда со снижением венозного возврата и эффективности диализа [1, 4, 43]. У недоношенных детей катетер 6,5F может оказаться слишком большим, и в этом случае для обеспечения адекватного сосудистого доступа потребуются постановка двух однопросветных ЦВК в разные вены, включая пупочные [1, 4, 41]. Согласно рекомендациям KDIGO правая внутренняя яремная вена должна быть первым местом выбора постановки ЦВК для диализа, за ней следуют бедренная вена, левая внутренняя яремная вена и подключичная вена [2]. В современной клинической практике для оптимального выбора размера катетера и места его установки рекомендуется проведение ультразвукового исследования предполагаемых для пункции сосудов.

Оборудование и мембраны

Ключевым элементом экстракорпорального контура, где происходит обмен веществ между кровью и диализирующим раствором, является диализатор (рис. 3А и 3D). По своей структуре он состоит из пластмассового корпуса цилиндрической формы, в который заключены тысячи капилляров (полых волокон), с 4 портами: 2 из которых связаны с кровью, а 2 других с диализирующим раствором (рис. 3D). Во время процедуры гемодиализа внутри капилляров, стенка которых представлена полупроницаемой мембраной, течет кровь, а снаружи в обратном направлении движется диализирующий раствор (рис. 3А). К основным физическим процессам гемодиализа,

обеспечивающим очищение крови от «шлаков» и удаление излишка жидкости из организма, относятся диффузия и УФ. Эффективность мембраны по выведению ряда веществ из организма зависит от следующих факторов [44, 45]:

- Молекулярная масса растворенного вещества. К низкомолекулярным веществам относятся натрий (23 Да), фосфор (31), калий (35), мочевины (60), фосфаты (80) и креатинин (113); к среднемолекулярным: мочевины (168), глюкоза (180), витамин B_{12} (1355); к крупномолекулярным: инулин (5200), β_2 -микроглобулин (11 800), миоглобин (17 800), медиаторы воспаления (1200–40 000), альбумин (55 000–60 000) и др. Небольшие молекулы, такие как мочевины и креатинин, быстро выводятся при игД, а крупные молекулы (например, β_2 -микроглобулин) не могут пройти через поры стандартных (низкопоточных – low-flux) диализных мембран, но проходят через поры большего размера в высокопоточных (high-flux) диализаторах.
- Площадь поверхности диализатора. Чем больше площадь поверхности диализатора, тем выше у него способность к удалению растворенных веществ.
- Эффективный размер пор. Использование мембран для гемодиализа с высокой пропускной способностью (с увеличенным размером пор до 8–10 нм) позволяет удалять более крупные токсины и молекулы.
- Скорость кровотока. Клиренс растворенных веществ увеличивается пропорционально увеличению скорости кровотока.
- Скорость потока диализирующего раствора: чем она выше, тем выше эффективность диффузии мочевины из крови в диализат. Оптимальная скорость потока диализирующего раствора должна быть в 1,5–2,0 раза выше скорости кровотока. При превышении этого значения эффективность диффузии значительно снижается.
- Трансмембранное давление (ТМД). Разница давлений между потоками диализата и крови приводит к фильтрации воды из плазмы и является движущей силой УФ.
- Коэффициент ультрафильтрации (K_{UF}) – это объем жидкости, фильтрующийся через диализную мембрану за час при ТМД 1 мм рт. ст. (мм Hg). Диализаторы с высоким K_{UF} позволяют добиваться наибольшей УФ.
- Коэффициент массопереноса (K_0A) – это параметр диализатора, отражающий максимальный теоретический клиренс (в мл/мин) определенного растворенного вещества в условиях неограниченных произвольных потоков крови и диализирующего раствора. Диализаторы подразделяют на низко-/средне-/высокоэффективные в зависимости от K_0A мочевины – <500/500–700/>700 мл/мин соответственно. Чем выше эффективность, тем выше клиренс низкомолекулярных растворенных веществ.
- Проницаемость мембраны. Мембраны для диализаторов также классифицируют на низкопоточные (low-flux) и высокопоточные (high-flux) в зависимости от их K_{UF} и клиренса крупных молекул (табл. 6). Высокопроницаемые мембраны имеют большие поры, способные пропускать крупные молекулы (например, β_2 -микроглобулин), а также обладают высокой водопроницаемостью с $K_{UF} > 20$ мл/ч на мм Hg. Для низкопоточных мембран K_{UF} , как правило, менее 8 мл/ч на мм Hg (табл. 6).

Таблица 6
Характеристики низко- и высокопоточных диализаторов
Table 6
Characteristics of low- and high-flux dialyzers

Тип	Низкопоточные								Высокопоточные					
	FX5	FX8	F3	F4	F5	F6	F7	F8	FXpaed	FX40	FX50	FX60	FX80	FX100
S, м ²	1,0	1,4	0,4	0,7	1,0	1,3	1,6	1,8	0,2	0,6	1,0	1,4	1,4	2,2
K _{уф}	8	12	1,7	2,8	4,0	5,5	6,4	7,5	7	20	33	46	59	73
V, мл	54	74	28	42	63	74	96	113	18	32	53	74	95	116
Q _в , мл/мин	100–300	150–400	50–200	50–200	100–300	150–400	200–500	250–600	30–100	50–200	100–300	150–400	200–500	250–600
Мем-брана	Helixone		Polysulfone						Helixone					

Примечания: S – площадь поверхности диализатора, м²; K_{уф} – коэффициент ультрафильтрации, мл/ч на мм Hg; V – объем заполнения диализатора, мл; Q_в – рекомендуемый диапазон скорости кровотока, мл/мин.

Эффективность мембраны диализатора по удалению растворенных веществ рассчитывается как произведение площади поверхности мембраны на ее проницаемость для определенного вещества.

Информация, которая обычно сообщается о диализаторе, включает K_{уф}, клиренс мочевины, креатинина, витамина B₁₂, фосфатов и инулина, площадь поверхности мембраны, объем заполнения, длину и толщину волокон.

Диализные мембраны бывают двух типов: целлюлозные и синтетические. Последние относятся к биосовместимым и намного чаще используются в клинической практике (табл. 6).

Схематично аппарат для гемодиализа можно разделить на два контура: крови и диализирующего раствора, которые пересекаются в диализаторе и разделены полупроницаемой мембраной капилляров (рис. 3А и 3D).

Контур крови состоит из артериального сегмента, который представлен магистральями, соединяющими артериальный конец (красный, рис. 3С) гемодиализного катетера и диализатор. Забор крови от пациента осуществляется с помощью специального роликового насоса с очень высокой скоростью 100–600 мл/мин, которую можно обеспечить только при заборе крови через центральные вены (яремную, бедренную, подключичную). Такая скорость кровотока необходима для оптимального очищения организма от «шлаков» при минимальной затрате времени (в среднем за 4 часа). В постнасосной части магистралей располагается порт для инфузии гепарина. Венозный сегмент (линия возврата) начинается от диализатора и продолжается до венозного конца (синий, рис. 3С) ГД-катетера. Контур крови включает датчики контроля артериального и венозного давления в магистральных, ТМД и детекции воздуха, необходимые для обеспечения безопасности процедуры.

Контур диализирующего раствора

Диализирующий раствор готовят из очищенной воды и концентратов, причем последние содержат электролиты, необходимые для получения диализирующего раствора заданного состава. Данный контур состоит из 5 составляющих: системы очистки воды; системы пропорционального смешивания; нагревания и дегазации; мониторинга и тревог; контроля УФ.

Водоочистка. Вода для стандартного гемодиализа должна содержать менее 100 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл и менее 0,25 эндотоксиновых единиц (ЭЕ) /мл, а ультрачистая вода для высокопоточного диализа или получения раствора в режиме онлайн – менее 0,1 КОЕ/мл и менее 0,03 ЭЕ/мл соответственно. Современные водоочистки состоят из каскада фильтров (колонок). Чтобы добиться высокой степени чистоты, водопроводная вода проходит через колонку с песком, затем колонки с активированным углем и ионообменной смолой (умячителем), затем через мембрану обратного осмоса и бактериальный фильтр (рис. 3В). После этого вода поступает в распределительную систему труб и направляется к гемодиализным аппаратам, где происходит приготовление диализирующего раствора в режиме онлайн.

Система пропорционального смешивания. Аппараты для гемодиализа смешивают концентраты электролитов (жидкие или сухие) с очищенной водой для получения готового диализирующего раствора, который затем подается в диализатор. Используются два типа концентратов: А (кислотный), включающий натрий (Na), калий (K), кальций (Ca), магний (Mg), хлор (Cl), уксусную кислоту и декстрозу, и В (щелочной), содержащий Na, Cl и бикарбонат. Компоненты А и В смешиваются в определенной пропорции с ультрачистой водой: 1 : 34 : 1,83 (кислота : вода : щелочь). В готовом диализирующем растворе достигаются следующие концентрации: Na – 135–145 ммоль/л, K – 0–4 ммоль/л, Ca – 1,25–3,0 ммоль/л, Mg – 0,375–0,75 ммоль/л, Cl – 99–124 ммоль/л, бикарбонат – 30–40 ммоль/л, декстроза – 11,1 ммоль/л.

Нагрев и дегазация. Диализирующий раствор должен подаваться при температуре 35–38 °С, поэтому его необходимо подогревать для предотвращения вазоконстрикции у пациента. Дегазация осуществляется путем воздействия отрицательного давления на подогретую воду.

Мониторинг и сигналы тревоги в контуре диализирующего раствора:

- **Проводимость.** Неисправность системы дозирования может привести к образованию чрезмерно разбавленного или концентрированного диализирующего раствора. Нормальный диапазон проводимости (в основном определяется концентрацией Na) диализирующего раствора составляет 12–16 мСм/см. Если значения проводимости выходят за пределы диапазона, то диализат отводится в дренаж.
- **Температура.** Если температура диализирующего раствора, измеренная датчиком, выходит за пределы диапазона 35–38 °С, диализный раствор отводится в дренаж.
- **Детектор утечки крови:** устанавливается в линии оттока диализата. Если детектор обнаруживает кровь, активируется сигнал тревоги и поток крови через диализатор останавливается.
- **Управление ультрафильтрацией.** Наиболее передовым методом управления УФ является волюметрический метод. Отдельная линия, отходящая от линии оттока диализата, проходит через насос, который задает скорость УФ. Насос управляется центральным микропроцессором, который отслеживает требуемую и общую скорость УФ.

Протокол процедуры гемодиализа (табл. 7) при ОПП у детей требует частой корректировки и должен учитывать массу и состав тела, наличие катаболического состояния, целевой уровень УФ и изменения нутритивных потребностей.

Таблица 7
Протокол интермиттирующего гемодиализа у детей с ОПП [1, 44–51]
Table 7
Protocol for acute intermittent hemodialysis in AKI children [1, 44–51]

Измерение массы и длины тела с расчетом площади поверхности тела (ППТ) ребенка по формуле ($= \text{Вес (кг)}^{0,5} \times \text{Рост(см)}^{0,5} / 60$ или $\sqrt{\text{Вес (кг)} \times \text{Рост(см)} / 3600}$) или с помощью интернет-калькуляторов [46, 47]
Сосудистый доступ: определение места имплантации 2–3-просветного гемодиализного катетера, его типа, размера и длины (табл. 5)
Продолжительность сеанса иГД определяется клиническим состоянием пациента, степенью гипергидратации и/или гиперкалиемии. У пациентов с высокими уровнями мочевины крови (>35 ммоль/л) при ее быстром выведении на ГД имеется риск развития дизэквилибриум-синдрома (ДС) с отеком головного мозга и неврологической симптоматикой. Продолжительность первого сеанса иГД не должна превышать 2 часов, включая 1–1,5 часа диализа (диффузии) и, в случае необходимости, время изолированной УФ. Для предотвращения ДС доля снижения мочевины за сеанс (ДСМ = ((мочевина до диализа – после диализа) / до диализа) \times 100%) должна быть $<30\%$. ДСМ зависит от размеров диализатора, скорости кровотока и длительности диализа. Если до иГД уровень мочевины >40 ммоль/л и натрия <133 ммоль/л, осмолярность крови >300 мОсм, следует рассмотреть вопрос назначения инфузии маннитола 0,25 г/кг в течение первого часа сеанса. Если уровень мочевины перед вторым сеансом иГД <35 ммоль/л, то его длительность может быть увеличена до 3 часов. Короткие сеансы могут проводиться ежедневно, с постепенным увеличением продолжительности до 3–4 часов с переходом на 3 раза в неделю. Пациенты с острой печеночной недостаточностью, в том числе на фоне хронической печеночной недостаточности, с острым или хроническим повреждением головного мозга, заболеваниями с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера особенно подвержены риску развития ДС на диализе, и для них рекомендуется проведение низкоэффективного иГД [48]
Выбор диализатора базируется на ППТ, $K_{\text{уд}}$ и $K_{\text{оА}}$ мочевины. У детей с ОПП предпочтение должно отдаваться иГД с высокопоточным диализатором, а не иГД с гемофильтрацией онлайн. Площадь поверхности диализатора (ППД) не должна превышать ППТ пациента. Большая ППД обеспечивает лучший клиренс веществ и воды, но увеличивается риск ДС. По этой причине для первого сеанса иГД лучше использовать диализатор с площадью поверхности около 75% ППТ
Экстракорпоральный контур (ЭК) включает в себя объем крови в иглах, диализаторе и магистралях (артериальном и венозном сегментах). Ребенок бессимптомно может переносить забор 8–10% крови от объема циркулирующей крови (ОЦК) в ЭК. ОЦК составляет у новорожденных 100 мл/кг, у детей – 80 мл/кг, у подростков и взрослых – 60 мл/кг. Суммарный объем заполнения диализатора (табл. 6) и магистралей (для новорожденных – 56 мл, детей – 117–126 мл, взрослых – 161–172 мл) не должен превышать 10% ОЦК. Превышение этого объема может приводить к гиповолемии, гипотонии и шоку
Предзаполнение – это процесс, при котором диализатор и магистрали промываются 0,9% раствором хлорида натрия (0,9% р-р NaCl) и заполняются им для удаления воздуха и дезинфицирующего раствора. Затем артериальный конец магистрали присоединяется к ГД-катетеру пациента и включается насос аппарата, а венозный сегмент остается открытым, чтобы удалить 0,9% р-р NaCl из системы по мере поступления в нее крови. После полного заполнения контура кровью венозный сегмент присоединяется к ГД-катетеру. Если общий объем заполнения ЭК превышает 10% от ОЦК пациента, рекомендуется его предварительное заполнение 5% раствором альбумина или кровью (эритроцитарной массой, разбавленной 0,9% р-р NaCl до гематокрита 30–40%) для предотвращения возникновения гипотензии и гемодинамической нестабильности [49–51]
Прямо- или противоток. Когда потоки крови и диализата движутся в одном направлении, это называется прямотоком, или конкурирующим потоком, а если в противоположном направлении – противоток. В первом случае клиренс низкомолекулярных веществ (мочевины) снижается приблизительно на 20%, и поэтому такой вариант подключения предпочтителен при первых сеансах иГД у пациентов с риском ДС. Противоточный вариант подключения используется при последующих процедурах диализа
Скорость кровотока обычно составляет 5–8 мл/кг/мин и зависит от размеров катетера и пациента. Для детей раннего возраста жизни предпочтительнее более низкая скорость (2–3 мл/кг/мин с постепенным увеличением до максимума 5 мл/кг/мин). Во время первого сеанса иГД для предотвращения ДС рекомендуется скорость кровотока 2–3 мл/кг/мин [49, 52]
Скорость потока диализата должна быть как минимум в 1,5 раза больше скорости кровотока, чтобы обеспечить эффективное выведение растворенных веществ. Обычно для детей используется скорость потока диализата от 300 до 500 мл/мин

Окончание таблицы 7

Ультрафильтрация. Скорость УФ 10 мл/кг/ч является безопасной отправной точкой и не должна превышать 12 мл/кг/ч или более 5% массы тела за сеанс. При первом сеансе иГД у пациентов с выраженной гипергидратацией может быть изначально проведена изолированная УФ, а затем диализ. Крайне важно избегать гипотонии в любое время сеанса иГД, поскольку это может ухудшить почечную перфузию и отразиться на последующем восстановлении функции почек
Состав диализирующего раствора может быть скорректирован в соответствии с конкретными терапевтическими потребностями. Уровень натрия в диализате не должен отличаться более чем на 10 ммоль/л от уровня натрия в крови, чтобы избежать развития ДС, особенно при первом сеансе иГД. Если уровень калия в крови до диализа <4 ммоль/л, то его концентрация в диализирующем растворе должна быть повышена до 3,0–3,5 ммоль/л (стандартный уровень 2 ммоль/л), если в крови >7 ммоль/л, то должен использоваться диализат без калия
Антикоагуляция экстракорпорального контура является обычной, но не обязательной процедурой и должна определяться путем оценки риска кровотечения и тромбообразования в контуре. Препаратом выбора остается нефракционированный гепарин. Стандартный режим включает болюс гепарина перед процедурой 15–20 ЕД/кг (до 40 ЕД/кг), далее титрование со скоростью 15–20 ЕД/кг/час. За 30 минут до окончания сеанса иГД подача гепарина в контур прекращается
Эффективность иГД. Хотя не существует общепринятых методов оценки эффективности иГД при ОПП, в соответствии с рекомендациями KDIGO, у пациентов с ОПП необходимо достигать клиренса низкомолекулярных веществ, эквивалентного значению Kt/V 1,2 за сеанс (что примерно соответствует коэффициенту снижения мочевины не менее 70%), не реже трех раз в неделю [2]

Таким образом, иГД считается предпочтительным вариантом диализа в случаях, требующих быстрого и эффективного удаления растворенных веществ и жидкости у гемодинамически стабильных пациентов с адекватным сосудистым доступом.

■ МЕТОДИКИ НЕПРЕРЫВНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ (НВВГД, НВВГФ, НВВГДФ)

НЗПТ является предпочтительным методом поддержки функции почек у детей в критическом состоянии и с нестабильной гемодинамикой в пОИТ, поскольку позволяет постепенно удалять жидкость и растворенные вещества из организма. Наиболее частыми показаниями к НЗПТ являются ОПП и перегрузка жидкостью, а также не связанные с нарушением функции почек показания, такие как выведение токсичных метаболитов при острой печеночной недостаточности, врожденных нарушениях метаболизма, интоксикации и удаление медиаторов воспаления при сепсисе [20].

У всех методик НЗПТ есть как общие черты, так и различия (табл. 1 и 2). К общим относится то, что они непрерывные (длительность процедуры >24 часа) и вено-венозные (забор «зашлакованной» и возврат «очищенной» крови осуществляется из вены в вену – чаще в разные просветы ЦВК (рис. 3С)). Различия включают как принципы удаления (диффузия и/или конвекция) веществ, так и механизмы их осуществления. Основным методом детоксикации при непрерывном вено-венозном гемодиализе является диффузия, которая подробно описана ранее в разделе иГД: из крови, которая течет внутри капилляра гемофильтра (для НЗПТ диализатор называют гемофильтром, рис. 3D, 4/1), по градиенту концентрации низкомолекулярные вещества фильтруются в диализирующий раствор, который движется в обратном направлении снаружи полупроницаемой мембраны капилляра (рис. 3А и 3D). Принцип непрерывной вено-венозной гемофильтрации основан на конвекции – в кровоток экстракорпорального контура поступает диализирующий раствор (называется субституат, или замещающий раствор, в данном случае он находится не снаружи, а внутри капилляра), который фильтруется через полупроницаемую

мембрану гемофильтра в режиме онлайн, увлекая за собой не только низко-, но и среднемoleкулярные вещества. Когда замещающий раствор вводится в экстракорпоральный контур до гемофильтра – это НВВГФ с предилюцией, а если после – с постдилюцией. Непрерывная вено-венозная гемодиализация включает в себя комбинацию методик НВВГД и НВВГФ и оба принципа (диффузию и конвекцию).

В настоящее время недостаточно данных, подтверждающих превосходство какого-либо из методов НЗПТ [53]. При выборе метода следует учитывать: его доступность в стационаре, наличие опыта работы персонала с этой методикой, клинический диагноз и гемодинамический статус пациента, возможность обеспечения сосудистого доступа и достижения целевых значений УФ и клиренса растворенных веществ.

Выбор метода НЗПТ должен также основываться на индивидуальных характеристиках и потребностях пациента. При ОПП или ОПП на фоне хронической болезни почек, синдроме лизиса опухоли предпочтение следует отдавать НВВГД; при сепсисе, тяжелой гипергидратации, полиорганной недостаточности, включая состояния после трансплантации костного мозга, – НВВГФ; при печеночной недостаточности – НВВГФ/НВВГДФ; при врожденных нарушениях метаболизма (гипераммониемии и др.) – НВВГД/НВВГДФ [53].

По результатам опроса специалистов пОИТ в 20 странах Европы установлено, что наиболее часто используемым методом НЗПТ является НВВГДФ (66%) [19].

Преимущества НЗПТ

Метод имитирует естественную функцию почек благодаря непрерывной УФ и клиренсу растворенных веществ и имеет ряд преимуществ перед иГД и ПД при лечении пациентов с ОПП [4]:

- НЗПТ точнее достигает целей клиренса растворенных веществ и УФ, чем ПД. Хотя ПД обеспечивает непрерывное удаление растворенных веществ и УФ, скорость клиренса варьирует и зависит от клинического состояния пациента. НЗПТ позволяет контролировать УФ отдельно от выведения растворенных веществ, что обеспечивает большую гибкость при назначении лечения и невозможно сделать при ПД.
- Поскольку УФ непрерывна и может быть скорректирована в соответствии с потребностями пациента, при НЗПТ обычно нет необходимости в ограничении жидкости, в отличие от пациентов, находящихся на иГД. НЗПТ позволяет вводить все необходимые объемы препаратов крови, лекарственных средств и питательных веществ без ущерба для гидробаланса пациента.
- НЗПТ обеспечивает лучший контроль уремии по сравнению с ПД и иГД.

Сосудистый доступ

К установке и выбору ЦВК-катетеров для НЗПТ применяются те же принципы, что и описанные ранее для иГД (табл. 5).

Оборудование, мембраны и растворы

Аппараты для НЗПТ (рис. 4) в отличие от аппаратов для иГД имеют 4 роликовых насоса: один для забора крови, второй для подачи замещающего раствора (субституата), третий для подачи диализного раствора, четвертый для отведения фильтрата (эфлюента) в дренажный мешок, а также ± 2 насоса для проведения

цитратно-кальциевой антикоагуляции. Для НЗПТ не требуется водоподготовка, поскольку используются фабрично изготовленные растворы, как правило, в пакетах по 5 литров (рис. 4), которые одновременно могут выступать в качестве диализного раствора (НВВГД) и/или замещающего раствора (НВВГДФ/НВВГФ). Отсутствие водоподготовки делает это оборудование мобильным с возможностью проведения процедуры НЗПТ у постели пациента, что очень важно для отделений интенсивной терапии и реанимации.

После обеспечения сосудистого доступа необходимо определиться с типом гемофильтра и набором магистралей для НЗПТ с учетом массы тела ребенка. Площадь поверхности мембраны гемофильтра должна быть максимально приближенной к площади поверхности тела пациента (табл. 8) [53]. Безопасный объем экстракорпорального контура, включающий гемофильтр и магистрали, должен составлять менее 8 мл/кг (<10–20% ОЦК) [54]. Если этот объем превышает 10% ОЦК пациента, то следует рассмотреть предварительное заполнение контура кровью [53, 55, 56]. Согласно опросу специалистов европейских пОИТ показаниями для предварительного заполнения контура кровью (эритроцитарной массой (39% ответов) или разбавлением ее 0,9% р-р NaCl до гематокрита 30–40% (30%), или в/в инфузия эритроцитарной массы до начала НЗПТ (16%)) были следующие: масса тела ребенка <10 кг (56% ответов),

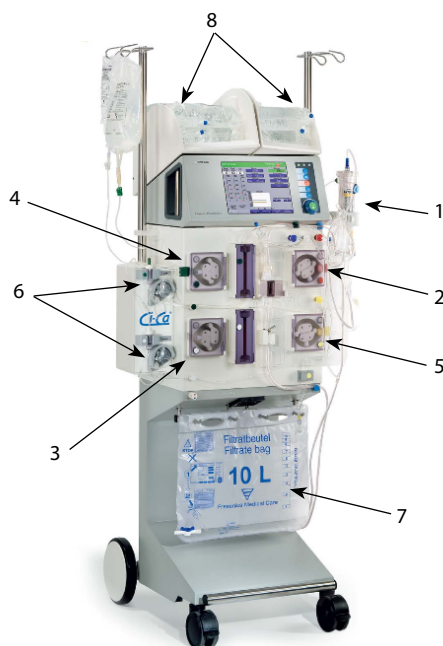


Рис. 4. Аппарат и сопутствующие материалы для проведения непрерывной заместительной почечной терапии: 1 – гемофильтр; 2 – насос кровопроводящей магистрали; 3 – насос замещающей жидкости (субституата); 4 – насос диализата; 5 – насос отведения фильтрата (эффлюента); 6 – насосы цитратно-кальциевой антикоагуляции; 7 – дренажный мешок; 8 – растворы для диализа и замещения

Fig. 4. Machine and related materials for continuous kidney replacement therapy: 1 – hemofilter; 2 – blood pump; 3 – replacement fluid (substitute) pump; 4 – dialysate pump; 5 – effluent/filtrate pump; 6 – citrate-calcium anticoagulation pumps; 7 – drainage bag; 8 – solutions for dialysis and substitution

Таблица 8
Характеристики гемофильтров и объемов заполнения экстракорпорального контура [53]
Table 8
Characteristics of hemofilters and filling volumes of the extracorporeal circuit [53]

Фирма	Масса пациента (кг)	Название гемофильтра	Мембрана	Площадь поверхности мембраны (м ²)	Объем заполнения гемофильтра и магистралей (мл)
Fresenius	3–10	AV Paed	ПС	0,2	72
	10–30	AV 400S	ПС	0,75	135
	>30	AV 600S	ПС	1,4	246
	>30	AV 1000S	ПС	1,8	276
Baxter	8–15	Prismaflex HF20	ПАЭС	0,2	58
	>30	Prismaflex HF1000	ПАЭС	1,15	165
	>30	Prismaflex HF1400	ПАЭС	1,4	186
	15–30	Prismaflex M100	АН69	0,6	93
	>30	Prismaflex HF20	АН69	0,9	153
	>30	Prismaflex M150	АН69	1,5	189
Carpedium	>2,5	HCD 0075	ПС	0,075	27
	>2,5	HCD 015	ПС	0,15	33
	>2,5	HCD 025	ПС	0,25	41

Примечания: ПС – полисульфон; ПАЭС – полиарилэтерсульфон; АН – акрилонитрил.

гемодинамическая нестабильность и использование инотропных препаратов (47%), объем экстракорпорального контура >10% ОЦК ребенка (40%) и анемия (37%) [19]. В других случаях в качестве предварительного заполнения контура чаще применялись 0,9% р-р NaCl (67% ответов) или раствор альбумина (47%) [19].

При выборе растворов для диализа и замещения предпочтение следует отдавать коммерчески приготовленным растворам, которые обычно содержат электролиты и буфер в концентрациях, близких к их уровню в плазме [53]. Так, например, растворы МультиБик 0/2/4 одинаковы по составу: Na⁺ – 140 ммоль/л, Cl⁻ – 109 ммоль/л, Ca²⁺ – 1,5 ммоль/л, HCO₃⁻ – 35 ммоль/л, Mg²⁺ – 0,5 ммоль/л, глюкоза – 5,6 ммоль/л, но различаются по концентрации калия 0/2/4 ммоль/л. Бикарбонат относится к более предпочтительным буферам. В тех случаях, когда запланирована цитратная антикоагуляция, растворы для диализа и замещения не должны содержать кальций [53].

Протокол процедуры НЗПТ (рис. 5)

Скорость кровотока (СК). У пациента на НЗПТ очень важно правильно выбрать СК, чтобы обеспечить адекватный клиренс веществ и УФ. СК определяется на основании массы тела ребенка и обычно остается постоянной независимо от метода НЗПТ: при массе 3–6 кг – 8–12 мл/кг/мин; 6–15 кг – 5–8 мл/кг/мин; 15–30 кг – 4–6 мл/кг/мин; >30 кг – 2–4 мл/кг/мин [53]. В реальной клинической практике часто СК ограничена возможностью катетера и может не соответствовать желаемому и рекомендуемому уровню.

Скорость диализата (СД) при ВВГД или ВВГДФ в большинстве случаев рассчитывается на поверхность или массу тела ребенка: 2000 мл/час/1,73 м² или 20–30 мл/кг/час. Например: если площадь поверхности тела пациента 0,7 м²,

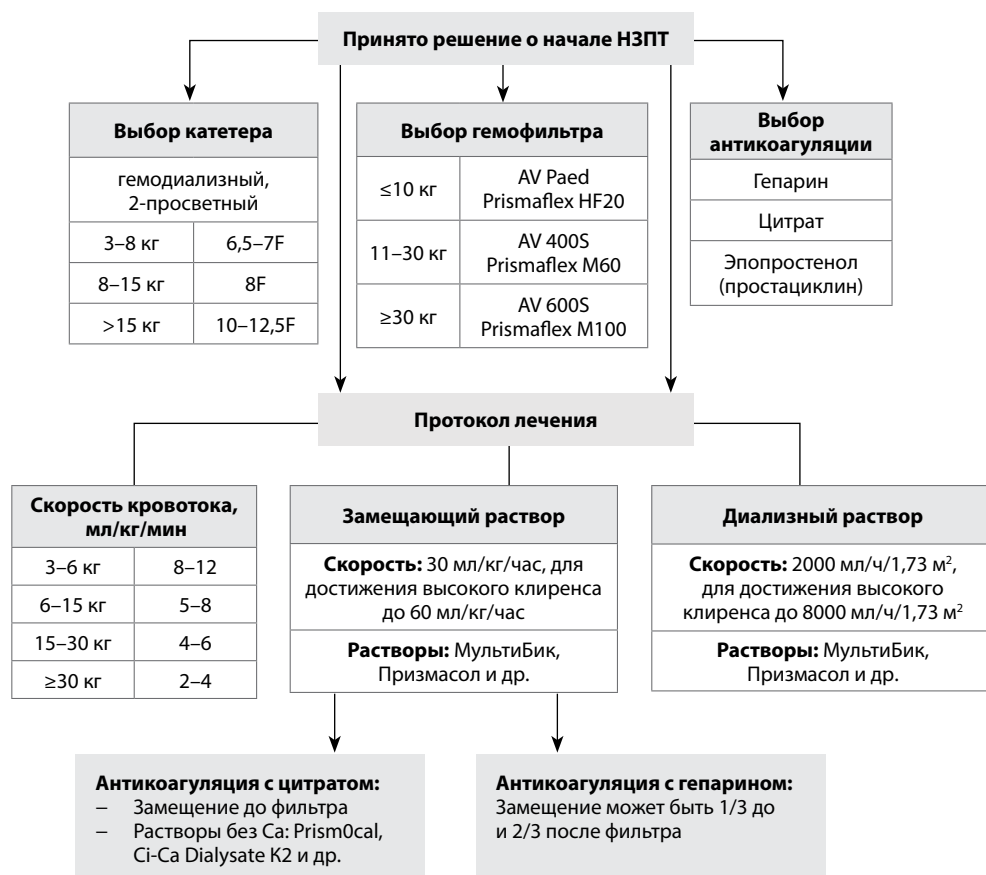


Рис. 5. Схема протокола непрерывной заместительной почечной терапии у детей
Fig. 5. Scheme of continuous kidney replacement therapy protocol in children

то $СД = 2000 \times 0,7 / 1,73 = 809 \text{ мл/час} \approx 800 \text{ мл/ч}$. По мнению ряда экспертов, предпочтение следует отдавать расчету $СД$ на основе массы тела, чтобы избежать завышенных значений $СД$, что особенно важно у детей с массой тела менее 10 килограммов [53].

Скорость ультрафильтрации (СУ). Две важные особенности НЗПТ способствуют высокоэффективному удалению жидкости из организма: 1) использование высокопроницаемых мембран (high-flux); 2) непрерывный и длительный характер процедуры. Количество удаляемой жидкости не безгранично и зависит от таких факторов, как СК, продолжительность лечения, переносимость пациентом процедуры и постепенное снижение эффективности гемофильтра с течением времени. Целевая скорость «чистой» УФ (разность между поступлением (внутри, в/в) и выведением жидкости (заданная на аппарате УФ, диурез, патологические потери, дренажи и т. д.)) должна составлять 1–2 мл/кг/час. Кровь и ее компоненты следует удалять

со скоростью, вдвое превышающей скорость введения. Скорость УФ может быть увеличена у гемодинамически стабильных пациентов, у которых перегрузка жидкостью является основной проблемой [53].

Скорость подачи замещающего раствора обычно составляет 2000 мл/1,73 м²/час и используется при ВВГФ и ВВГДФ. Среднепоточная фильтрация считается при скорости замещения 30 мл/кг/час, а высокопоточная при 40–90 мл/кг/час. Рекомендуется замещение 1/3 рассчитанного объема в префильтрацию (до фильтра) и 2/3 в постфильтрацию (после фильтра). Использование высокопоточной фильтрации сопряжено с тяжелыми электролитными нарушениями, особенно у детей с массой тела менее 10 кг, что требует более частого их контроля в крови [53].

Антикоагуляция. У детей НЗПТ проводится с использованием относительно более низких скоростей кровотока и ЦВК малого диаметра по сравнению со взрослыми, что предрасполагает к тромбообразованию и обуславливает необходимость антикоагуляции. Системная (гепарин) и региональная антикоагуляция (цитрат) наиболее распространены в клинической практике. Стандартная профилактика тромбообразования гепарином включает нагрузочную дозу 10–25 ЕД/кг и поддерживающую 5–10 ЕД/кг/ч [54], которые определяются состоянием гемостаза и могут меняться при проведении процедуры. У детей с геморрагическим синдромом цитратная антикоагуляция является методом выбора. Для ее проведения требуется отдельный центральный венозный доступ для инфузии кальция и артериальная линия для точного забора крови, кроме того, необходимо использование диализата без кальция и частое измерение уровня ионизированного кальция. Относительными противопоказаниями к цитратной антикоагуляции являются: печеночная недостаточность, митохондриальные заболевания и возраст <1 года жизни, поскольку у этой категории пациентов существует риск накопления цитрата. Разрабатываются новые протоколы для использования других регионарных антикоагулянтов, включая простагландин (например, эпопростенол) и ингибиторы сериновых протеиназ (например, нафамостат мезилат), которые показывают многообещающую безопасность и эффективность [4]. Подробно протоколы антикоагуляции при НЗПТ описаны А. Köker с соавт. (2024) [53].

Информация по подготовке к процедуре НЗПТ представлена в виде схематического протокола на рис. 5.

Таким образом, НЗПТ относится к технически сложным методам диализа и считается наиболее подходящим у пациентов с ОПП в критическом состоянии. НЗПТ практически всегда проводится в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методики диализного лечения ОПП относятся к жизненно важным и требуют значительных знаний и опыта медицинского персонала. Интермиттирующий гемодиализ является наиболее эффективным для удаления растворенных веществ и жидкости из организма, но, учитывая увеличение числа гемодинамически нестабильных детей в критических состояниях, НЗПТ и ПД являются более приемлемыми. В частности, недавние важные совершенствования мембранных материалов, подходов к антикоагулянтной терапии и миниатюризация аппаратов сделали НЗПТ предпочтительным методом лечения во многих педиатрических центрах.

После внедрения диагностических критериев и классификации KDIGO изучены особенности течения и исходы ОПП в разных детских популяциях. Несмотря на это, остается много нерешенных вопросов, касающихся выбора метода диализа и его оптимальной дозы для достижения наилучших результатов лечения.

По-видимому, своевременная оценка показаний и раннее начало диализа у детей с тяжелым ОПП имеют решающее значение для улучшения исходов и предотвращения дальнейших осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Galasso L., Picca S., Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(5):753–765. doi: 10.1007/s00467-019-04213-x
2. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P., et al. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2(1):1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1
3. Baiko S., Kulakova E. Acute Kidney Injury in Children: Definition, Classification, Epidemiology, Diagnosis (A Literature Review). Part 1. *Pediatrics Eastern Europe.* 2024;12(3):374–395. Available at: <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.3.001> (in Russian)
4. Muff-Luett M., Devarajan P. *Pediatric acute kidney injury: Indications, timing, and choice of modality for kidney replacement therapy* [Electronic resource]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pediatric-acute-kidney-injury-indications-timing-and-choice-of-modality-for-kidney-replacement-therapy> (date of accessed 02.06.2025).
5. Baiko S., Kulakova E. Acute Kidney Injury in Children: Prevention, Conservative Treatment and Outcomes (A Literature Review). Part 2. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(2):168–185. Available at: <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.2.001> (in Russian)
6. Sutherland S.M., Byrnes J.J., Kothari M., et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):554–561. doi: 10.2215/CJN.01900214
7. Diaz F., Benfield M., Brown L., Hayes L. Fluid overload and outcomes in critically ill children: A single center prospective cohort study. *J Crit Care.* 2017;39:209–213. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.02.023
8. Cortina G., McRae R., Hoq M., et al. Mortality of Critically Ill Children Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: Effect of Fluid Overload, Underlying Disease, and Timing of Initiation. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(4):314–322. doi: 10.1097/PCC.0000000000001806
9. Gist K.M., Selewski D.T., Brinton J., et al. Assessment of the Independent and Synergistic Effects of Fluid Overload and Acute Kidney Injury on Outcomes of Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):170–177. doi: 10.1097/PCC.0000000000002107
10. Gorga S.M., Selewski D.T., Goldstein S.L., et al. An update on the role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(7):2033–2048. doi: 10.1007/s00467-023-06161-z
11. Lintz V.C., Vieira R.A., Carioca F.L., et al. Fluid accumulation in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2024;74:102714. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102714
12. Ronco C., Bellomo R., Homel P., et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9223):26–30. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2
13. Gist K.M., Menon S., Anton-Martin P., et al. Time to Continuous Renal Replacement Therapy Initiation and 90-Day Major Adverse Kidney Events in Children and Young Adults. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2349871. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.49871
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Nephrology and Dialysis.* 2014;16(4):1–155. (in Russian)
15. Rees L., Bockenbauer D., Webb N., Punaro M. (eds) *Paediatric Nephrology, 3rd Ed.* Oxford University Press: Oxford, UK, 2019.
16. Baiko S., Kulakova E., Aksenova M., et al. Determination of glomerular filtration rate in children and adolescents: theoretical and practical aspects. *Nephrology and Dialysis.* 2024;26(2):186–203. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2024-2-186-203>
17. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K., et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock [published correction appears in *Crit Care Med.* 2017;45(9):e993. doi: 10.1097/CCM.00000000000002573. Kisson, Niranjana Tex [corrected to Kisson, Niranjana]; Weingarten-Abrams, Jacki [corrected to Weingarten-Arams, Jacki]]. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–1093. doi: 10.1097/CCM.00000000000002425
18. Gaudry S., Hajage D., Benichou N., et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2020;395(10235):1506–1515. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30531-6
19. Daverio M., Cortina G., Jones A., et al. Continuous Kidney Replacement Therapy Practices in Pediatric Intensive Care Units Across Europe. *JAMA Netw Open.* 2022;5(12):e2246901. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.46901
20. Cortina G., Daverio M., Demirkol D., et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and children: what does the pediatrician need to know? An overview from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Eur J Pediatr.* 2024;183(2):529–541. doi: 10.1007/s00431-023-05318-0
21. Starr M.C., Charlton J.R., Guillet R., et al. Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021051220. doi: 10.1542/peds.2021-051220
22. Munshi R., Lee-Son K., Hackbarth R.M., et al. Clinical evaluation of the Prismaflex™ HF 20 set and Prismaflex™ system 7.10 for acute continuous kidney replacement therapy (CKRT) in children. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(12):2345–2352. doi: 10.1007/s00467-020-04664-7
23. Garzotto F., Vidal E., Ricci Z., et al. Continuous kidney replacement therapy in critically ill neonates and infants: a retrospective analysis of clinical results with a dedicated device. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(9):1699–1705. doi: 10.1007/s00467-020-04562-y
24. Walters S., Porter C., Brophy P.D. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):37–48. doi: 10.1007/s00467-008-0826-x
25. Ponce D., Gobo-Oliveira M., Balbi A.L. Peritoneal Dialysis Treatment Modality Option in Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* 2017;43(1–3):173–178. doi: 10.1159/000452703

26. Guzzo I, de Galasso L, Mir S., et al. Acute dialysis in children: results of a European survey. *J Nephrol.* 2019;32(3):445–451. doi: 10.1007/s40620-019-00606-1
27. Chionh C.Y., Soni S.S., Finkelstein F.O., et al. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1649–1660. doi: 10.2215/CJN.01540213
28. Nourse P, Cullis B, Finkelstein F., et al. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 Update (paediatrics). *Perit Dial Int.* 2021;41(2):139–157. doi: 10.1177/0896860820982120
29. Stack M., Price N., Ronaldson J., et al. Laparoscopic versus open peritoneal dialysis catheter insertion for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(2):297–303. doi: 10.1007/s00467-015-3221-4
30. Watson A.R., Gartland C.; European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an Ad Hoc European Committee for Elective Chronic Peritoneal Dialysis in Pediatric Patients. *Perit Dial Int.* 2001;21(3):240–244.
31. Crabtree J.H., Shrestha B.M., Chow K.M., et al. Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Perit Dial Int.* 2019;39(5):414–436. doi: 10.3747/pdi.2018.00232
32. Auron A., Warady B.A., Simon S., et al. Use of the multipurpose drainage catheter for the provision of acute peritoneal dialysis in infants and children. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(5):650–655. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.02.274
33. Warady B.A., Bakkaloglu S., Newland J., et al. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. *Perit Dial Int.* 2012;32 Suppl 2 (Suppl 2):32–86. doi: 10.3747/pdi.2011.00091
34. Esezobor C.I., Ladapo T.A., Lesi F.E. Peritoneal dialysis for children with acute kidney injury in Lagos, Nigeria: experience with adaptations. *Perit Dial Int.* 2014;34(5):534–538. doi: 10.3747/pdi.2013.00097
35. Abdelraheem M., Ali el-T., Osman R., et al. Outcome of acute kidney injury in Sudanese children – an experience from a sub-Saharan African unit. *Perit Dial Int.* 2014;34(5):526–533. doi: 10.3747/pdi.2013.00082
36. Cullis B., Abdelraheem M., Abrahams G., et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Perit Dial Int.* 2014;34(5):494–517. doi: 10.3747/pdi.2013.00222
37. Vasudevan A., Phadke K., Yap H.K. Peritoneal dialysis for the management of pediatric patients with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(7):1145–1156. doi: 10.1007/s00467-016-3482-6
38. Burgmaier K., Hackl A., Ehren R., et al. Peritoneal dialysis in extremely and very low-birth-weight infants. *Perit Dial Int.* 2020;40(2):233–236. doi: 10.1177/0896860819887292
39. Makulova A., Rekhviashvili M., Spiridonova N., et al. Experience in continuous peritoneal lavage in the extremely low body weight infant. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2019;7(3):40–5. doi: 10.24411/2308-2402-2019-13005 (in Russian)
40. Makulova A., Zolotareva L., Aborin S., et al. Acute kidney injury in newborns treated in intensive care units: results of a multicenter study. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2021;9(1):8–23. doi: https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-8-23 (in Russian)
41. Garzotto F., Zaccaria M., Vidal E., et al. Choice of Catheter Size for Infants in Continuous Renal Replacement Therapy: Bigger Is Not Always Better. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(3):e170–e179. doi: 10.1097/PCC.0000000000001825
42. Ma G.M.Y., Ventura L.M., Amiribadi A., et al. Hemodialysis Catheters in Infants: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31(5):778–786. doi: 10.1016/j.jvir.2020.01.020
43. Hackbarth R., Bunchman T.E., Chua A.N., et al. The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. *Int J Artif Organs.* 2007;30(12):1116–1121. doi: 10.1177/039139880703001212
44. *Work book «All about hemodialysis»* [Electronic resource]. Available at: <https://theipna.org/wp-content/uploads/2024/08/PEDIATRIC-NEPHROLOGY-A-SYMPOSIUM-on-CHRONIC-KIDNEY-DISEASE.pdf> (date of accessed 31.07.2025).
45. *Childrens health Ireland nursing practice guideline on haemodialysis* [Electronic resource]. Available at: https://media.childrenshealthireland.ie/documents/CHI_NPG_Haemodialysis_Guideline.pdf (date of accessed 31.07.2025).
46. *Online calculator of body surface area for children using Dubois' formula* [Electronic resource]. Available at: <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/BodySurfaceArea-ru.htm> (date of accessed 31.07.2025).
47. *Online calculator of body surface area for children using Mosteller's formula* [Electronic resource]. Available at: <http://allcalc.ru/node/257> (date of accessed 31.07.2025).
48. Marshall M.R., Golper T.A. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial.* 2011;24(2):142–148. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00829.x
49. Strazdins V., Watson A.R., Harvey B.; European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(2):199–207. doi: 10.1007/s00467-003-1342-7
50. Raina R., Vijayaraghavan P., Kapur G., et al. Hemodialysis in neonates and infants: A systematic review. *Semin Dial.* 2018;31(3):289–299. doi: 10.1111/sdi.12657
51. Pollack S., Eisenstein I., Tarabeih M., et al. Long-term hemodialysis therapy in neonates and infants with end-stage renal disease: a 16-year experience and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(2):305–313. doi: 10.1007/s00467-015-3214-3
52. Fischbach M., Edefonti A., Schröder C., Watson A.; European Pediatric Dialysis Working Group. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(8):1054–1066. doi: 10.1007/s00467-005-1876-y
53. Köker A., Yaman A., Akkuzu E., et al. Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) Protocol in Critically Ill Children. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med.* 2024;11(1):29–56. doi: 10.4274/cayd.galenos.2023.71677
54. Cho M.H., Kang H.G. Acute kidney injury and continuous renal replacement therapy in children; what pediatricians need to know. *Korean J Pediatr.* 2018;61(11):339–347. doi: 10.3345/kjp.2018.06996
55. Pasko D.A., Mottes T.A., Mueller B.A. Pre dialysis of blood prime in continuous hemodialysis normalizes pH and electrolytes. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(11):1177–83. doi: 10.1007/s00467-003-1258-2
56. Saito D., Fujimaru T., Inoue Y., et al. Serial measurement of electrolyte and citrate concentrations in blood-primed continuous hemodialysis circuits during closed-circuit dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(1):127–133. doi: 10.1007/s00467-019-04318-3



Парфененко М.А.¹ ✉, Кудакеева А.А.¹, Кострюкова А.М.¹, Пахомова В.П.¹, Грознова О.С.¹⁻³, Воинова В.Ю.^{1,4}

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Благотворительный фонд для проектов медицинской и социальной генетической помощи «Геном жизни», Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ ООО «Эвоген», Москва, Россия

Синдромальная форма расстройства аутистического спектра, ассоциированная с геном CHD8: новые клинические проявления

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов. Кудакеева А.А., Парфененко М.А. – концепция и дизайн исследования, анализ геномных данных и интерпретация обнаруженных генетических вариантов; Парфененко М.А., Кострюкова А.М. – обследование пациентов и анализ клинических данных; Парфененко М.А., Пахомова В.П., Грознова О.С., Воинова В.Ю. – анализ научной литературы; Парфененко М.А., Кудакеева А.А., Воинова В.Ю. – написание и редактирование рукописи. Все авторы ознакомились с финальным вариантом рукописи и одобрили его.

Информированное согласие. Авторы имеют следующие виды информированного согласия: на генетическое тестирование пациентов и их родителей; на публикацию материалов пациентов в медицинских и научных журналах.

Для цитирования: Парфененко М.А., Кудакеева А.А., Кострюкова А.М., Пахомова В.П., Грознова О.С., Воинова В.Ю. Синдромальная форма расстройства аутистического спектра, ассоциированная с геном CHD8: новые клинические проявления. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):538–549. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.002>

Подана: 06.09.2025

Принята: 11.12.2025

Контакты: masha.parfenenko@student.msu.ru

Резюме

Введение. С нарушениями функции гена CHD8 связана одна из наиболее часто встречающихся синдромальных форм расстройства аутистического спектра. Синдромальная форма расстройства аутистического спектра, ассоциированная с геном CHD8, характеризуется нарушениями интеллектуального развития, двигательными расстройствами, судорогами, постнатальными макросомией и макроцефалией и другими проявлениями. Ген CHD8 кодирует АТФ-зависимый хроматин, ремоделирующий белок CHD8. CHD8 регулирует нейрогенез, а также является сигнальным белком.

Цель. Расширение представлений о клиническом симптомокомплексе заболевания, а также поиск новых гено-фенотипических взаимосвязей.

Пациенты и методы. Проведено глубокое фенотипирование 10 пациентов с различными генетическими вариантами в гене CHD8, выявленными при полногеномном секвенировании.

Результаты. Среди выявленных генетических вариантов 4 приводили к сдвигу рамки считывания и/или укорочению транскрипта, 4 миссенс-варианта и 2 интронных варианта. У всех пациентов наблюдались расстройство аутистического спектра / аутистические черты и задержка психоречевого развития, у 5 – судороги,

у 8 – двигательные расстройства, у 8 – макросомия и макроцефалия. Помимо этого, обнаружены ранее не описанные клинические проявления: гепатомегалия – у 4 пациентов, гипербилирубинемия – у 2 (семейная гипербилирубинемия исключена), а также сердечно-сосудистые заболевания: синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (хирургически скорректированный) – у 1, нарушение реполяризации – у 2, синусовая аритмия – брадиаритмия – у 1, тахикардия – у 1. У одного пациента наблюдались повышение трабекулярности левого желудочка, локальное нарушение сократимости миокарда левого желудочка и структурные аномалии клапанов сердца. При изучении гено-фенотипических взаимосвязей была выявлена большая частота нарушения интеллектуального развития при локализации варианта в SNF2-подобном хеликазном домене, который играет ключевую роль в сигнальной функции CHD8.

Заключение. Описание новых клинических проявлений способствует повышению эффективности клинической диагностики заболевания. Выявление связи спектра и тяжести клинических проявлений с позицией мутации в гене CHD8 позволяет прогнозировать фенотип пациентов исходя из генетических данных.

Ключевые слова: CHD8, синдромальные формы расстройств аутистического спектра, нарушения нервно-психического развития, нарушения ритма сердца, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, расстройство реполяризации

Parfenenko M.¹ ✉, Kudakaeva A.¹, Kostryukova A.¹, Pakhomova V.¹, Groznova O.¹⁻³, Voinova V.^{1,4}

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

² Charity Fund for Medical and Social Genetic Aid Projects "Life Genome", Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Evogen LLC, Moscow, Russia

Syndromic Autism Spectrum Disorder Associated with the CHD8 Gene: New Clinical Features

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution. Kudakaeva A., Parfenenko M. – study concept and design, analyzed genomic data and interpreted the discovered gene variant; Parfenenko M., Kostryukova A. – examined patients and analyzed clinical data; Parfenenko M., Pakhomova V., Groznova O., Voinova V. – analyzed relevant literature, Parfenenko M., Kudakaeva A. and Voinova V. wrote and edited the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Informed consent. The authors have the following types of informed consent: for genetic testing of patients and their parents; for patient's materials publication in medical and scientific journals. The English version of the article is published in author's edition.

For citation: Parfenenko M., Kudakaeva A., Kostryukova A., Pakhomova V., Groznova O., Voinova V. Syndromic Autism Spectrum Disorder Associated with the CHD8 Gene: New Clinical Features. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):538–549. <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.002>

Submitted: 06.09.2025

Accepted: 11.12.2025

Contacts: masha.parfenenko@student.msu.ru

Abstract

Introduction. One of the most common syndromic forms of autism spectrum disorder is associated with dysfunction of the CHD8 gene. The syndromic form of autism spectrum

disorder associated with the CHD8 gene is also characterized by intellectual disabilities, movement disorders, seizures, postnatal macrosomia and macrocephaly, and other manifestations. The CHD8 gene encodes the ATP-dependent chromatin remodeling CHD8 protein. CHD8 regulates neurogenesis and acts as a signaling protein.

Purpose. To expand understanding of the clinical symptoms of the disease and to search for new genotype-phenotype associations.

Patients and methods. In-depth phenotyping was performed in 10 patients with different genetic variants in the CHD8 gene identified by whole-genome sequencing.

Results. Among the identified genetic variants, 4 were truncating and/or frameshift variants, 4 were missense variants, and 2 were intronic variants. All patients had autism spectrum disorder/autistic features and delayed psychomotor development, 5 had seizures, 8 had movement disorders, 8 had macrosomia and macrocephaly. Additionally, we found previously undescribed clinical manifestations: hepatomegaly (in 4 patients) and hyperbilirubinemia (in 2 patients) (familial hyperbilirubinemia was excluded), as well as cardiovascular diseases: Wolff-Parkinson-White syndrome (surgically corrected) (in 1 case), repolarization disorder (in 2 cases), sinus arrhythmia – bradyarrhythmia (in 1 case) and tachyarrhythmia (in 1 case). Increased left ventricular trabecularity, focal left ventricular myocardial contractility disorder and structural abnormalities of the heart valves were observed in one patient. When studying genotype-phenotype associations, a high prevalence of intellectual disability was found in patients with variants localized in the SNF2-like helicase domain, which plays a key role in the signaling function of CHD8.

Conclusion. The description of new clinical features contributes to improving the efficiency of clinical diagnostics of the disorder. Identifying associations between the range and severity of clinical manifestations with the position of mutations in the CHD8 gene allows predicting the phenotype of patients based on genetic data.

Keywords: CHD8, syndromic forms of autism spectrum disorders, neurodevelopmental disorders, cardiac arrhythmia, Wolff – Parkinson – White syndrome, repolarization disorder

■ ВВЕДЕНИЕ

Каузативные варианты в гене CHD8 являются причиной одной из наиболее часто встречающихся синдромальных форм расстройства аутистического спектра (РАС). Ген CHD8 кодирует АТФ-зависимый хроматин, ремоделирующий белок CHD8, регулирующий экспрессию других генов за счет прямого воздействия на хроматин и взаимодействия с другими белками-регуляторами [1, 2]. У CHD8 есть 2 изоформы: CHD8_L, который содержит 2 хромодомена, и CHD8_S, содержащий только аминоконцевой хромодомен. Обе экспрессируются в большинстве тканей – в различных соотношениях CHD8_L/CHD8_S. CHD8 напрямую взаимодействует с β-катенином, за счет отрицательной регуляции Wnt-β-катенин-сигнального пути влияет на нейрогенез, а также является сигнальным белком и участвует в регуляции транскрипции и ремоделировании хроматина [3].

Была создана серия мышиных моделей – как имеющих гаплонедостаточность (полный нокаут) одной из копий CHD8, так и конкретные мутации, ранее выявленные у пациентов. У всех мышей с аномалиями CHD8 описаны поведенческие нарушения (нарушения социального взаимодействия, более активный груминг и снижение

интеллекта) и особенности строения головного мозга (в первую очередь расширение узла Ранвье, более тонкие миелиновые оболочки аксонов в мозолистом теле и увеличенный общий размер мозга по сравнению с мышами дикого типа) и синаптического функционирования (преимущественно гипервозбудимость нейронов, снижение секреции ГАМК и плотности рецепторов к ГАМК, а также дисрегуляция синаптической пластичности в направлении преобладания долгосрочного потенцирования). Однако транскрипты нейронов, а также спектр вышеописанных особенностей различались в зависимости от мутации CHD8 [4–6].

У людей с мутациями CHD8 наблюдается клинически варибельный фенотип, включающий РАС, нарушения интеллектуального развития (НИР), двигательные расстройства, нарушения сна, судороги, постнатальные макросомию и макроцефалию и функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (преимущественно гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс и хронический запор) [7, 8]. Спектр проявлений продолжает уточняться.

Большинство описанных каузативных мутаций в CHD8 приводят к потере функции гена (Loss of function, LoF) – сдвигу рамки считывания и/или укорочению транскрипта. Для таких мутаций характерна высокая (близкая к 100%) пенетрантность, а также широкий спектр клинических проявлений. Тем временем эффект миссенс-мутаций намного более разнообразен и зависит от их локализации относительно основных функциональных доменов белка – от высокопенетрантных вариантов, схожих по клиническому эффекту с LoF-мутациями, до более мягких, в том числе субклинических фенотипов [9, 10]. Клиническая интерпретация и прогнозирование пенетрантности миссенс-вариантов в CHD8 зачастую затруднены. В литературе описано сравнительно небольшое число каузативных интронных вариантов в CHD8. В то время как варианты, приводящие к разрушению сайта сплайсинга, как правило, могут иметь эффект, аналогичный LoF-мутациям, глубокие интронные варианты особенно трудны для интерпретации [11, 12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Расширение представлений о клиническом симптомокомплексе заболевания, а также поиск новых гено-фенотипических взаимосвязей.

■ ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные и результаты полногеномного секвенирования 10 детей (4–15 лет, 2 девочек, 8 мальчиков). У всех выявлены генетические варианты в CHD8 (NM_001170629.2) как единственные клинически значимые находки.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате глубокого фенотипирования пациентов были выявлены клинические проявления, характерные для синдромальной формы РАС, ассоциированной с геном CHD8, а также новые клинические проявления. Основные клинические проявления, наблюдаемые у пациентов, и выявленные у них генетические варианты представлены в таблице.

Клинические и генетические данные пациентов
Patient's clinical and genetic data

Пациент	Р, мальчик, 14 лет	Д, мальчик, 5 лет	И, мальчик, 14 лет	Ма, мальчик, 4 года	Де, мальчик, 6 лет	Му, мальчик, 4 года	В, мальчик, 15 лет	Ки, девочка, 4 года	Е, мальчик, 5 лет	К, девочка, 11 лет
Генетический вариант в CHD8	c.4105_4109del	c.6349G>T1	c.7112dup	c.1264del	c.3665A>C	c.5684G>A	c.6437A>C	c.5654G>A	c.6320-21T>G	c.1716+4908A>C
Изменение в белке	p.Asp1369 ProfsTer12	p.Glu2117 Ter	p.Asn2371 LysfsTer2	p.Leu422fs	p.Asp1222 Ala	p.Arg1895His	p.Gln2146 Pro	p.Arg1885 Gln	-	-
Тип варианта	Делеция 4 нуклеотидов, сдвиг рамки считывания	Нонсенс	Дупликация 1 нуклеотида, сдвиг рамки считывания	Делеция 1 нуклеотида, сдвиг рамки считывания	Миссенс	Миссенс	Миссенс	Миссенс	Интронный	Интронный
Сегрегация варианта в семье	н/д	н/д	Унаследован от матери с аналогичным фенотипом	н/д	н/д	Унаследован от матери с неизвестным фенотипом	н/д	н/д	de novo	н/д
Классификация (критерии)	P (PV51, PM2)	P (PV51, PM2)	P (PV51, PM2, supp, PM6, PP1)	P (PV51, PM2)	LP (PM1, PM2, PM5, PP3)	VUS (PM2, supp)	VUS (PM2)	VUS (PM2, supp, PP3)	VUS (PM2, PM6, PP3)	VUS (PM2, PM6, PP3)
РАС / аутистические черты	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Задержка нервно-психического развития	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
НИР	-*	-	-	-	-	+	+	+	+	-
Нарушения сна	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
Судороги	+	-	+	+	-**	-	+	-	+	-
Двигательные расстройства	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Гипотония мышц	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+
Макросомия и макроцефалия	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Функциональные расстройства ЖКТ	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+

Примечания: н/д – нет данных; Р – патогенный вариант; LP – вероятный патогенный вариант; VUS – вариант неизвестной клинической значимости. * Показатель IQ=81 балл, что соответствует нормальному снижению интеллекту по шкале Векслера. ** У пациента отмечаются доброкачественные эпилептиформные паттерны детства.

Нами наблюдались клинические признаки, ранее не описанные при синдромальной форме PAC, ассоциированной с геном CHD8. Среди других клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов, необходимо отметить гематомегалию (у 4 пациентов) и гипербилирубинемия (у 2) (семейная гипербилирубинемия исключена) – состояния, ранее не ассоциированные с мутациями CHD8.

Среди других клинических проявлений, ранее не ассоциированных с CHD8 признаков, мы наблюдали различные патологии сердца – преимущественно нарушения ритма сердца. У пациента И. в раннем возрасте отмечался синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта. В возрасте 2 лет проведена радиочастотная абляция с положительным эффектом. У ребенка Е. отмечается синусовая брадикардия и синусовая аритмия. У пациента К. выявлено нарушение процесса реполяризации в миокарде левого желудочка (ЛЖ) (сниженный двугорбый/двухфазный зубец Т в отведениях II, III и aVF), синдром ранней реполяризации желудочков и повышение электрической активности ЛЖ. У Д. по данным ЭКГ отмечается синусовая аритмия с ЧСС=87–102 уд/мин, резкое отклонение ЭОС вправо (угол альфа + 120 гр.), PQ=150 мс, QRS=90 мс, QT (ЧСС 98 уд/мин) = 300 мс, QTc=384 мс, нарушение внутрижелудочковой проводимости, нарушение процесса реполяризации (уплощение зубца Т в отведении II, двухфазных зубцов Т в отведениях V3); в ортостазе умеренная синусовая тахикардия с ЧСС=118–128 уд/мин, PQ=140 мс, QRS=90 мс, QT (ЧСС 125 уд/мин) = 280 мс, QTc=404 мс. Кроме того, по данным ЭхоКГ у Д. наблюдается дисфункция хорд митрального клапана с минимальной регургитацией, дисплазия трикуспидального клапана с трикуспидальной регургитацией 1.5+. Отмечается расширение ствола легочной артерии (3,5/6.3Z), расчетное давление в легочной артерии PG=34.7 мм рт. ст., легочная регургитация 1+, не менее 2 потоков, дилатация ФК (2.27Z). Выявлены незначительное расширение правого желудочка (ПЖ) за счет притока и дилатация предсердий. Наблюдается диастолическая дисфункция ПЖ по I типу. Помимо этого, отмечается повышение трабекулярности ЛЖ – соотношение зон компакт/некомпакт на уровне средних и верхушечных латеральных и нижних сегментов 1 : 2 – 1 : 3 с участками истончения компактного слоя до 2–3 мм.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой когорте представлены пациенты с различными по типу и локализации вариантами в гене CHD8. Спектр клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов, также разнообразен. Мы наблюдали гено-фенотипическую взаимосвязь между типом генетического варианта и НИР. НИР, наблюдающиеся в данной когорте, у пациентов с миссенс-вариантами чаще, чем с другими типами вариантов. Данная особенность не соответствует литературным данным, согласно которым более тяжелый фенотип характерен для пациентов с LoF-вариантами. Возможным объяснением данной особенности выборки может быть то, что 3 из 4 описанных миссенс-вариантов (с.3665A>C, с.5684G>A и с.6437A>C) затрагивают участки гена, кодирующие SNF2-подобный хеликазный домен – ключевой функциональный домен CHD8. SNF2-подобный хеликазный домен играет ключевую роль в сигнальной функции CHD8, то есть в регуляции экспрессии генов мишеней Wnt-β-катенин сигнального пути. Таким образом, нарушения функционирования этого домена приводят непосредственно к дисрегуляции экспрессии генов, ответственных за нейрогенез и поддержание целостности синапсов, вероятно, приводя к развитию НИР [9, 13]. Таким

образом, позиция мутации, вероятно, оказала большее влияние на формирование НИР, чем тип мутации.

У 4 из 10 пациентов в исследуемой когорте были выявлены различные патологии сердечно-сосудистой системы – преимущественно нарушения ритма сердца. В то время как кардиологические заболевания ранее не рассматривались как компонент фенотипа синдромальной формы РАС, ассоциированной с CHD8, молекулярно-генетические исследования крупных когорт пациентов с РАС различной генетической этиологии и эксперименты на животных моделях указывают на возможную роль этого гена в формировании патологий сердца [14–16].

Вероятным объяснением возникновения у части детей нарушений ритма сердца является то, что CHD8 функционирует как A-Kinase Anchoring Protein (AKAP) – модулятор сигнализации протеинкиназы А. Несколько клонов кДНК CHD8, полученных из человеческого сердца, действуют как AKAP. AKAP регулирует деление кардиомиоцитов и работу ионных каналов на их поверхности. Аномальное функционирование комплексов AKAP приводит к гипертрофии миокарда, нарушениям сократимости и ритма сердца [17–19]. Это дает нам основание связать наблюдавшиеся у пациентов патологии сердца с вариантами в гене CHD8.

Выяснение причин возникновения новых, ранее не описанных клинических проявлений требует проведения функциональных исследований и может стать основой создания персонализированной терапии для пациентов с синдромальной формой РАС, ассоциированной с CHD8.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди 10 обследованных детей с синдромальной формой РАС, ассоциированной с CHD8, у 6 выявлены ранее не описанные клинические признаки: у 4 – гепатомегалия, у 2 гипербилирубинемия, у 4 – различные патологии сердца, преимущественно нарушения ритма. При изучении гено-фенотипических взаимосвязей была выявлена большая частота нарушения интеллектуального развития при локализации варианта в SNF2-подобном хеликазном домене, который играет ключевую роль в сигнальной функции CHD8. Описание новых клинических проявлений способствует повышению эффективности клинической диагностики заболевания. Выявление связи спектра и тяжести клинических проявлений с позицией мутации в гене CHD8 позволяет прогнозировать фенотип пациентов исходя из генетических данных.

■ INTRODUCTION

Causative variants in the CHD8 gene are the cause of one of the most common syndromic forms of autism spectrum disorder (ASD). The CHD8 gene encodes the ATP-dependent chromatin remodeling protein CHD8, which regulates the expression of other genes by directly affecting chromatin and interacting with other regulatory proteins [1, 2]. CHD8 has 2 isoforms: CHD8_L, which contains 2 chromodomains, and CHD8_S, which contains only the amino-terminal chromodomain. Both are expressed in most tissues - in varying CHD8_L/CHD8_S ratios. CHD8 directly interacts with β -catenin, affects neurogenesis due to negative regulation of the Wnt- β -catenin signaling pathway, and is also a signaling protein and is involved in the regulation of transcription and chromatin remodeling [3].

A series of mouse models were created, both with haploinsufficiency (complete knockout) of one of the copies of CHD8, and specific mutations previously identified in patients. All mice with CHD8 anomalies exhibited behavioral differences (impaired social interaction, more active grooming, and decreased intelligence) and features of the brain structure (primarily, widening of the node of Ranvier, thinner myelin sheaths of axons in the corpus callosum, and an increased overall brain size compared to wild-type mice) and synaptic functioning (primarily neuronal hyperexcitability, decreased GABA secretion and GABA receptor density, as well as dysregulation of synaptic plasticity in the direction of predominance of long-term potentiation). However, neuronal transcriptomes, as well as the spectrum of the above-described features, differed depending on the CHD8 mutation [4–6].

Humans with CHD8 mutations exhibit a clinically variable phenotype, including ASD, intellectual disabilities (ID), movement disorders, sleep disorders, seizures, postnatal macrosomia and macrocephaly, and functional gastrointestinal disorders (primarily gastroesophageal and duodenogastric reflux and chronic constipation) [7, 8]. The spectrum of clinical manifestations continues to be updated.

Most of the described causative mutations in CHD8 lead to loss of function (LoF) – are frameshift and/or truncating variants. Such mutations are characterized by high (close to 100%) penetrance, as well as a wide range of clinical manifestations. Meanwhile, the effect of missense mutations is much more diverse and depends on their localization relative to the main functional domains of the protein – from highly penetrant variants similar in clinical effect to LoF mutations to milder, including subclinical phenotypes [9, 10]. Clinical interpretation and prediction of penetrance of missense variants in CHD8 are often difficult. A relatively small number of causative intronic variants in CHD8 have been described in the literature. While variants leading to disruption of the splice site can usually have an effect similar to LoF mutations, deep intronic variants are especially difficult to interpret [11, 12].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To expand understanding of the clinical symptoms of the disease and to search for new genotype-phenotype associations.

■ PATIENTS AND METHODS

Clinical, laboratory, and instrumental data and the results of whole-genome sequencing of 10 children (4–15 years old, 2 girls, 8 boys) were analyzed. All of them had genetic variants in CHD8 (NM_001170629.2) as the only clinically significant findings.

■ RESULTS

As a result of deep phenotyping of patients, clinical features characteristic of the syndromic form of autism spectrum disorder associated with the CHD8 gene, as well as new clinical features, were identified. The main clinical manifestations observed in patients, as well as the genetic variants identified are presented in Table.

We observed clinical signs that have not been previously described in the syndromic form of autism spectrum disorder associated with the CHD8 gene. Among new clinical features observed in patients, were hematomegaly (in 4 patients) and hyperbilirubinemia (in 2) (familial hyperbilirubinemia is ruled out) – conditions previously not associated with CHD8 mutations.

Among other clinical features not previously associated with CHD8, we observed various cardiac disorders - primarily cardiac arrhythmias. Patient I. had Wolff-Parkinson-White syndrome in early childhood. At the age of 2 years, radiofrequency ablation was performed with a positive effect. Child E. has sinus bradycardia and sinus arrhythmia. Patient K. was found to have abnormal repolarization in the myocardium of the left ventricle (LV) (reduced double/biphasic T wave in leads II, III and aVF), early ventricular repolarization syndrome and increased electrical activity of the LV. According to the ECG data, D. has sinus arrhythmia with a heart rate of 87–102 beats per minute, a sharp deviation of the electrical axis to the right (alpha angle + 120 degrees), PQ=150 ms, QRS=90 ms, QT (heart rate 98 beats per minute) = 300 ms, QTc=384 ms, impaired intraventricular conduction, impaired repolarization (flattening of the T wave in lead II, biphasic T waves in leads V3); in orthostasis, moderate sinus tachycardia with a heart rate of 118–128 beats per minute, PQ=140 ms, QRS=90 ms, QT (heart rate 125 beats per minute) = 280 ms, QTc=404 ms. In addition, according to echocardiography, D. has dysfunction of the mitral valve chords with minimal regurgitation, dysplasia of the tricuspid valve with tricuspid regurgitation 1.5+. There is expansion of the pulmonary artery trunk (3.5/6.3Z), the calculated pressure in the pulmonary artery PG=34.7 mm Hg, pulmonary regurgitation 1+, at least 2 flows, dilation of the FC (2.27Z). Slight expansion of the right ventricle (RV) due to inflow and dilation of the atria are revealed. Diastolic dysfunction of the RV according to type I is observed. In addition, an increase in LV trabeculation is noted – the ratio of compact / non-compact zones at the level of the middle and apical lateral and lower segments is 1 : 2 – 1 : 3, with areas of thinning of the compact layer to 2–3 mm.

■ DISCUSSION

The study cohort includes patients with variants in the CHD8 gene that vary in effect and localization. The spectrum of clinical manifestations observed in patients is also diverse. We observed a genotype-phenotype relationship between the type of genetic variant and ID. ID was observed most frequently in patients with missense variants than with other types of variants. This feature does not correspond to the literature data, according to which a more severe phenotype is more typical for patients with LoF variants. A possible explanation for this feature of the sample may be that 3 of the 4 described missense variants (c.3665A>C, c.5684G>A, and c.6437A>C) affect gene regions encoding the SNF2-like helicase domain, a key functional domain of CHD8. The SNF2-like helicase domain plays a key role in the signaling function of CHD8, i.e., in the regulation of the expression of target genes of the Wnt-β-catenin signaling pathway. Thus, disruption of the functioning of this domain directly leads to dysregulation of the expression of genes

Patients' clinical and genomic data

Patient	R, male, 14 years old	D, male, 5 years old	I, male, 14 years old	Ma, male, 4 years old	De, male, 6 years old	Mu, male, 4 years old	V, male, 15 years old	KI, female, 4 years old	Ye, male, 5 years old	K, female, 11 years old
Genetic variant in CHD8	c.4105_4109 del	c.6349G>T1	c.7112dup	c.1264del	c.3665A>C	c.5684G>A	c.6437A>C	c.5654G>A	c.6320-21T>G	c.1716+4908A>C
Protein changes	p.Asp1369 Pro>IleT12	p.Glu2117 Ter	p.Asn2371Lysfs Ter2	p.Leu422fs	p.Asp1222 Ala	p.Arg1895 His	p.Gln2146 Pro	p.Arg1885 Gln	-	-
Variant type	Deletion of 4 nucleotides, frameshift	Nonsense	Duplication of 1 nucleotide, frameshift	Deletion of 1 nucleotide, frameshift	Missense	Missense	Missense	Missense	Intronic	Intronic
Variant segregation	n/d	n/d	Inherited from an affected mother	n/d	n/d	Inherited from a mother with an unknown phenotype	n/d	n/d	de novo	n/d
Variant classification (criteria)	P (PV51, PM2)	P (PV51, PM2)	P (PV51, PM2, PM6, PP1)	P (PV51, PM2)	LP (PM1, PM2, PM5, PP3)	VUS (PM2, supp)	VUS (PM2)	VUS (PM2, supp, PP3)	VUS (PM2, PM6, PP3)	VUS (PM2, PP3)
ASD/autistic features	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Developmental delay	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ID	-*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sleep disorders	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
Seizures	+	-	+	+	-**	-	+	-	+	-
Movement disorders	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Muscle hypotonia	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+
Macroscopia and macrocephaly	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Functional disorders of the gastrointestinal tract	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+

Notes: n/d – no data; P – pathogenic variant; LP – likely pathogenic variant; VUS – variant of unknown clinical significance. * IQ=81 points, which corresponds to low normal intelligence according to the Wechsler scale. ** The patient has benign epileptiform patterns of childhood.

responsible for neurogenesis and maintenance of synaptic integrity, probably leading to the development of ID [9, 13]. Thus, the position of the mutation probably had a greater impact on the formation of ID than the type of mutation.

4 out of 10 patients in the study cohort were found to have various cardiovascular disorders, primarily cardiac arrhythmias. While cardiac disorders have not previously been considered as a component of the phenotype of the syndromic form of ASD associated with CHD8, molecular genetic studies of large cohorts of patients with ASD of various genetic etiologies and experiments on animal models indicate a possible role of this gene in the formation of cardiac disorders [14–16]. A probable explanation for the occurrence of cardiac arrhythmias in some children is that CHD8 functions as A-Kinase Anchoring Protein (AKAP), a modulator of protein kinase A signaling. Several clones of CHD8 cDNA obtained from the human heart act as AKAP. AKAP regulates the division of cardiomyocytes and the work of ion channels on their surface. Abnormal functioning of AKAP complexes leads to myocardial hypertrophy, contractility and heart rhythm disorders [17–19]. This gives us grounds to associate the cardiac disorders observed in patients with variants in the CHD8 gene.

Identifying the causes of new, previously undescribed clinical manifestations requires functional studies and may become the basis for creating personalized therapy for patients with the syndromic form of ASD associated with CHD8.

■ CONCLUSION

Among 10 examined children with syndromic form of ASD associated with CHD8, new clinical signs were revealed in 6: 4 – hepatomegaly, 2 – hyperbilirubinemia, and 4 – various heart pathologies, mainly heart rhythm disturbances. When studying genotype-phenotype relationships, a high frequency of intellectual disability was revealed with localization of the variant in the SNF2-like helicase domain that plays a key role in the signaling function of CHD8. Description of new clinical manifestations contributes to the increase of efficiency of clinical diagnostics of the disorder. Identification of the connection between the spectrum and severity of clinical manifestations and the position of the mutation in the CHD8 gene allows to predict the phenotype of patients based on genetic data.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Basson MA. Neurodevelopmental functions of CHD8: new insights and questions. *Biochem Soc Trans.* 2024;52(1):15–27. doi: 10.1042/BST20220926
2. Marfella CG, Imbalzano AN. The Chd family of chromatin remodelers. *Mutat Res.* 2007;618(1–2):30–40. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.07.012
3. Weissberg O, Elliott E. The Mechanisms of CHD8 in Neurodevelopment and Autism Spectrum Disorders. *Genes (Basel).* 2021;12(8):1133. Published 2021 Jul 26. doi: 10.3390/genes12081133
4. Katayama Y, Nishiyama M, Shoji H, et al. CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature.* 2016;537(7622):675–679. doi: 10.1038/nature19357
5. Gompers AL, Su-Feher L, Ellegood J, et al. Germline CHD8 haploinsufficiency alters brain development in mouse. *Nat Neurosci.* 2017;20(8):1062–1073. doi: 10.1038/nn.4592
6. Jung H, Park H, Choi Y, et al. Sexually dimorphic behavior, neuronal activity, and gene expression in CHD8-mutant mice. *Nat Neurosci.* 2018;21(9):1218–1228. doi: 10.1038/s41593-018-0208-z
7. Lee SY, Kweon H, Kang H, Kim E. Age-differential sexual dimorphisms in CHD8-S62X-mutant mouse synapses and transcriptomes. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1111388. Published 2023 Feb 16. d
8. Mitchel MW, Myers SM, Heidlebaugh AR, et al. CHD8-Related Neurodevelopmental Disorder with Overgrowth. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 27, 2022.
9. Durak O, Gao F, Kaeser-Woo Y, et al. CHD8 mediates cortical neurogenesis via transcriptional regulation of cell cycle and Wnt signaling. *Nat Neurosci.* 2016;19:1477–1488. <https://doi.org/10.1038/nn.4400>
10. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell.* 2020;180(3):568–584.e23. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.036
11. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 2017;542:433–438. <https://doi.org/10.1038/nature21062>
12. Wilfert AB, Turner TN, Murali SC, et al. Recent ultra-rare inherited variants implicate new autism candidate risk genes. *Nat Genet.* 2021;53:1125–1134. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00899-8>
13. Thompson BA, Tremblay V, Lin G, Bochar DA. CHD8 is an ATP-dependent chromatin remodeling factor that regulates beta-catenin target genes. *Mol Cell Biol.* 2008;28(12):3894–3904. doi: 10.1128/MCB.00322-08
14. Sorrentino U, Boesch S, Doummar D, et al. CHD8-related disorders redefined: an expanding spectrum of dystonic phenotypes. *J Neurol.* 2024;271(5):2859–2865. doi: 10.1007/s00415-024-12271-x
15. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature.* 2013;498(7453):220–223. doi: 10.1038/nature12141
16. Assimopoulos S, Hammill C, Fernandes DJ, et al. Genetic mouse models of autism spectrum disorder present subtle heterogeneous cardiac abnormalities. *Autism Res.* 2022;15(7):1189–1208. doi: 10.1002/aur.2728
17. Shanks MO, Lund LM, Manni S, et al. Chromodomain helicase binding protein 8 (CHD8) is a novel A-kinase anchoring protein expressed during rat cardiac development. *PLoS One.* 2012;7(10):e46316. doi: 10.1371/journal.pone.0046316
18. Zhu YR, Jiang XX, Zheng Y, et al. Cardiac function modulation depends on the A-kinase anchoring protein complex. *J Cell Mol Med.* 2019;23(11):7170–7179. doi: 10.1111/jcmm.14659
19. Carnegie G, Soughayer J, Smith FD, et al. AKAP-lbc mobilizes a cardiac hypertrophy signaling pathway. *Mol Cell.* 2008;32(2):169–179. doi: 10.1016/j.molcel.2008.08.030



Волкова Н.В.^{1,2} ✉, Гончарова Р.И.³, Солнцева А.В.^{2,4}

¹ 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Прогностическая модель для определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Волкова Н.В.; сбор материала, концепция и дизайн исследования, редактирование – Гончарова Р.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Солнцева А.В.

Финансирование: работа выполнена в рамках задания «Разработать и внедрить метод комплексного прогнозирования рисков развития сочетанной аутоиммунной патологии у детей с сахарным диабетом 1-го типа в целях улучшения диагностики, мониторинга и оптимизации терапии» вне рамок государственных программ, государственных (отраслевых) научно-технических программ за счет средств республиканского централизованного инновационного фонда (2018–2020 гг.), а также в рамках научно-технической программы Союзного государства «ДНК-идентификация», задание 6.4 (2017–2021 гг.), и ГПНИ «Биотехнологии» (2016–2020 гг.), подпрограмма «Структурная и функциональная геномика», задание 2.15 (2016–2018 гг.).

Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам лабораторий нехромосомной наследственности и молекулярных основ стабильности генома Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, принявшим участие в исследовании.

Для цитирования: Волкова Н.В., Гончарова Р.И., Солнцева А.В. Прогностическая модель для определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):550–567. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.003>

Подана: 09.06.2025

Принята: 21.10.2025

Контакты: volkova_nv@tut.by

Резюме

Введение. Аутоиммунные тиреоидные заболевания (АИТЗ) являются самой частой сопутствующей аутоиммунной патологией у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и могут оказывать негативное влияние на долговременную компенсацию углеводного обмена и липидный профиль.

Цель. Разработать прогностическую модель для определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ следующих данных у 52 детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПС) 3а-типа, 95 пациентов с СД 1-го типа и 30 условно здоровых детей: анамнестических, маркеров островкового аутоиммунитета, полиморфных вариантов генов иммунного ответа (CTLA-4, PTPN22, MICA, HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1).

Результаты. Определены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием АИТЗ у детей с СД 1-го типа: манифестация СД 1-го типа в возрасте <3 или >11 лет (ОШ=2,35 (1,15–4,80)), наличие наследственной отягощенности по АИТЗ (ОШ=3,14 (1,33–6,55)); уровень антител к ZnT8 >460,0 МЕ/мл при стаже СД 1-го типа менее 3 лет и к GAD >43,0 МЕ/мл при длительности заболевания более 3 лет (ОШ=5,48 (2,52–11,88)); комбинированные генотипы: у девочек AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и TT/CT по rs2476601 гена PTPN22; у мальчиков AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и HLA-DR*04:X/DR*04:X (где DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10), ОШ = 5,01 (2,21–11,36). Построена прогностическая модель с показателями чувствительности 81,6%, специфичности 63,7%, которая позволяет отнести детей с СД 1-го типа с пороговым значением >0,29 к группе высокого риска развития АИТЗ. На основе прогностической модели разработан алгоритм, позволяющий пошагово выделять среди детей с СД 1-го типа пациентов с высоким риском формирования АПС 3а-типа.

Заключение. Использование прогностической модели и алгоритма для определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа позволяет индивидуализировать план мониторинга аутоиммунных тиреопатий у данных пациентов.

Ключевые слова: прогностическая модель, факторы риска, аутоиммунный полигландулярный синдром 3а-типа, сахарный диабет 1-го типа, генетические полиморфизмы, антитела к островковым антигенам

Volkava N.^{1,2}✉, Goncharova R.³, Solntsava A.^{2,4}

¹ 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

A Prognostic Model for Determining the Probability of Autoimmune Thyroid Diseases in Children with Type 1 Diabetes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, literature review, information collecting and processing, data analysis, text writing – Volkava N.; study concept and design, information collecting, editing – Goncharova R.; study concept and design, editing – Solntsava A.

Funding: the work was carried out within the framework of the task "To elaborate and implement a comprehensive method for predicting risks of combined autoimmune pathology in children with type 1 diabetes in order to improve diagnosis, as well as therapy monitoring and optimizing" outside the state programs and state (sectoral) scientific and technical programs at the expense of the Republican Centralized Innovation Fund (2018–2020); task 6.4 of the Union State "DNA-identification" (2017–2021) and task 2.15 of the State Scientific Research Program "Biotechnologies"; the subprogram "Structural and Functional Genomics" (2016–2020).

Acknowledgements: the authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Non-Chromosomal Heredity and the Laboratory of Molecular Basis of Genome Stability of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, who participated in the study.

For citation: Volkava N., Goncharova R., Solntsava A. A Prognostic Model for Determining the Probability of Autoimmune Thyroid Diseases in Children with Type 1 Diabetes. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):550–567. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.4.003>

Submitted: 09.06.2025

Accepted: 21.10.2025

Contacts: volkova_nv@tut.by

Abstract

Introduction. Autoimmune thyroid diseases (AITD) are the most common concomitant autoimmune pathology in children with type 1 diabetes (T1D), and they can negatively affect long-term glycemic control and lipid profile.

Purpose. To create a prognostic model for determining the probability of AITD in children with T1D.

Materials and methods. A comparative analysis of the data of 52 children with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3a, 95 patients with T1D, and 30 conditionally healthy children was performed. The analyzed data included: anamnesis, markers of islet autoimmunity, and polymorphic variants of genes (CTLA-4, PTPN22, MICA, HLA-DRB1, -DQB1 and -DQA1).

Results. The most significant factors associated with AITD in children with T1D were identified: onset of T1D at the age of <3 or >11 years (OR=2.35 (1.15–4.80)), positive family history of AITD (OR=3.14 (1.33–6.55)); levels of antibodies against ZnT8 >460.0 IU/ml in T1D patients with the disease duration less than 3 years, and antibodies against GAD >43.0 IU/ml in patients with the disease duration more than 3 years (OR=5.48 (2.52–11.88)); combined genotypes: AG/GG at rs231775 (CTLA-4) and TT/CT at rs2476601 (PTPN22)

in girls, and AG/GG at rs231775 (CTLA-4) and HLA-DR*04:X/DR*04:X in boys (where DRB1*04:X are the alleles DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10), OR=5.01 (2.21–11.36). A prognostic model with 81.6% sensitivity and 63.7% specificity was created. According to the model, children with T1D with the threshold >0.29 have high risk of AITD. Basing on the predictive model, we built an algorithm facilitating step-by-step identification of patients with a high risk of AITD among children with T1D.

Conclusion. Using the created prognostic model and algorithm for determining the probability of concomitant AITD in children with T1D allows individualized monitoring plans for autoimmune thyropathies in these patients.

Keywords: prognostic model, risk factors, autoimmune polyglandular syndrome type 3a, type 1 diabetes, genetic polymorphisms, antibodies against islet antigens

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1-го типа – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся деструкцией инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы [1]. СД 1-го типа часто сочетается с другими аутоиммунными поражениями. Наиболее распространенными являются аутоиммунные тиреоидные заболевания (АИТЗ), вероятность развития которых в течение жизни у пациентов с СД 1-го типа находится в пределах 15–30%. Наличие аутоиммунно-индуцированных заболеваний по меньшей мере 2 эндокринных желез определяется как аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС), а сочетание СД 1-го типа и АИТЗ классифицируется как АПС 3а-типа [1].

Сопутствующие АИТЗ могут оказывать негативное влияние на долговременную компенсацию углеводного обмена и липидный профиль у детей с СД 1-го типа. Их раннее выявление и лечение нарушений функции щитовидной железы способствуют снижению риска развития сердечноvascularной патологии, хронических осложнений СД [2].

Рекомендации по скринингу АИТЗ у детей с СД 1-го типа различаются в отношении частоты и выбора диагностического теста. Согласно руководству Международного общества диабета у детей и подростков (ISPAD, 2022), следует исследовать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у детей с впервые выявленным СД 1-го типа после стабилизации гликемии. В дальнейшем предлагается определять содержание ТТГ при появлении зоба или симптомов дисфункции щитовидной железы: 1 раз в год у детей с положительными антителами к ТПО или отягощенным семейным анамнезом; у остальных пациентов – 1 раз в 2 года [3]. В клиническом протоколе Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)» 23 августа 2019 г. № 90 рекомендовано выполнение УЗИ щитовидной железы 1 раз в год, однако в перечне обязательных исследований нет определения уровня тиреоидных гормонов и антител [4].

Актуальной для современной детской эндокринологии является разработка диагностических программ с превентивно-профилактической направленностью в рамках индивидуального подхода к детям групп риска [5]. Изучение закономерностей клинического течения, особенностей лабораторных показателей, генетической природы изолированного СД 1-го типа и АПС 3а-типа необходимо для разработки прогностической модели АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

Ранее нами в рамках поперечного исследования «случай – контроль» были изучены клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с изолированным СД 1-го типа и АПС 3а-типа [6–11].

Проведена сравнительная оценка показателей углеводного обмена в дебюте заболевания и в течение первого года в исследуемых группах. Выявлена ассоциация декомпенсации тиреоидного статуса с повышенным риском диабетического кетоацидоза у детей с впервые выявленным СД 1-го типа, в особенности у детей старше 5 лет. Отмечена большая скорость потери остаточной секреции инсулина у пациентов с АПС 3а-типа и нарушением функции щитовидной железы, о чем свидетельствовали более высокие суточные дозы инсулина и показатели гликированного гемоглобина (HbA1c), скорректированного по суточной дозе инсулина через 12–15 месяцев после выявления заболевания по сравнению со сверстниками с СД 1-го типа [6].

Изучено влияние сопутствующих АИТЗ на показатели долговременной компенсации углеводного обмена и липидограммы. Установлена прямая корреляция уровня ТТГ с концентрацией триглицеридов, холестерина, липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и коэффициентом атерогенности в общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а-типа. Выявлена тенденция к более высоким показателям HbA1c у пациентов с АПС 3а-типа на фоне декомпенсации гипотиреоза по сравнению с детьми с АПС 3а-типа в состоянии эутиреоза и СД 1-го типа. На фоне декомпенсации гипотиреоза у пациентов с АПС 3а-типа отмечена более высокая распространенность уровня триглицеридов $>1,1$ ммоль/л по сравнению с детьми с АПС 3а-типа в состоянии эутиреоза, изолированным СД 1-го типа и группой контроля, а также большая частота уровня ХС-ЛПНП $>2,6$ ммоль/л по сравнению с группой контроля [7].

В результате исследования маркеров островкового аутоиммунитета мы выявили ассоциацию уровня антител к цинковому транспортеру 8 (ZnT8) с сопутствующими аутоиммунными тиреопатиями у детей с малым стажем СД 1-го типа (менее 3 лет) и к глутаматдекарбоксилазе (GAD) с длительностью заболевания более 3 лет [8].

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов иммунного ответа (rs3087243 и rs231775 гена CTLA-4, rs2476601 гена PTPN22, STR-локус в 5-м экзоне гена MICA, генов HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1) выявил определенные различия как между пациентами с АПС 3а-типа и сверстниками с СД 1-го типа, так и с группой контроля [9–11]. В частности, к категории рисков для АПС 3а-типа у пациентов с СД 1-го типа и здоровых детей отнесен генотип GG по rs3087243 гена CTLA-4 [9]. Выявлен широкий общий спектр аллелей и гаплотипов HLA II класса, ассоциированных с предрасположенностью и резистентностью к СД 1-го типа и АПС 3а-типа в здоровой популяции (DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05, *04:10; DRB4-DQ4.3; DQ7.5, DQ6, DQ2.2; DR15-DQ7.5, DR11-DQ6, DR7-DQ2.2/9.2), свидетельствующий об их вовлеченности в этиопатогенез обоих заболеваний. Вместе с тем среди детей с СД 1-го типа отмечено увеличение риска развития сопутствующих АИТЗ у носителей одной из разновидностей гаплотипа DRB4-DQ4.3 [10].

По ряду полиморфных вариантов изученных генов был показан гендерный диморфизм в отношении ассоциации с АИТЗ у детей с СД 1-го типа. Так, у мальчиков с СД 1-го типа неблагоприятный эффект в отношении сопутствующих тиреопатий зарегистрирован для AG- и GG-генотипов по rs231775 гена CTLA-4. Кроме того, у мальчиков отмечена связь минорного аллеля T по rs2476601 гена PTPN22 с риском развития

СД 1-го типа. У девочек выявлено синергическое взаимодействие полиморфизмов rs231775 (CTLA-4) и 2476601 (PTPN22), а фактором риска АИТЗ у пациенток с СД 1-го типа и АПС 3а-типа у здоровых сверстниц являлось носительство минорных аллелей по каждому из полиморфизмов [11]. Кроме того, у девочек с АПС 3а-типа были отмечены достоверные различия распространенности носительства аллеля А9 по STR-локусу в 5-м экзоне гена MICA по сравнению с пациентками с изолированным СД 1-го типа [9].

Таким образом, выявлен ряд факторов, ассоциированных с сопутствующими АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать прогностическую модель для определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения поперечного исследования «случай – контроль» на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска были сформированы 2 группы пациентов:

- в основную группу включены 52 ребенка с АПС 3а-типа (сочетанием СД 1-го типа и аутоиммунного тиреоидита (n=50) и болезни Грейвса (n=2)): 35 девочек и 17 мальчиков, возраст 12,3 (10,2–15,3) года; стаж СД 1-го типа 3,6 (1,4–6,5) года;
- в группу сравнения – 95 детей с изолированным СД 1-го типа: 40 девочек и 55 мальчиков, возраст 11,6 (9,4–14,3) года; стаж СД 1-го типа 3,8 (1,6–6,3) года.

Группу контроля составили 30 условно здоровых детей: 13 девочек и 17 мальчиков, возраст 13,3 (11,2; 14,3) года. Кроме того, в качестве контроля служили данные генотипирования 95 детей по rs231775 гена CTLA-4 и rs2476601 гена PTPN22 (44 девочки и 51 мальчик, возраст 13,0 (11,0; 15,0) года); 40 детей по rs3087243 гена CTLA-4 (19 девочек и 21 мальчик, возраст 12,9 (11,0–14,3) года); 24 ребенка по генам HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1 (13 девочек и 11 мальчиков, возраст 16,0 (15,8–17,0) года).

Критерии включения в исследуемые группы:

- наличие СД 1-го типа;
- наличие АИТЗ (аутоиммунного тиреоидита (АИТ) или болезни Грейвса) (для основной группы);
- возраст 0–17 лет;
- наличие информированного согласия для участия в исследовании со стороны законных представителей детей.

Критерии исключения из исследуемых групп:

- пациенты с СД других типов;
- наличие хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
- отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст 0–17 лет;
- наличие информированного согласия для участия в исследовании со стороны законных представителей детей.

Критерии исключения из контрольной группы:

- наличие аутоиммунных заболеваний;

- наличие нарушений углеводного обмена;
- наличие нарушений функции щитовидной железы;
- отказ от участия в исследовании.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, основная группа и группа сравнения не отличались по стажу СД 1-го типа.

Проведен сравнительный анализ факторов, ассоциированных с риском развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа: анамнестических, генетических, маркеров островкового аутоиммунитета. Анамнестические данные обследованных детей включали возраст выявления СД 1-го типа и сопутствующей аутоиммунной тиреоидной патологии; семейный анамнез по АИТЗ у родственников первой и второй линии родства.

Определены уровни ТТГ, тироксина свободного (Т4 св), антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО), островковых аутоантител (к цинковому транспортеру 8 (ZnT8A), глутаматдекарбоксилазе (GADA), инсулину, тирозинфосфатазе) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Критерием манифестного гипотиреоза являлось повышение уровня ТТГ более 10 мкМЕ/мл в анамнезе или потребность в заместительной дозе левотироксина >1 мкг/кг/сут, необходимой для достижения целевых показателей ТТГ [12]. Оценка объема щитовидной железы проведена по результатам ультразвукового исследования с учетом физического развития пациентов [13].

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов иммунного ответа (CTLA-4, RPTN22, HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1) выполнено на базе ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси». Методы проведения генотипирования изученных полиморфных вариантов описаны ранее [9–11].

Анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 10, SPSS v.20.0, Microsoft Excel. Учитывая несоответствия значений ряда признаков в исследуемых группах нормальному распределению, применяли методы непараметрической статистики. При описании количественных характеристик групп вычисляли медиану и интерквартильный размах Me (LQ; UQ), для сравнения показателей между группами использовали критерий Манна – Уитни (U). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия χ^2 , при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса (χ^{2Y}), 5 и менее – точный критерий Фишера (Fдв). Статистически значимыми принимали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных факторов определяли с помощью статистики Вальда и стандартизованного коэффициента регрессии. Оценка способа прогнозирования производилась при помощи ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), 95% доверительного интервала (ДИ), чувствительности, специфичности. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия ($-2LL$) и меры определенности Найджелкерка (R2).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Анамнестические данные

Установлены статистически значимые отличия в распределении возраста дебюта СД 1-го типа между основной группой и группой сравнения. У пациентов с изолированным СД 1-го типа наиболее часто заболевание было диагностировано в возрастном промежутке 3–11 лет, доля пациентов с манифестацией заболевания в возрасте младше 3 и старше 11 лет составила 25,3% (рис. 1). В группе детей с АПС 3а-типа отмечена более высокая распространенность выявления СД 1-го типа в возрасте <3 и >11 лет (суммарно 44,2%, $p=0,018$).

Повышение вероятности развития сопутствующих аутоиммунных тиреопатий у детей с увеличением возраста манифестации СД 1-го типа показано в ряде работ. Так, в корейском исследовании в результате долговременного наблюдения за группой детей с СД 1-го типа методом бинарной логистической регрессии установлена ассоциация между возрастом выявления СД 1-го типа и риском развития АИТЗ [14]. В Бразилии зарегистрирована наибольшая заболеваемость АИТЗ у детей с манифестацией СД 1-го типа >10 лет [15], в Польше – в возрастной группе 15–18 лет [16]. Предполагается, что возраст-зависимое увеличение частоты аутоиммунных тиреопатий отражает общую тенденцию к развитию аутоиммунных заболеваний, особенно тиреоидных, в период пубертата [17].

Вместе с тем в американском исследовании по изучению взаимосвязи между возрастом дебюта СД 1-го типа и распространенностью сопутствующей аутоиммунной патологии в выборке пар сибсов наибольшая частота АИТЗ отмечена в подгруппе пациентов с манифестацией заболевания младше 3 лет. Авторы подчеркнули, что дети с развитием СД 1-го типа в раннем возрасте требуют особого внимания в отношении мониторинга АИТЗ [18].

В результате анализа стажа СД 1-го типа у детей с АПС 3а-типа при выявлении тиреоидного аутоиммунитета установлено, что чем больше был возраст начала СД 1-го типа, тем чаще АИТЗ присутствовали уже на момент диагностики заболевания. Так, при манифестации СД 1-го типа в возрасте младше 3 лет тиреоидная патология

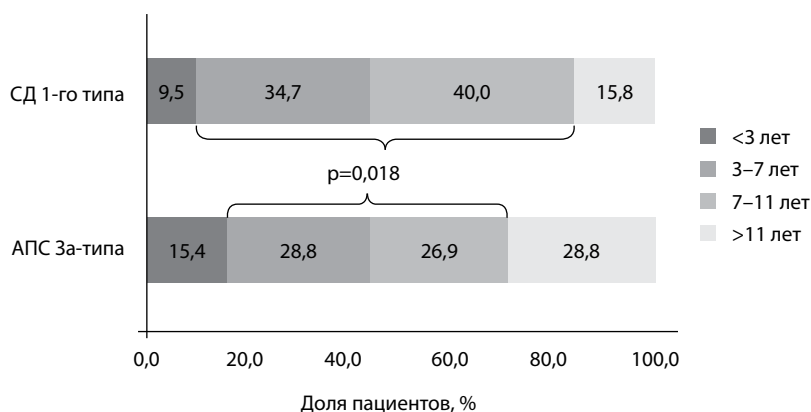


Рис. 1. Распределение возраста манифестации СД 1-го типа у пациентов исследуемых групп
Fig. 1. Distribution of the age of T1D onset in study groups' patients

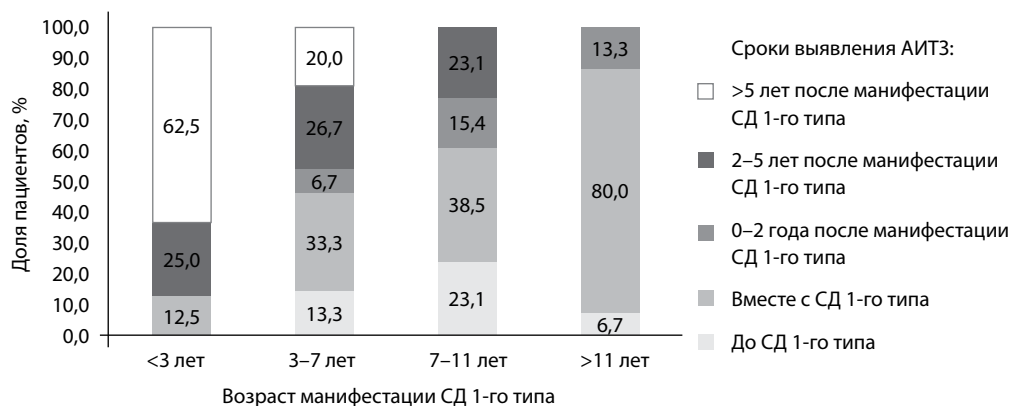


Рис. 2. Сроки выявления АИТЗ у пациентов с АПС 3а-типа с манифестацией СД 1-го типа в разном возрасте

Fig. 2. Timing of AITD diagnosis in patients with APS type 3a with different T1D onset ages

зарегистрирована у 12,5% пациентов, а после 11 лет – у 86,7% ($F_{дв}=0,52$, $p=0,001$) (рис. 2). Наши данные согласуются с результатами работы Riquetto и соавт., которые показали, что у детей с СД 1-го типа, диагностированным в возрасте до 5 лет, прошло больше времени до развития аутоиммунных тиреопатий по сравнению с пациентами старше 5 лет [15].

У пациентов с АПС 3а-типа установлена более высокая, по сравнению со сверстниками с СД 1-го типа, наследственная отягощенность по АИТЗ: общая (независимо от количества родственников с заболеванием) – 38,0% vs 18,1%, $p=0,009$, и множественная (наличие 2 и более родственников) – 14,0% vs 3,2%, $p=0,033$ (рис. 3). При этом среди детей контрольной группы положительный семейный анамнез по АИТЗ (во всех случаях только 1 родственника) имели 10,0%, что достоверно отличалось от основной группы ($p=0,009$), но не группы сравнения ($p>0,05$).

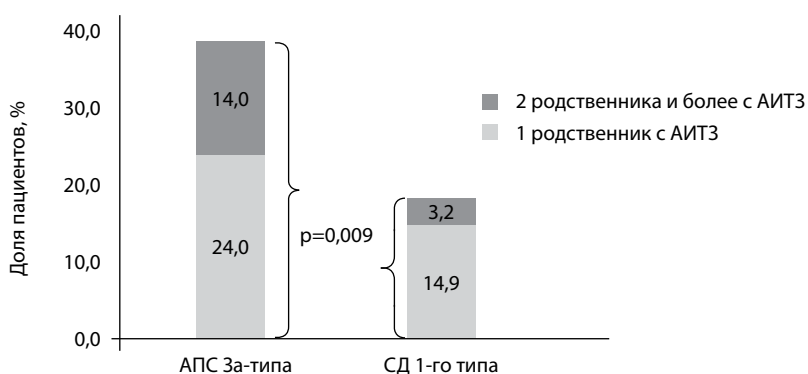


Рис. 3. Частота наследственной отягощенности по АИТЗ у пациентов исследуемых групп

Fig. 3. Percentage of patients with positive family history of AITD in the study groups

Наши данные согласуются с литературными, согласно которым распространенность положительного семейного анамнеза по АИТЗ находится в пределах 11–27% у пациентов с СД 1-го типа и 26–37% – с АПС 3а-типа [19–22].

В объединенной группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а-типа установлено, что у детей, имеющих родственников с АИТЗ, манифестация СД 1-го типа чаще приходилась на дошкольный (<7 лет) возраст (58,3%), по сравнению с остальными (38,3%, $p=0,042$). Результаты согласуются с данными L. Kossiva и др. (2022), которые отметили, что положительный семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям у детей с СД 1-го типа ассоциирован с более младшим возрастом на момент постановки диагноза [23].

2. Показатели маркеров островкового аутоиммунитета

При сравнении содержания островковых антител в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп с разной длительностью СД 1-го типа показано, что уровень ZnT8A ассоциирован с сопутствующими АИТЗ у детей со стажем СД 1-го типа менее 3 лет, а титр GADA – со стажем более 3 лет [8]. Так, у пациентов с продолжительностью заболевания менее 3 лет уровень ZnT8A был значительно выше в группе АПС 3а-типа (811,0 (114,3–1597,4) МЕ/мл), чем в группе СД 1-го типа (135,7 (15,7–499,0) МЕ/мл), $p=0,006$. В свою очередь, у детей с длительностью СД 1-го типа более 3 лет и сопутствующими аутоиммунными тиреопатиями отмечено значительно более высокое содержание GADA (47,5 (5,3–247,0) МЕ/мл, чем у сверстников с изолированным СД 1-го типа (6,6 (0,0–35,1) МЕ/мл), $p=0,006$.

Для выделения пациентов с высоким риском сопутствующих аутоиммунных тиреопатий с помощью ROC-кривых получены отсекающие значения уровня ZnT8A для пациентов с длительностью СД 1-го типа до 3 лет (460,0 МЕ/мл) и GADA – для детей, болеющих диабетом более 3 лет (43,0 МЕ/мл) [8]. Доли пациентов с содержанием островковых антител выше отсекающих значений в исследуемых группах представлены на рис. 4.

Кроме того, у пациентов с АПС 3а-типа зарегистрирована значительно более высокая частота наличия множественных (3 и более) позитивных антител к островковым

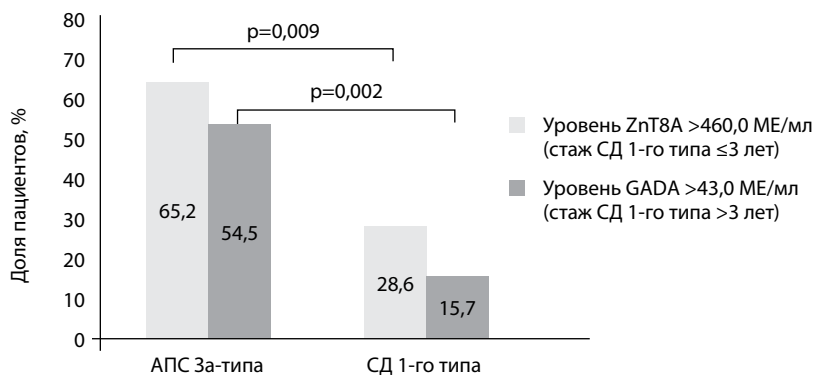


Рис. 4. Доли пациентов с содержанием островковых антител выше отсекающих значений в исследуемых группах

Fig. 4. Percentage of patients with islet antibodies levels above the cut-off values in the study groups

антигенам (61,4%) по сравнению с группой СД 1-го типа (34,5%), $p=0,003$, ОШ 3,02 (1,42–6,39).

3. Генетические маркеры

При сравнении частот генотипов полиморфных вариантов гена CTLA-4 в исследуемых группах к категории предрасполагающих к АИТЗ у детей с СД 1-го типа отнесены генотипы AG и GG по rs231775 (реализация доминантной модели наследования) [11] и GG по rs3087243 (реализация рецессивной модели) (табл. 1). Генотипы AA по rs231775 и AG и AA по rs3087243 гена CTLA-4 можно рассматривать как протективные [9].

Отмечено, что все носители А-аллеля по rs3087243 гена CTLA-4 были гомозиготны по А-аллелю rs231775, что свидетельствует о наличии сильного неравновесного сцепления между рассмотренными полиморфными вариантами. Данная особенность указанных полиморфизмов гена CTLA-4 была ранее описана [24].

Установлена тенденция к более распространенному носительству ряда аллелей HLA-DR4 (DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05, *04:10) у пациентов основной группы,

Таблица 1
Частоты генотипов по исследованным полиморфизмам в группах пациентов с АПС 3а-типа, СД 1-го типа и контроля
Table 1
Genotype frequencies for the studied polymorphisms in the groups of patients with APS type 3a, T1D and control

Генотип	АПС 3а-типа, n (%)	СД 1-го типа, n (%)	Контроль n (%)	Стат. значимость отличий	ОШ (95% ДИ)
	1	2	3		
Генотип GG по rs3087243 гена CTLA-4	50 (95,9)	79 (83,3)	33 (82,5)	$F_{дв, 1-2}=0,04$, $p_{1-2}=0,033$; $F_{дв, 1-3}=0,05$, $p_{1-3}=0,038$; $\chi^2_{2-3}=0,02$, $p=0,875$	ОШ _{1-2}=5,06 (1,12–22,97); ОШ_{1-3}=5,30 (1,04–27,12); ОШ_{2-3}=1,05 (0,39–2,78)}}}
Генотип AG/GG по rs231775 гена CTLA-4	47 (90,4)	67 (70,5)	66 (69,5)	$F_{дв, 1-2}=0,05$, $p_{1-2}=0,007$; $F_{дв, 1-3}=0,06$, $p_{1-3}=0,004$; $\chi^2_{2-3}=0,03$, $p=0,874$	ОШ _{1-2}=3,93 (1,41–10,92); ОШ_{1-3}=4,13 (1,49–11,46); ОШ_{2-3}=1,05 (0,57–1,96)}}}
Генотип CT/TT по rs2476601 гена RPTN22	22 (42,3)	32 (33,7)	25 (26,3)	$\chi^2_{1-2}=1,08$, $p=0,300$; $\chi^2_{1-3}=3,95$, $p=0,047$; $\chi^2_{2-3}=1,23$, $p=0,268$	ОШ _{1-2}=1,44 (0,72–2,89); ОШ_{1-3}=2,05 (1,00–4,20); ОШ_{2-3}=1,42 (0,76–2,65)}}}
Носительство HLA- DR*04:X	32 (61,5)	44 (46,8)	2 (9,1)	$\chi^2_{1-2}=2,91$, $p=0,088$; $F_{дв, 1-3}=0,23$, $p_{1-3}<0,001$; $F_{дв, 2-3}=0,09$, $p_{1-3}=0,001$	ОШ _{1-2}=1,82 (0,91–3,62); ОШ_{1-3}=16,00 (3,37–75,93); ОШ_{2-3}=8,80 (1,95–39,79)}}}

Примечание: DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10.

чем в группе сравнения ($p=0,088$). Согласно результатам шведского исследования, особенностью перечисленных аллелей является то, что позицию $\beta 74$ кармана P4, где пептидсвязывающий мотив HLA перекрывается с участком стыковки с Т-клеточным рецептором, занимает незаряженный аланин. Отсутствие отрицательного заряда в данной области (в отличие от протективных аллелей DRB1*04:03, *04:06, *04:07) снижает сродство HLA-DR к антигенам [25]. Действительно, в литературе есть сообщения ассоциации HLA-DRB1*04:01, *04:02, *04:04 и *04:05 с повышенным риском СД 1-го типа [25] и АИТ [26].

Нами выявлена достоверно более высокая суммарная частота носительства HLA-DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05, *04:10 у пациентов сочетанием СД и АИТ с манифестным гипотиреозом (73,7%) по сравнению с изолированным СД 1-го типа (ОШ 3,18 (1,06–9,55), $p=0,044$).

Исходя из гипотезы об усилении эффектов полиморфизмов генов на риск возникновения заболевания при их совместном воздействии был проведена сравнительная оценка частоты парных комбинаций генотипов по изучаемым полиморфным вариантам генов в исследуемых группах. С учетом выявленных ранее гендерных особенностей ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с предрасположенностью к аутоиммунным эндокринопатиям [11] в табл. 2 показаны частоты комбинаций генотипов, по которым обнаружено наличие статистически значимой разницы между группами у детей разного пола.

У девочек с АПС 3а-типа выявлена значительно большая распространенность сочетаний генотипов, содержащих хотя бы один минорный аллель по каждому из полиморфизмов rs231775 гена CTLA-4 и rs2476601 гена PTPN22 по сравнению с группой сравнения (табл. 2). Кроме того, отмечены выраженные отличия частоты указанных комбинаций у пациенток с АПС 3а-типа с гипертрофией щитовидной железы (69,2% (9/13)) относительно сверстниц с изолированным СД 1-го типа (17,5% (7/40)) (ОШ=10,61 (2,53–44,44, $p=0,001$) и наличие разницы по сравнению с девочками с АПС 3а-типа с нормальным тиреоидным объемом (31,8% (7/22)), (ОШ=4,82 (1,10–21,19, $p=0,043$)).

У мальчиков неблагоприятный эффект в отношении сопутствующих АИТ3 зарегистрирован для сочетания генотипов AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и генотипа

Таблица 2
Влияние комбинированных генотипов на предрасположенность к АИТ3 у детей с СД 1-го типа разного пола

Table 2
Effect of combined genotypes on the predisposition to AITD in boys and girls with T1D

Пол	Частота встречаемости, n (%)			Стат. значимость различий	ОШ (95% ДИ)
	АПС 3а-типа	СД 1-го типа	Контроль		
Девочки					
rs231775 CTLA-4 _{AG+GG} / rs2476601 PTPN22 _{CT+TT}	16 (45,7)	7 (17,5)	9 (20,5)	$\chi^2_{1-2} = 5,72, p=0,017$; $\chi^2_{1-3} = 4,64, p=0,031$; $\chi^2_{2-3} = 0,00, p=0,947$	ОШ _{1-2} = 3,97 (1,39–11,37); ОШ_{1-3} = 3,27 (1,22–8,81); ОШ_{2-3} = 0,82 (0,28–2,47)}}}
Мальчики					
rs231775 CTLA-4 _{AG+GG} / HLA-DR*04:X/04:X	6 (35,3)	5 (9,3)	0 (0,0)	Fдв _{1-2} = 0,1, p=0,018; Fдв_{1-3} = 0,2, p=0,055; Fдв_{2-3} = 0,0, p=0,579}}}	ОШ = 5,35 (1,37–20,72); ОШ _{1-3} = – (-); ОШ_{2-3} = – (-)}}

Примечание: DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10.

HLA-DR*04:X/04:X (где DR*04:X – аллели DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05, *04:10): ОШ=5,35 (1,37–20,72). В литературе есть данные о возможности взаимодействия между аллелями HLA-DRB1 и rs231775 гена CTLA-4 в формировании предрасположенности к АИТЗ и СД 1-го типа. В частности, в Польше и Индии описано синергетическое действие ряда аллелей гена HLA-DRB1 с генотипом GG по rs231775 (CTLA-4) [27–29].

Таким образом, при изучении анамнеза, маркеров островкового аутоиммунитета, частот полиморфных вариантов по генам иммунного ответа определены соответственно 3 группы факторов, ассоциированные с АИТЗ у детей с СД 1-го типа. Данные представлены в табл. 3.

На основании бинарной логистической регрессии и ROC-анализа выведена прогностическая модель с универсальным критерием коэффициента $\chi^2=38,94$, $p<0,001$. Выбор модели основывался на достижении максимальных уровней значимости

Таблица 3
Факторы, ассоциированные с АИТЗ у детей с СД 1-го типа
Table 3
Factors associated with AITD in children with T1D

Факторы	АПС За-типа, n (%)	СД 1-го типа, n (%)	Стат. значимость отличий	ОШ (95% ДИ)
Анамнестические				
Возраст манифестации СД 1-го типа <3 лет или >11 лет	n=52	n=95	$\chi^2=5,56$, p=0,018	2,35 (1,15–4,80)
	44,2 (23)	25,3 (24)		
Общая наследственная отягощенность по АИТЗ (независимо от количества больных родственников)	n=50	n=94	$\chi^2=6,90$, p=0,009	3,14 (1,33–6,55)
	38,0 (19)	18,1 (17)		
Множественная наследственная отягощенность по АИТЗ (2 и более больных родственника)	n=50	n=94	Fдв=0,04, p=0,033	4,94 (1,22– 20,09)
	14,0 (7)	3,2 (3)		
Маркеры островкового аутоиммунитета				
Наличие 3 и более видов положительных антител к островковым антигенам	n=44	n=87	8,59, p=0,003	3,02 (1,42–6,39)
	61,4 (27)	34,5 (30)		
Уровень ZnT8A/GADA в зависимости от стажа СД 1-го типа: – со стажем ≤3 лет ZnT8A >460,0 МЕ/мл; – со стажем >3 лет GADA >43,0 МЕ/мл	n=45	n=93	$\chi^2=20,01$, p<0,001	5,48 (2,52–11,88)
	60,0 (27)	21,3 (20)		
Генетические маркеры				
Генотип GG по rs3087243 (CTLA-4)	n=52	n=95	Fдв=0,04, p=0,033	5,06 (1,12– 22,97)
	95,9 (50)	83,3 (79)		
Генотипы AG/GG по rs231775 (CTLA-4)	n=52	n=95	Fдв=0,05, p=0,007	3,93 (1,41–10,92)
	90,4 (47)	70,5 (67)		
Комбинированный генотип AG/GG по rs231775 (CTLA-4)+TT/CT по rs2476601 (PTPN22)	n=52	n=95	$\chi^2=6,63$, p=0,010	2,58 (1,24–5,38)
	42,3 (22)	22,1 (21)		
Комбинированные генотипы в зависимости от пола: – мальчики: AG/GG по rs231775 (CTLA-4)+HLA-DR*04:X/DR*04:X – девочки: AG/GG по rs231775 (CTLA-4)+TT/CT по rs2476601 (PTPN22)	n=52	n=94	$\chi^2=16,36$ p=0,0001	5,01 (2,21–11,36)
	42,3 (22)	12,8 (12)		

Примечание: DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10.

Таблица 4
Переменные в уравнении прогностической модели
Table 4
Variables in the equation of the predictive model

Переменные	Коэффициент регрессии (B)	Уровень значимости	Wald	Exp коэффициента регрессии (B) (95% ДИ)
Возраст манифестации СД <3 лет и >11 лет	0,991	0,036	4,407	2,694 (1,068–6,794)
Наследственная отягощенность по АИТЗ	0,853	0,012	6,331	2,348 (1,208–4,564)
Уровень ZnT8A/GADA выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1-го типа	1,514	0,001	10,087	4,893 (1,837–13,036)
Рисковые комбинированные генотипы в зависимости от пола	1,588	0,001	11,291	4,544(1,879–10,990)
Константа	-2,362	<0,001	34,149	

коэффициентов логистической регрессии, максимальной диагностической точности и значений χ^2 . В окончательную модель вошли 4 фактора: возраст манифестации СД 1-го типа младше 3 или старше 11 лет, отягощенность семейного анамнеза по АИТЗ, уровень ZnT8A/GADA выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1-го типа; наличие рискованного комбинированного генотипа в зависимости от пола (табл. 4).

Среди дихотомических факторов были: возраст манифестации СД 1-го типа <3 лет или >11 лет, уровень ZnT8A/GADA выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1-го типа; наличие рискованного комбинированного генотипа в зависимости от пола. Наследственная отягощенность по аутоиммунным тиреопатиям оценена следующим образом: 0 – отсутствие родственников с АИТЗ; 1 – наличие 1 родственника; 2 – наличие 2 и более родственников с АИТЗ.

Вероятность развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа можно вычислить по формуле

$$P = 1/(1 + e^{-(2,362+0,991X1+0,853X2+1,514X3+1,588X4)}),$$

где P – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей; exp ($\approx 2,718$) – основание натурального логарифма; X1 – возраст манифестации СД <3 лет или >11 лет; X2 – наследственная отягощенность по АИТЗ; X3 – уровень ZnT8A/GADA выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1-го типа; X4 – рискованные комбинированные генотипы; числа перед значениями переменных X1–X4 – коэффициенты логистической регрессии.

На рис. 5 представлена ROC-кривая диагностических характеристик для математической модели, прогнозирующей риск АИТЗ у детей с СД 1-го типа. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,80 (0,72–0,88), $p < 0,001$. Для практического применения в качестве точки разделения положительного и отрицательного прогнозов выбрана предсказанная вероятность 0,29 и соответствующие ей диагностические характеристики: чувствительность – 81,6%, специфичность – 63,7%.

Рассмотрим примеры расчета вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа:

1. Девочка А.: возраст манифестации СД 1-го типа 13 лет; семейный анамнез по АИТЗ отрицательный; стаж заболевания 3 года 3 месяца; уровень антител к GAD 0,0 МЕ/мл; генотип по rs231775 (CTLA-4) AA. Риск развития АИТЗ=0,20, то есть низкий. Действительно, в нашей базе выборки у данной пациентки зарегистрирован изолированный СД 1-го типа.

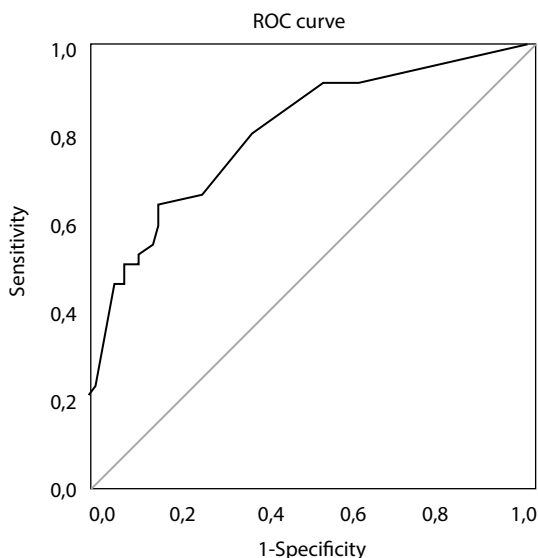


Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа
Fig. 5. ROC curve of the prognostic model for determining the probability of AITD in children with T1D

2. Девочка Я.: возраст манифестации СД 1-го типа 6 лет 7 месяцев; семейный анамнез по АИТЗ отрицательный; стаж СД 1-го типа 8 лет 3 месяца; уровень антител к GAD 52,0 МЕ/мл, генотип по rs231775 (CTLA-4) GG, по rs2476601 (PTPN22) СТ. Риск развития АИТЗ 0,68, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данной пациентки зарегистрирован АПС 3а-типа.
3. Мальчик Д.: возраст манифестации СД 1-го типа 2 года 3 месяца; семейный анамнез по АИТЗ отрицательный; стаж СД 1-го типа 5 лет 9 месяцев; уровень антител к GAD 9,1 МЕ/мл; генотип по rs231775 (CTLA-4) GG, HLA-DR*04:X/DR*04:X. Риск развития АИТЗ 0,32, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данного пациента зарегистрирован АПС 3а-типа.
4. Мальчик А.: возраст манифестации СД 1-го типа 13 лет 8 месяцев; имеет бабушку с АИТ; стаж СД 1-го типа 1 года 5 месяцев; уровень антител к ZnT8A 978 МЕ/мл; генотип по rs231775 (CTLA-4) AG, HLA-DRB13/DRB14. Риск развития АИТЗ 0,73, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данного пациента зарегистрирован АПС 3а-типа.
5. Девочка А.: возраст манифестации СД 1-го типа 1 год 6 месяцев; имеет маму с АИТ; стаж СД 1-го типа 14 лет 8 месяцев, уровень антител к GAD 0,0 МЕ/мл, генотип по rs231775 (CTLA-4) AG, по rs2476601 (PTPN22) СС. Риск развития АИТЗ 0,37, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данной пациентки зарегистрирован АПС 3а-типа.
6. Девочка А.: возраст манифестации СД 1-го типа 6 лет 3 месяца; имеет множественный семейный анамнез по АИТЗ (мама и бабушка с АИТ, отец с болезнью Грейвса); стаж СД 1-го типа 8 лет 1 месяц, уровень антител к GAD 13,4 МЕ/мл, генотип по rs231775 (CTLA-4) AA. Риск развития АИТЗ 0,34, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данной пациентки зарегистрирован АПС 3а-типа.

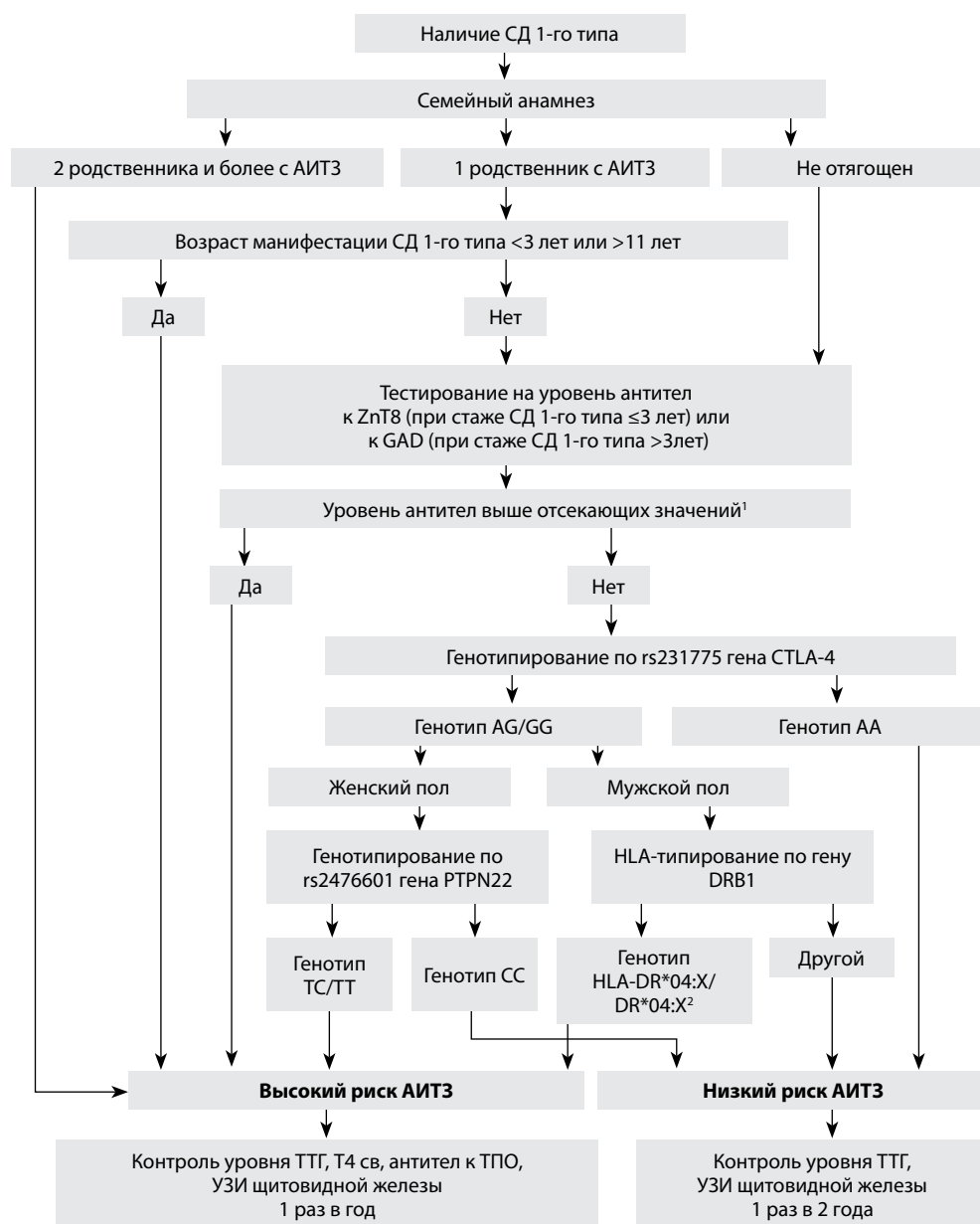


Рис. 6. Алгоритм определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа

Примечание: ¹ отсекающие значения для ZnT8A >460,0 МЕ/мл, для GADA >43,0 МЕ/мл;
²*DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10.

Fig. 6. Algorithm for determining the probability of AITD in children with T1D

Notes: ¹ cut off values for ZnT8A >460.0 IU/ml, for GADA >43.0 IU/ml;
²*DRB1*04:X – alleles DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10.

На основании прогностической модели разработан алгоритм, позволяющий пошагово выделять среди детей с СД 1-го типа пациентов с высоким риском формирования АПС 3а-типа (рис. 6). К ним относятся следующие пациенты:

- с определенным набором анамнестических данных (множественная наследственная отягощенность по АИТЗ или наличие 1 родственника с АИТЗ и манифестация СД 1-го типа в возрасте младше 3 лет или младше 11 лет);
- с уровнем ZnT8A/GADA выше отсекающих значений (в зависимости от стажа СД 1-го типа);
- с генетическими маркерами риска (в зависимости от пола).

Определение высокого риска АИТЗ у детей с СД 1-го типа позволяет индивидуализировать план мониторинга аутоиммунных тиреопатий и предполагает ежегодный контроль уровня ТТГ, Т4 св, антител к ТПО и проведение УЗИ щитовидной железы. Для пациентов с низким риском АИТЗ рекомендуется определение уровня ТТГ и УЗИ щитовидной железы 1 раз в 2 года.

■ ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием АИТЗ у детей с СД 1-го типа: из анамнестических данных – манифестация СД 1-го типа в возрасте <3 лет или >11 лет, наличие и количество (один или более) родственников с аутоиммунными тиреопатиями; из показателей маркеров островкового аутоиммунитета – у детей со стажем СД 1-го типа ≤3 лет уровень ZnT8A >460,0 МЕ/мл, со стажем >3 лет уровень GADA >43,0 МЕ/мл; из генетических маркеров у мальчиков – комбинированный генотип AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и HLA-DR*04:X/DR*04:X (где DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10), у девочек – комбинированный генотип AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и TT/CT по rs2476601 гена PTPN22.
2. Построена прогностическая модель с показателями чувствительности 81,6%, специфичности 63,7%, которая позволяет отнести детей с СД 1-го типа с пороговыми значениями >0,29 к группе высокого риска развития АИТЗ.
3. На основании прогностической модели разработан алгоритм, позволяющий пошагово выделять среди детей с СД 1-го типа пациентов с высоким риском формирования АПС 3а-типа. К ним относятся пациенты с определенным набором анамнестических данных (множественная наследственная отягощенность по АИТЗ или наличие 1 родственника с АИТЗ и манифестация СД 1-го типа в возрасте младше 3 лет или младше 11 лет) или уровнем ZnT8A/GADA выше отсекающих значений (в зависимости от стажа СД 1-го типа) или генетическими маркерами риска (в зависимости от пола). Использование данного алгоритма способствует индивидуализации плана мониторинга аутоиммунных тиреопатий у детей из группы риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Frommer L., Kahaly G.J. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease—the genetic link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;10(12):618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213
2. Ogarek N., Mrówka A., Jarosz-Chobot P. Thyroid diseases – ally or enemy of type 1 diabetes in children and adolescents? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27(2):117–122. doi: 10.5114/pedm.2020.101809
3. Fröhlich-Reiterer E., Elbarbary N.S., Simmons K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1451–1467. doi: 10.1111/pedi.13445

4. The clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with endocrinological diseases (children's population)": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, August 23, 2019, Protocol No. 90. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus, 09/28/2019, 8/34628. (in Russian)
5. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al. Better diabetes diagnosis study group. thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease at type 1 diabetes diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1277–1285. doi: 10.1210/jc.2016-2335
6. Volkava N.V., Solntsava A.V. Diabetic ketoacidosis on the onset of type 1 diabetes and partial remission of the disease in children with type 3a autoimmune polyglandular syndrome. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):96–106. doi: 10.34883/PI.2025.13.1.008. (in Russian)
7. Volkava N., Solntsava A. Features of Lipid Metabolism and Diabetes Compensation in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3a. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(3):357–370. doi: 10.34883/PI.2025.13.3.012. (in Russian)
8. Volkava N.V., Solntsava A.V., Dashkevich E.I. Association of insular autoimmunity markers with autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *BSMU at the forefront of medical science and practice.* 2024;14(1):17–23. (in Russian)
9. Volkova N.V., Aksenova E.A., Solntseva A.V. et al. Association of MICA and CTLA-4 gene polymorphisms with the risk of autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus.* 2025;22(4):332–343. DOI: 10.29235/1814-6023-2025-22-4-332-343 (in Russian)
10. Volkova N.V., Aksenova E.A., Yatskiu H.A., et al. Association of HLA class II genes with autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus.* 2024;68(5):395–403. doi: 10.29235/1561-8323-2024-68-5-395-403
11. Volkova N.V., Aksenova E.A., Yatskiu H.A., et al. Effect of CTLA-4 and PTPN22 gene polymorphisms on predisposition to autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *Molecular and Applied Genetics.* 2024;36:159–171. (in Russian)
12. Stempler M., Bakos B., Solymosi T., et al. Analysis of factors influencing the dose of levothyroxine treatment in adequately controlled hypothyroid patients of different etiologies. *Heliyon.* 2024;10(20):e39639. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e39639
13. Kostyuchenko V.A., Pimanov S.I. Standards of thyroid volume during echographic examination. *Novosti luchevoj diagnostiki.* 1998;3:26–27. (in Russian)
14. Hwang G.B., Yoon J.S., Park K.J., et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(1):33–37. doi: 10.6065/apem.2018.23.1.33
15. Riquetto A.D.C., de Noronha R.M., Matsuo E.M., et al. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):9–11. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.003
16. Głowińska-Olszewska B., Szablowski M., Panas P., et al. Increasing co-occurrence of additional autoimmune disorders at diabetes type 1 onset among children and adolescents diagnosed in years 2010-2018-single-center study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:476. doi: 10.3389/fendo.2020.00476
17. Kozhakhmetova A., Wyatt R.C., Caygill C., et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol.* 2018;192(3):251–258. doi: 10.1111/cei.13115
18. Goodwin G., Volkening L.K., Laffel L.M. Younger age at onset of type 1 diabetes in concordant sibling pairs is associated with increased risk for autoimmune thyroid disease. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1397–1398. doi: 10.2337/dc06-0098
19. Al-Abdulrazzaq D., Albatineh A.N., Khalifa D., et al. Prevalence and factors associated with thyroid autoimmunity among children newly diagnosed with type 1 diabetes before and during the COVID-19 pandemic: Evidence from Kuwait. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(5):e3824. doi: 10.1002/dmrr.3824
20. Parkkola A., Härkönen T., Ryhänen S.J., et al. Extended family history of autoimmune diseases and phenotype and genotype of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(2):171–178. doi: 10.1530/EJE-13-0089
21. Demir K., Keskin M., Kör Y., et al. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus is associated with elevated IgG4 but not with low vitamin D. *Hormones (Athens).* 2014;13(3):361–8. doi: 10.14310/horm.2002.1481
22. Jonsdottir B., Clasen J.L., Vehik K., et al. Early appearance of thyroid autoimmunity in children followed from birth for type 1 diabetes risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(2):498–510. doi: 10.1210/clinem/dgae478
23. Kossiva L., Korona A., Kafassi N., et al. Familial autoimmunity in pediatric patients with type 1 diabetes (T1D) and its associations with the severity of clinical presentation at diabetes diagnosis and with coexisting autoimmunity. *Hormones (Athens).* 2022;21(2):277–285. doi: 10.1007/s42000-022-00358-x
24. Gallardo D., Bosch-Vizcaya A., Rodríguez-Romanos R., et al. CTLA-4 Genotype Modulates the Immune Response to Minor Histocompatibility Antigen Mismatches. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(12):2042–2047. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.003
25. Zhao L.P., Papadopoulos G.K., Lybrand T.P., et al. The KAG motif of HLA-DRB1 (β71, β74, β86) predicts seroconversion and development of type 1 diabetes. *EBioMedicine.* 2021 Jul;69:103431. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103431
26. Kokaraki G., Daniilidis M., Yiangou M., et al. Major histocompatibility complex class II (DRB1*, DQA1*, and DQB1*) and DRB1*04 subtypes' associations of Hashimoto's thyroiditis in a Greek population. *Tissue Antigens.* 2009;73(3):199–205. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01182.x
27. Kula D., Bednarczuk T., Jurecka-Lubieniecka B., et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles with CTLA-4 in the predisposition to Graves' disease: the impact of DRB1*07. *Thyroid.* 2006;16(5):447–453. doi: 10.1089/thy.2006.16.447
28. Ramgopal S., Rathika C., Padma M.R., et al. Interaction of HLA-DRB1* alleles and CTLA4 (+49 AG) gene polymorphism in autoimmune thyroid disease. *Gene.* 2018;642:430–438. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.057
29. Padma-Malini R., Rathika C., Ramgopal S., et al. Associations of CTLA4 +49 A/G Dimorphism and HLA-DRB1*/DQB1* Alleles with type 1 diabetes from South India. *Biochem Genet.* 2018;56(5):489V505. doi: 10.1007/s10528-018-9856-7



Савицкий Д.В.¹ ✉, Коломиец Н.Д.², Романова О.Н.², Ключарева А.А.², Батян Г.М.², Койро О.С.¹, Бабченко О.А.¹

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Анализ результатов терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей с Кавасаки-подобным и шок-подобным фенотипами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор информации, анализ материала, статистическая обработка – Савицкий Д.В.; окончательное редактирование – Коломиец Н.Д.; концепция и дизайн исследования, анализ материала, написание текста – Романова О.Н.; подготовка рукописи к печати – Ключарева А.А., Батян Г.М.; сбор информации, анализ материала – Койро О.С., Бабченко О.А.

Для цитирования: Савицкий Д.В., Коломиец Н.Д., Романова О.Н., Ключарева А.А., Батян Г.М., Койро О.С., Бабченко О.А. Анализ результатов терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей с Кавасаки-подобным и шок-подобным фенотипами. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):568–578. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.004>

Подана: 05.09.2025

Принята: 08.12.2025

Контакты: dr.bif@yandex.ru

Резюме

Введение. Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), ассоциированный с COVID-19, характеризуется клиническим полиморфизмом и высокой частотой поражения сердечно-сосудистой системы. Специфическое лечение MIS-C включает иммуносупрессивную терапию с применением внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) и глюкокортикостероидов (ГК).

Цель. Оценить эффективность терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей в зависимости от фенотипа заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 75 детей с MIS-C, получавших комбинированную терапию ВВИГ (в супрессивной дозе 2 г/кг) и низкие дозы ГК (2 мг/кг в 2 введения). Выделены 2 группы: с шок-подобным фенотипом (15 детей (20%)) и с Кавасаки-подобным фенотипом (60 детей (80%)). Динамика лабораторных показателей и клинических симптомов оценивалась при поступлении, на 3-й и 7-й дни терапии.

Результаты. У детей с Кавасаки-подобным фенотипом чаще применялась антибактериальная монотерапия (80%), тогда как у пациентов с шок-подобным фенотипом чаще назначалось 2 антибактериальных препарата (73%). Антитромботическая терапия в виде аспирина в низких дозах была назначена 53% пациентов 1-й группы и 77% пациентов 2-й группы. Вазопрессорная поддержка статистически значимо чаще требовалась пациентам с шок-подобным фенотипом (87% детей). В этой же группе чаще проводилась коррекция гипоальбуминемии (53% детей). К 7-му дню уровень гемоглобина оставался ниже в 1-й группе (106 (97; 113) против 118 (104; 131) г/л, $p=0,043$). По сравнению с исходными значениями в обеих группах отмечалось снижение уровня С-реактивного белка, значимое к 7-му дню ($p=0,036$ и $p=0,001$ соответственно).

Снижение прокальцитонина было более выражено во 2-й группе ($p=0,001$). Клиническая динамика включала уменьшение сыпи, склерита и дисфункции ЖКТ, наиболее выраженное во 2-й группе, а также статистически значимое снижение проявлений хейлита к 7-му дню. Летальность составила 6,7% в 1-й группе и отсутствовала во 2-й группе.

Заключение. MIS-C у детей характеризуется выраженными клинико-лабораторными различиями в зависимости от фенотипа. У пациентов с шок-подобным фенотипом заболевание протекало тяжелее, требуя более интенсивной терапии. Использование комбинированного лечения ВВИГ и ГК оказалось эффективным в обеих группах, обеспечив благоприятный исход у большинства пациентов.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), дети, внутривенный иммуноглобулин, глюкокортикостероиды, клинические фенотипы, коронарная артерия, склерит, хейлит

Savitski D.¹✉, Kolomiets N.², Romanova O.², Kluchareva A.², Batyan G.², Kojro O.¹, Babchionok O.¹

¹ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Analysis of Therapy Outcomes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Presenting with Kawasaki-like and Shock-like Phenotypes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: data collection, material analysis, statistical processing – Savitski D.; final editing – Kolomiets N.; study concept and design, collecting material, processing, text writing – Romanova O.; manuscript preparation – Kluchareva A., Batyan G.; data collection, material analysis – Kojro O., Babchionok O.

For citation: Romanova O, Kolomiets N., Savitski D., Batyan G., Kluchareva A., Kojro O., Babchionok O. Analysis of Therapy Outcomes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Presenting with Kawasaki-like and Shock-like Phenotypes. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):568–578. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.004>

Submitted: 05.09.2025

Accepted: 08.12.2025

Contacts: dr.bif@yandex.ru

Abstract

Introduction. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children (MIS-C) is characterized by clinical polymorphism and a high frequency of cardiovascular involvement. Specific therapy for MIS-C includes immunosuppressive treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) and glucocorticosteroids.

Purpose. To analyze outcomes of MIS-C therapy in children depending on the clinical phenotype.

Materials and methods. The study included 75 children with MIS-C who received combined therapy with IVIG (suppressive dose of 2 g/kg) and low-dose glucocorticosteroids (2 mg/kg in two injections). Two groups were distinguished: children with a Shock-like phenotype (15 children (20%)) and those with a Kawasaki-like phenotype (60 children

(80%). Laboratory parameters and clinical manifestations were evaluated at admission, and on days 3 and 7 of therapy.

Results. Children with Kawasaki-like MIS-C more often received antibiotic monotherapy (80%), while patients with a Shock-like phenotype more frequently required two antibiotics (73%). Antithrombotic therapy with low-dose aspirin was prescribed to 53% of patients of the group 1 and 77% patients of the group 2. The vasopressor support was significantly more often required in the Shock-like group (87 vs 15%, $p < 0.001$). This group also more frequently required correction of hypoalbuminemia (53%, $p < 0.001$) and diuretics (47 vs 3%, $p < 0.001$). By day 7, hemoglobin levels remained lower in group 1 (106 (97; 113) vs 118 (104; 131), $p = 0.043$). Compared to the baseline values in both groups reduction in C-reactive protein was observed in both groups, significant by day 7 ($p = 0.036$ and $p = 0.001$ respectively). Procalcitonin decreased more prominently in group 2 ($p = 0.001$). Clinical dynamics included regression of rash, scleritis, and gastrointestinal dysfunction, more pronounced in group 2, as well as a significant reduction in cheilitis manifestations by day 7. Lethality was recorded 6.7% in the group 1 and was absent in the group 2.

Conclusion. MIS-C in children is characterized by distinct clinical and laboratory features depending on the phenotype. Patients with a Shock-like phenotype demonstrated more severe disease course, requiring more intensive therapy. Combined treatment with IVIG and glucocorticosteroids proved effective in both groups, ensuring favorable outcomes in the majority of patients.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), children, intravenous immunoglobulin, glucocorticosteroids, clinical phenotypes, coronary artery, scleritis, cheilitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Специфическая терапия мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C) основывается на иммуносупрессивной комбинированной терапии, включающей внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина в супрессивной дозе и низкие дозы ГК, что рассматривается как первая линия лечения. Препараты второй линии включают моноклональные антитела или пульс-терапию ГК. Пациенты с MIS-C, которые соответствуют критериям неполной или полной болезни Kawasaki (БК), должны получать стандартную терапию БК, включающую внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и аспирин. При наличии стойких признаков воспаления или расширения/аневризмы коронарных артерий (КА) дополнительно назначают низкие дозы ГК. В настоящее время становится все более затруднительным проведение дифференциальной диагностики между пациентами с БК, у которых отмечается сероконверсия вследствие перенесенной инфекции SARS-CoV-2, и пациентами с MIS-C, соответствующими критериям БК [1].

В острую воспалительную фазу заболевания у детей с поражением сердца могут развиваться гемодинамические нарушения и аритмии. В этих случаях информативными являются серийная эхокардиографическая оценка функции сердца и мониторинг уровней мозгового натрийуретического пептида и тропонина, которые помогают в выборе оптимальной терапии. Основное внимание при лечении уделяется

поддержанию гемодинамической стабильности и обеспечению адекватной системной перфузии [2].

До получения результатов бактериологического исследования крови всем пациентам с признаками MIS-C, включая шоковые состояния, назначаются антибиотики широкого спектра действия в соответствии с рекомендациями по лечению сепсиса. В последующем антимикробная терапия корректируется с учетом клинического течения и результатов микробиологических исследований [3].

По данным ряда исследований, рекомендуемый эмпирический режим включает цефтриаксон и ванкомицин. В качестве альтернативы, особенно у детей с острым повреждением почек, возможно применение комбинации цефтаролина с пиперациллин-тазобактамом. При наличии признаков токсин-опосредованного заболевания (например, диффузная эритродермия) к терапии добавляют клиндамицин. Антибиотики отменяются после исключения бактериальной инфекции и стабилизации состояния ребенка [4].

Основным механизмом эндотелиальной дисфункции у пациентов с MIS-C является цитокиновый шторм и иммунно-опосредованное повреждение эндотелиальных клеток. Ключевую роль в нарушении функции эндотелия играют цитокины и провоспалительные медиаторы [9]. При развитии шока, резистентного к волемической нагрузке, необходима вазопрессорная поддержка адреналином, норадреналином или дофамином. Предпочтение отдается адреналину, особенно при признаках дисфункции левого желудочка (ЛЖ). У детей с тяжелой дисфункцией ЛЖ дополнительно рекомендуют назначение милринона. В случаях, когда сохраняются признаки гипоперфузии тканей и сердечной дисфункции на фоне высоких доз катехоламинов, следует рассмотреть использование инотропов, таких как добутамин или левосимендан [10].

У части пациентов с MIS-C может развиваться вазодилататорный шок, резистентный к увеличению объема циркулирующей крови. В случаях фульминантного течения заболевания может потребоваться механическая гемодинамическая поддержка, включая экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) или использование устройств вспомогательной поддержки желудочков.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей в зависимости от фенотипа заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 75 детей с MIS-C, получавших комбинированную терапию ВВИГ (в супрессивной дозе 2 г/кг) и низкие дозы ГК (2 мг/кг/сут в 2 введения).

В период эпидемии COVID-19 диагноз MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2020, 2022 гг.). В зависимости от фенотипа MIS-C определены 2 группы пациентов: с шок-подобным фенотипом – 15 детей (20%) и с Кавасаки-подобным фенотипом – 60 детей (80%). В нашем исследовании чаще ($p < 0,001$) встречался Кавасаки-подобный фенотип MIS-C. Все пациенты были госпитализированы в учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (УЗ «ГДИКБ») г. Минска (Республика Беларусь) в период с мая 2020 по апрель 2023 г. У детей не выявлено значимой сопутствующей патологии. Критерием отнесения пациента

к шок-подобному фенотипу MIS-C являлось наличие признаков шока [11]. Kawasaki-подобный фенотип определялся на основании классических клинических критериев болезни Kawasaki, разработанных Комитетом по ревматизму, эндокардиту и болезни Kawasaki Американской ассоциации болезней сердца (1990 г.) [12].

Пациентам проводился широкий спектр клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включая: общий анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов и лейкоцитарной формулы, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКЦ), мочевины, креатинина, функциональных печеночных тестов (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, креатинфосфокиназы (КФК и КФК-МВ), общего белка и альбумина; коагулограмму с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, уровня фибриногена и D-димеров. Кроме того, оценивались показатели кислотно-основного состояния (КОС): pH, уровень лактата, натрия, гидрокарбоната и избытка/дефицита буферных оснований. Проводились компьютерная томография (КТ) или рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование сердца с доплерографией и органов брюшной полости.

Вирусологическое обследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и включало определение нуклеиновых кислот SARS-CoV-2, вирусов гриппа, Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), энтеровирусов, парвовируса B19 и других возбудителей. Дополнительно выполнялось экспресс-определение антигена вируса гриппа и антител классов IgM и IgG к SARS-CoV-2. Бактериальные инфекции диагностировались общепринятыми бактериологическими методами, при этом ДНК менингококка, пневмококка, стрептококка и других бактериальных патогенов также определялась с использованием ПЦР. В качестве клинического материала применялись мазки из носоглотки, образцы крови и при необходимости спинномозговая жидкость.

Для статистической обработки полученных данных на первом этапе оценивалось соответствие распределения количественных показателей закону нормального распределения с применением критерия Шапиро – Уилка. По результатам этого анализа для последующих расчетов использовались непараметрические методы описательной статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]), сравнение между 2 группами проводилось с использованием критерия Манна – Уитни, а между 3 группами – Крускала – Уоллиса.

Качественные показатели описывались частотами и процентами. Для анализа таблиц сопряженности применялся критерий χ^2 , а при несоблюдении условий его применимости – двусторонний критерий Фишера. Все статистические расчеты выполнялись с использованием пакета R (версия 4.1), при этом различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [13].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты (n=75) с MIS-C независимо от фенотипа получали комбинированную терапию ВВИГ в супрессивной дозе (2 г/кг) и малые дозы ГК (2 мг/кг/сут в 2 приема). Вторая линия, включающая моноклональные антитела или пульс-терапию ГК, в нашем исследовании не проводилась.

Для большинства пациентов, которые соответствуют диагностическим критериям MIS-C, рекомендуется лечение как ВВИГ, так и низкими дозами ГК. Только лечение ВВИГ рекомендуется пациентам с легким течением заболевания, у которых нет признаков сердечно-сосудистой дисфункции, и особенно если у пациента есть сопутствующая патология, что требует избегания назначения ГК, например сахарный диабет, гипертония, ожирение. Однако, если у пациента стойкая лихорадка и повышение уровня СРБ, D-димеров и/или ферритина, несмотря на лечение ВВИГ, рекомендуется к лечению добавлять ГК. Если ВВИГ недоступен, пациентам назначают системные ГК. Дозировка ВВИГ в этом случае составляет 2 г/кг, вводимого за 1 инфузию в течение 8–12 часов [14]. У пациентов с ожирением доза должна быть основана на идеальной массе тела. Кроме того, многие центры ограничивают максимальную дозу 100 граммами, учитывая дефицит ВВИГ, а также большие финансовые расходы. Для пациентов со значительной дисфункцией левого желудочка сердца (ЛЖ) и опасениями насчет адекватной переносимости объемной нагрузки полной дозы за 1 инфузию желательнее разделить рассчитанную дозу на 2 равные дозы и вводить в течение 2 дней. До введения ВВИГ пациентам требуется серологический контроль SARS-CoV-2 и других патогенов. ВВИГ повышает СОЭ, поэтому этот гематологический параметр может быть малоинформативен для мониторинга лечения. Наиболее надежными маркерами динамического мониторинга результатов терапии являются СРБ и ферритин. Описаны серии клинических случаев, когда ВВИГ назначался у 70–95% пациентов с MIS-C с сопутствующей терапией и без, и в подавляющем числе случаев достигалось улучшение и восстановление сердечно-сосудистой функции [15, 17].

Пациентам с умеренными или тяжелыми проявлениями MIS-C обычно сначала назначают ГК, а затем ВВИГ, а при легком течении – только ВВИГ, а ГК могут назначаться в качестве терапии второй линии, если наблюдается неадекватный ответ на ВВИГ (например, постоянная лихорадка, повышение воспалительных маркеров) [14]. Терапия ГК изначально проводится внутривенно метилпреднизолоном в дозе от 1 до 2 мг/кг/день в 2 приема (максимальная суточная доза от 60 до 80 мг) [14]. После нормализации температуры тела и улучшения клинического состояния пациента в/в ГК переводится на эквивалентную пероральную дозу преднизолона (максимально 60 мг/сут) с дальнейшим ее снижением в течение 2–3 недель [16]. При развитии жизнеугрожающих состояний, резистентных к стандартной терапии, назначается пульс-терапия ГК (в/в метилпреднизолон от 10–30 мг/кг/день (максимально 1000 мг/сут) в течение 1–3 дней, хотя такой подход далеко не всегда оказывается эффективным [14]. Описание эффективности ГК при MIS-C также ограничено сериями случаев, когда они использовались в 30–80% случаев в различных дозировках с или без ВВИГ с достижением у большинства пациентов быстрого выздоровления [15].

Динамика лабораторных данных оценивались у всех пациентов при поступлении в стационар, на 3-й и 7-й день терапии, что представлено в табл. 1.

Как видно из представленных данных, при поступлении в стационар у детей были высокие показатели ПКЦ, СРБ, фибриногена и D-димера. При поступлении показатели маркеров воспаления статистически значимо не отличались между группами независимо от фенотипа. Лейкоцитоз с нейтрофилезом и лимфопенией был характерен для детей обеих групп. Различия выявлены только по числу тромбоцитов: в 1-й группе $138 (88; 175) \times 10^{12}/л$, а во 2-й группе – $197 (146; 283) \times 10^{12}/л$, $p=0,012$.

Таблица 1
Острофазовые показатели воспаления и гемограмма у пациентов с различными фенотипами MIS-C
Table 1
Specific inflammation and blood count in patients with different MIS-C phenotypes

Признак	День терапии	Группа 1 (n=15) Шок-подобный фенотип Me (25; Q75)	Группа 2 (n=60) Кавасаки-подобный фенотип Me (25; Q75)	p
Прокальцитонин, нг/мл	1	6,0 (3,3; 9,8)	3,2 (0,9; 7,4)	0,069
	3	2,6 (2,0; 2,8)	2,1 (0,8; 6,9)	0,94
	7	0,7 (0,3; 1,8)	0,4 (0,1; 0,8)	0,34
С-реактивный белок, мг/л	1	149,5 (127; 216)	144 (77; 187)	0,41
	3	93,0 (71; 153)	113 (64; 170)	0,97
	7	25,5 (6,2; 42)	27 (14; 63)	0,56
Фибриноген, г/л	1	6,3 (4,7; 10,4)	9,0 (6,6; 12,2)	0,31
	3	9,8 (2,6; 10,0)	6,3 (3,8; 8,6)	0,98
	7	2,3 (1,8; 4,0)	4,9 (3,5; 7,2)	0,15
Д-димер, нг/мл	1	1171 (1053; 1752)	914 (575; 2216)	0,44
	3	817 (668; 955)	808 (576; 151)	0,86
	7	1002 (919; 1029)	587 (362; 864)	0,039
Лейкоциты (повышены, % детей)	1	47%	48%	0,99
	3	47%	43%	0,99
	7	60%	64%	0,77
Нейтрофилы (повышены, % детей)	1	73%	65%	0,76
	3	79%	49%	0,07
	7	33%	46%	0,56
Лимфоциты снижены (% детей)	1	67%	70%	0,77
	3	64%	46%	0,36
	7	7%	17%	0,45
Гемоглобин, г/л	1	111 (104; 115)	116 (108; 130)	0,11
	3	97 (95; 115)	109 (102; 114)	0,19
	7	106 (97; 113)	118 (104; 131)	0,043
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	1	138 (88; 175)	197 (146; 283)	0,01
	3			
	7	302 (142; 307)	464 (377; 588)	0,001
СОЭ, мм/ч	1	17 (14; 25)	25 (16; 35)	0,19
	3	29 (17; 39)	37 (25; 50)	0,071
	7	30 (15; 41)	39 (21; 45)	0,33

В течение периода наблюдения (1-й, 3-й и 7-й дни) уровень гемоглобина у детей в 1-й группе оставался ниже (111 (104; 115), 97 (95; 115), 106 (97; 113) г/л) по сравнению со 2-й группой (116 (108; 130), 109 (102; 114), 118 (104; 131) г/л), достигая значимых различий к 7-му дню, $p=0,043$. СОЭ в 2 группах не различалась и имела тенденцию к повышению с 1-го к 7-му дню. К 7-му дню терапии снижение прокальцитонина было статистически значимым в обеих группах: в 1-й – до 0,7 (0,3; 1,8) нг/мл ($p=0,001$) и во 2-й – до 0,4 (0,1; 0,8) нг/мл, $p=0,001$.

К 7-му дню терапии в сравнении с 3-м днем в обеих группах отмечалось значимое снижение СРБ: в 1-й группе – до 25,5 (6,2; 42) мг/л ($p=0,036$), во 2-й группе – 27 (14; 63) мг/л ($p=0,001$).

Уровень фибриногена к 3-му дню у детей 1-й группы увеличился с 6,3 (4,7; 10,4) до 9,8 (2,6; 10,0) г/л ($p=0,069$), а у детей 2-й группы отмечалось значимое снижение с 9,0 (6,6; 12,2) до 6,3 (3,8; 8,6) г/л ($p=0,001$). К 7-му дню отмечалось снижение фибриногена в обеих группах: в 1-й – до 2,3 (1,8; 4,0) г/л ($p=0,312$), во 2-й – до 4,9 (3,5; 7,2) г/л ($p=0,005$). Значимых изменений уровня D-димера в обеих группах не выявлено; показатели во все анализируемые дни оставались на высоком уровне.

Анализ клинических данных показал более выраженную положительную динамику у пациентов с Kawasaki-подобным фенотипом. Сводные данные представлены в табл. 2.

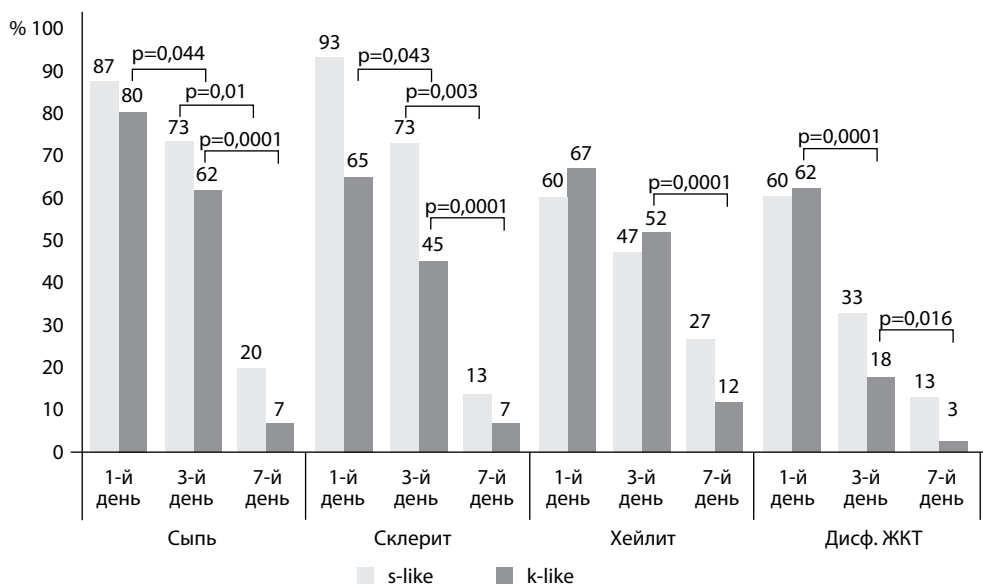
Отмечалось значимое угасание элементов сыпи с 1-го по 3-й день терапии только у пациентов 2-й группы: с 80 до 62% детей ($p=0,044$). С 3-го по 7-й день угасание сыпи имело место у детей обеих групп: 1-я группа – с 73 до 20% ($p=0,01$), 2-я группа – с 62 до 7% ($p<0,001$). Значимое снижение частоты проявления склерита на 3-й день зафиксировано только во 2-й группе: с 65 до 45% ($p=0,043$), а с 3-го по 7-й день в обеих группах: 1-я группа – с 73 до 13% ($p=0,003$), 2-я – с 45 до 7% ($p<0,001$).

Хейлит к 3-му дню угасал в обеих группах, но значимое снижение клинических проявлений к 7-му дню зарегистрировано лишь во 2-й группе – с 52 до 12% ($p<0,001$). Значимое исчезновение проявлений дисфункции ЖКТ на 3-й день отмечалось лишь во 2-й группе – с 62 до 18% ($p<0,001$) и на 7-й день – с 18 до 3% ($p=0,016$). В 1-й группе частота дисфункции ЖКТ сохранялась у 13% детей к 7-му дню (см. рисунок).

Дети с шок-подобным фенотипом MIS-C находились в отделениях реанимации и соматических отделениях стационара дольше, чем дети с Kawasaki-подобным фенотипом. Так, дети 1-й группы провели в ОАиР 9 (6; 12) дней, во 2-й группе – 5 (3; 6) дней ($p<0,001$), а в стационаре 17 (15; 20) и 13 (11; 16) дней соответственно ($p=0,003$).

Таблица 2
Динамика клинических проявлений MIS-C
Table 2
Changes in clinical manifestations of MIS-C

Признак	День терапии	Группа 1 (шок-подобный, n=15) % (абс.)	Группа 2 (Kawasaki-подобный, n=60) % (абс.)
Сыпь	1	73% (11)	80% (48)
	3	73% (11)	62% (37)
	7	20% (3)	7% (4)
Склерит	1	73% (11)	65% (39)
	3	73% (11)	45% (27)
	7	13% (2)	7% (4)
Хейлит	1	47% (7)	52% (31)
	3	47% (7)	18% (11)
	7	27% (4)	12% (7)
Дисфункция ЖКТ	1	73% (11)	62% (37)
	3	13% (2)	18% (11)
	7	13% (2)	3% (2)



Динамика клинических признаков MIS-C в группах на 1, 3 и 7-й день от начала терапии
Changes in clinical signs of MIS-C in groups at 1, 3 and 7 days from the therapy beginning

Летальный исход имел место в 1 случае (6,7%) 1-й группы. Остальные дети независимо от фенотипа MIS-C выписаны из стационара с выздоровлением под наблюдение врачей диспансерного кабинета УЗ «ГДИКБ». К настоящему времени повторных госпитализаций наблюдаемых детей в стационар не зафиксировано.

Исследование, проведенное в США, охватило 518 пациентов с MIS-C. Среди них 89 получали внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), 241 – ВВИГ и ГК, 107 – ВВИГ, ГК и биологические препараты, а 81 – другие виды терапии. В данном исследовании доказано, что терапия MIS-C, состоящая из комбинации ВВИГ с ГК, приводила к снижению частоты развития и купированию сердечно-сосудистой дисфункции на 2-й день от начала терапии и является более эффективной по сравнению с ВВИГ [18].

Международное исследование, проходившее с июня 2020 по февраль 2021 г., включало 614 пациентов с подозрением на MIS-C: из них 246 получали ВВИГ, 208 – ВВИГ и ГК, 99 – только ГК, 22 – другую иммуномодулирующую терапию, а 39 пациентов не получали иммуномодулирующие препараты. В данном исследовании авторы не обнаружили достоверных доказательств различия динамики симптомов MIS-C на фоне терапии только ВВИГ, ВВИГ в сочетании с ГК или только ГК [19].

Еще одно исследование включило 215 пациентов, соответствующих критериям MIS-C, из них: 69 пациентов получали ГК, 31 пациент – ВВИГ, 115 пациентов – комбинацию ВВИГ и ГК. Пациенты, получавшие ВВИГ в комбинации с ГК, дольше пребывали в стационаре (6 против 5 дней, $p=0,001$) и имели более длительный курс кортикостероидов (10 против 5 дней, $p=0,04$) по сравнению с группой, получавшей ГК, однако отмечено, что у пациентов, получавших ГК, заболевание протекало в более легкой форме. Авторы пришли к выводу, что монотерапия ГК показана пациентам с легким течением заболевания [20].

Опубликовано исследование, включающее 111 пациентов с подозрением на MIS-C, из которых 34 ребенка получали комбинацию ВВИГ и ГК, 72 ребенка – ВВИГ, 5 детей не получили ни одного из видов лечения. Авторы пришли к выводу, что гипертермический синдром у пациентов с MIS-C быстрее купируется при комбинированной терапии ВВИГ и ГК по сравнению с монотерапией ВВИГ [17].

Антибактериальная терапия (АБТ) назначалась всем 75 пациентам. В 1-й группе 11 детей (73%) получали АБТ, состоящую из 2 препаратов, и только 4 ребенка (27%) получали монотерапию. Во 2-й группе 11 детей (20%) получали комбинированную АБТ, состоящую из 2 препаратов, 44 ребенка (80%) – 1 препарат.

Антитромботическая терапия в нашем исследовании назначалась при наличии тяжелой дисфункции ЛЖ или дилатации коронарных артерий, и большинству детей был назначен аспирин в низких дозах (3–5 мг/кг в день): 8 (53%) детям в 1-й группе и 46 (77%) – во 2-й группе. Применение аспирина основано по образцу его применения при болезни Kawasaki, которая имеет общие фундаментальные характеристики с MIS-C, включая изменение динамики кровотока в коронарных сосудах. Прием аспирина следует продолжать в течение 6 недель с момента постановки диагноза, независимо от маркеров воспаления и профиля свертываемости крови, до нормализации размеров коронарных артерий [21, 22]. Альтернативно в нашем исследовании с одинаковой частотой был назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) в виде подкожных инъекций или внутривенного титрования (при отсутствии возможности назначения аспирина): 3 (20%) – в 1-й группе и 6 (10%) – во 2-й группе.

Из синдромальной терапии вазопрессорная поддержка статистически значимо чаще ($p < 0,001$) требовалась пациентам 1-й группы – 13 (87%) и только 9 (15%) – 2-й группы; препаратом выбора был норэпинефрин; коррекция гипоальбуминемии проводилась только в 1-й группе 8 (53%) пациентам.

■ ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование позволило оценить особенности течения MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2, в зависимости от клинико-фенотипических вариантов. Полученные данные свидетельствуют о различиях в выраженности воспалительного ответа, динамике лабораторных показателей и клинических проявлений между шок-подобным и Kawasaki-подобным типами MIS-C.
2. В группе с шок-подобным фенотипом отмечалась более тяжелая клиническая картина, сопровождавшаяся выраженными нарушениями гемодинамики, потребностью в интенсивной вазопрессорной поддержке, коррекции гипоальбуминемии и применении диуретических препаратов. У этих пациентов фиксировался более низкий уровень тромбоцитов и гемоглобина, а также большая продолжительность пребывания как в отделении реанимации, так и в стационаре в целом. Летальность была зарегистрирована только в данной группе.
3. В группе с Kawasaki-подобным фенотипом выявлялась более благоприятная динамика клинических симптомов и лабораторных маркеров воспаления. У этих пациентов быстрее купировались кожные и слизистые проявления, а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Антибактериальная терапия в большинстве случаев ограничивалась монотерапией, а антитромботическая профилактика чаще проводилась аспирином.

4. Применение комбинированной терапии ВВИГ и ГК у большинства пациентов обеих групп обеспечивало положительную клиническую динамику и снижение маркеров системного воспаления. Это согласуется с данными международных исследований, указывающих на преимущество комбинированной терапии перед монотерапией.

Таким образом, представленные результаты подтверждают необходимость дифференцированного подхода к лечению детей с различными фенотипами MIS-C, а также важность своевременной интенсивной терапии при шок-подобном варианте течения. Комбинация ВВИГ и ГК является эффективной терапевтической стратегией, позволяющей добиться благоприятных исходов у большинства пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barbara Anna Folga, Corinna Jade Karpenko, Bogna Grygiel-Górniak. SARS-CoV-2 infection in the context of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Medical Microbiology and Immunology*. 2023;212:3–12. doi: 10.1007/s00430-022-00756-3
2. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;382:1370–22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
3. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel)*. 2020;7(7):69. doi: 10.3390/children7070069
4. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385:23. doi: 10.1056/NEJMoa2102605
5. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020;142(12):1176–89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488
6. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M, et al. Tri-State Pediatric COVID-19 Research Consortium. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clinical syndromes and predictors of disease severity in hospitalized children and youth. *J Pediatr*. 2021;230:23–31. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016
7. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021;138(2):190–8. doi: 10.1182/blood.2020010218
8. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):4119–32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4.
9. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623
10. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259–69. doi: 10.1001/jama.2020.10369
11. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Available at: <https://www.sccm.org/clinical-resources/guidelines/guidelines/surviving-sepsis-guidelines-2021#Recommendations>.
12. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. American health Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. *Am. J. Dis. Child*. 1990;144:1218–1219. PMID: 2239859
13. Krasko O.V. *Statistical analysis of data in medical studies*. Minsk: ISEI BSU; 2014. 127 p. (in Russian)
14. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1791. doi: 10.1002/art.41454
15. Devrim I, Bönücüoğlu E, Elif Kıymet E, et al. A retrospective comparative analysis of factors affecting the decision and outcome of initial intravenous immunoglobulin alone or intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone use in children with the multisystem inflammatory syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Aug 20;20(1):69. doi: 10.1186/s12969-022-00726-2
16. Son MBF, Berbert L, Young C, et al. Postdischarge Glucocorticoid Use and Clinical Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2241622. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.41622
17. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* 2021;325:855. doi: 10.1001/jama.2021.0694
18. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385:23. doi: 10.1056/NEJMoa2102605
19. McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2021;385:11. doi: 10.1056/NEJMoa2102968
20. Villacis-Nunez DS, Jones K, Jabbar A, et al. Short-term Outcomes of Corticosteroid Monotherapy in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr*. 2022;176:576. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0292
21. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22:e178. doi: 10.1097/PCC.0000000000002598
22. Sanaa Mahmoud, Mostafa El-Kalliny, Alyaa Kotby, Mona El-Ganzoury, Eman Fouda, Hanan Ibrahim. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. *Current Pediatrics Reports*. 2022;10:1–10. doi: 10.1007/s40124-021-00259-4

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.005>
УДК [612.017.1:616-002]-053.2



Сергиенко Е.Н.¹ ✉, Романова О.Н.¹, Фомина Е.Г.², Зверко В.В.², Красько О.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Клиническая значимость показателей иммунитета при сепсисе у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сергиенко Е.Н. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Романова О.Н., Фомина Е.Г. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования, Зверко В.В. – дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; Красько О.В. – анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Для цитирования: Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Фомина Е.Г., Зверко В.В., Красько О.В. Клиническая значимость показателей иммунитета при сепсисе у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):579–589. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.005>

Подана: 23.08.2025

Принята: 26.11.2025

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Введение. Сепсис представляет собой патологическое состояние, характеризующееся опасной для жизни дисфункцией органов из-за нарушения регуляции иммунного ответа хозяина на инфекцию. Типичный септический процесс включает в себя раннее гипервоспалительное состояние и позднюю стадию иммуносупрессии. Это динамическое изменение иммунного ответа хозяина тесно связано с местными или системными нарушениями свертывания крови.

Цель. Поиск предикторов сепсиса на основании анализа иммунологических показателей и других лабораторных маркеров бактериального воспаления.

Материалы и методы. Для изучения показателей врожденного и адаптивного иммунитета были сформированы 2 группы пациентов: основная группа – пациенты с сепсисом в первые сутки развития патологического процесса и группа сравнения – пациенты с бактериальными инфекциями. Группу контроля составили здоровые пациенты (n=35) без признаков инфекционного заболевания на момент проведения исследования.

Результаты. Септическое состояние сопровождается повышением относительного количества В-лимфоцитов (22,9 (14,5–32,7)%), снижением относительного и абсолютного числа лимфоцитов, NK- и NKT-клеток (5,6 (3,5–10,4)% и 0,1 (0,06–0,2) $\times 10^9$ /л и 1 (0,5–2)% и 0,02 (0,01–0,4) $\times 10^9$ /л соответственно), абсолютного числа Т-лимфоцитов (1,3 (0,7–2,2) $\times 10^9$ /л) и Т-хелперов (0,7 (0,4–1,3) $\times 10^9$ /л), увеличением общего числа моноцитов (1 (0,4–1,6) $\times 10^9$ /л) в крови. При анализе уровней цитокинов установлено, что при сепсисе на ранних стадиях происходит активация как провоспалительного,

так и противовоспалительного компонентов иммунного ответа. Выявленные в ходе исследования значительное снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах в 4,7 раза у пациентов с сепсисом и рост количества нейтрофилов, экспрессирующих молекулу CD64 (более чем в 120 раз), по сравнению с контрольной группой могут служить важными маркерами диагностики сепсиса.

Заключение. В результате многофакторного анализа показателей иммунного ответа и лабораторных маркеров воспаления выявлены предикторы, ассоциированные с развитием сепсиса (уровень прокальцитонина более 9,5 нг/мл, ИЛ-10 более 31 пг/мл и относительная экспрессия HLA на моноцитах менее 150 условных единиц).

Ключевые слова: иммунный ответ, сепсис, цитокины, экспрессия, моноциты, дети

Sergienko E.¹ ✉, Romanova O.¹, Fomina E.², Zverko V.², Krasko O.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Clinical Significance of Immunity Parameters in Children with Sepsis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Serhiyenka E. – substantial contribution to the study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, text drafting; Romanova O. – final approval of the article for publication; Fomina E. – final approval of the article for publication; Zverko V. – study design, data collection, data analysis and interpretation; Krasko O. – data analysis and interpretation, and final approval of the article for publication.

For citation: Sergienko E., Romanova O., Fomina E., Zverko V., Krasko O. Clinical Significance of Immunity Parameters in Children with Sepsis. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):579–589. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.005>

Submitted: 23.08.2025

Accepted: 26.11.2025

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Introduction. Sepsis is a pathological condition characterized by life-threatening organ dysfunction due to dysregulation of the host immune response to infection. A typical septic process includes an early hyperinflammatory state and a late stage of immunosuppression. This dynamic change in the host immune response is closely associated with local or systemic coagulation disorders.

Purpose. To search for predictors of sepsis based on the analysis of immunological parameters and other laboratory markers of bacterial inflammation.

Materials and methods. To study the parameters of innate and adaptive immunity, 2 groups of patients were formed: the main group included patients with sepsis in the first day of the pathological process onset, and the comparison group included patients with bacterial infections. The control group consisted of healthy patients (n=35) without signs of an infectious disease at the time of the study.

Results. The septic condition is accompanied by an increase in the relative number of B-lymphocytes (22.9 (14.5–32.7)%), a decrease in the relative and absolute number of lymphocytes, NK and NKT cells (5.6 (3.5–10.4)% and $0.1 (0.06–0.2) \times 10^9/l$ and $1 (0.5–2)\%$ and $0.02 (0.01–0.4) \times 10^9/l$, respectively), the absolute number of T-lymphocytes ($1.3 (0.7–2.2) \times 10^9/l$) and T-helpers ($0.7 (0.4–1.3) \times 10^9/l$), an increase in the total number of monocytes ($1 (0.4–1.6) \times 10^9/l$) in the blood. Cytokine levels analysis revealed that both pro-inflammatory and anti-inflammatory components of the immune response were activated in the early stages of sepsis. The study revealed a significant 4.7-fold decrease in HLA-DR expression on monocytes in patients with sepsis and an increase in the number of neutrophils expressing the CD64 molecule (more than 120-fold) compared to the control group, which might serve as important diagnostic markers for sepsis.

Conclusion. A multivariate analysis of immune response parameters and laboratory markers of inflammation identified predictors associated with sepsis onset (procalcitonin levels higher than 9.5 ng/ml; IL-10 level higher than 31 pg/ml; and relative HLA expression on monocytes less than 150 conventional units).

Keywords: immune response, sepsis, cytokines, expression, monocytes, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Патофизиология сепсиса представляет собой сложный процесс, затрагивающий различные органы и системы организма [1–3]. Развитие сепсиса начинается с момента взаимодействия инфекционного агента с иммунной системой. Ключевую роль в этом процессе играет распознавание антигенов патогена Toll-подобными рецепторами, что немедленно активирует клетки врожденного иммунитета [2]. Далее следует воспалительная реакция, обусловленная действием цитокинов, системой комплемента и фагоцитарными клетками [4]. Эта иммунная активация приводит к дисфункции сосудов с нарушением тонуса, повышением их проницаемости и активации свертывающей системы крови из-за повреждения эндотелия [5, 6]. Взаимодействие нейтрофилов, моноцитов, комплемента с тромбоцитами и эндотелиальными клетками вызывает тромбоз в микроциркуляторном русле, известный как иммунотромбоз, который направлен на сдерживание инфекции, но его неконтролируемое распространение может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию [7–9]. В целом патофизиология сепсиса представляет собой выраженный иммунный ответ, тесно переплетенный с нарушениями коагуляции и эндотелиальной дисфункцией, что приводит к органной недостаточности и летальному исходу.

Помимо первичной воспалительной реакции, сепсис инициирует компенсаторный противовоспалительный ответ, который в свою очередь повышает уязвимость к оппортунистическим инфекциям и способствует развитию летального исхода после перенесенного сепсиса [10, 11]. Этот ответ является результатом совместной деятельности и врожденной, и адаптивной иммунной систем.

Сепсис также вызывает апоптоз различных иммунных клеток, включая дендритные клетки, макрофаги, Т-супрессоры и естественные киллеры. Параллельно он способствует выживанию незрелых нейтрофилов с пониженными цитотоксическими свойствами, которые продуцируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 [12–15].

Антигенпрезентирующие клетки, такие как моноциты и дендритные клетки, демонстрируют сниженную экспрессию HLA-DR, что указывает на их ослабленную способность представлять антигены патогенов Т-лимфоцитам. В контексте адаптивного иммунитета, сепсис вызывает истощение и апоптоз CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов. Напротив, регуляторные Т-клетки, обладающие иммуносупрессивной активностью, сохраняют жизнеспособность [11, 13, 14].

Пока неясно, когда именно и в какой последовательности происходят воспалительные и противовоспалительные процессы, типичные для сепсиса. Исследования показывают, что на ранних стадиях сепсиса иммунная система реагирует чрезмерным воспалением, которое затем сменяется состоянием, когда иммунитет ослабевает. Этот двухфазный иммунный ответ, кроме того, сопровождается изменениями в гормональном фоне, обмене веществ и работе нервной системы, что сопровождается окислительным стрессом, вызванным активными формами кислорода и азота, и поддерживает иммунное воспаление [2, 16, 17]. Активные формы кислорода также образуются при активации иммунных клеток (таких как нейтрофилы и тромбоциты) и нарушении работы митохондрий под действием провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь еще больше стимулируются этими активными формами [18, 19].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения сепсис представляет собой комплексное нарушение гомеостаза, возникающее в результате воздействия инфекционного агента и характеризующееся как иммунной, так и неиммунной дисрегуляцией, что приводит к органной недостаточности и нередко к смерти пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск предикторов сепсиса на основании анализа иммунологических показателей и других лабораторных маркеров бактериального воспаления.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения показателей врожденного и адаптивного иммунитета были сформированы 2 группы пациентов: основная группа – пациенты с сепсисом в первые сутки развития патологического процесса; группа сравнения – пациенты с бактериальными инфекциями (гнойный менингит, бактериальная пневмония, пиелонефрит, эпиглоттит). Пациенты находились на лечении в отделении анестезиологии и реанимации УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2022 по 2024 г. Группу контроля составили здоровые пациенты (n=35) без признаков инфекционного заболевания на момент проведения исследования. По полу и возрасту пациенты в группах сопоставимы. Помимо стандартных обследований (ОАК, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение уровня ПКТ, лактата крови) проводилось иммунологическое исследование (оценивали общее содержание лейкоцитов, лимфоцитов, а также их основные субпопуляции: Т-лимфоциты (CD3+), NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), В-лимфоциты (CD19+), основную группу составили 57 пациентов с сепсисом и группу сравнения – 40 человек с бактериальными инфекциями. Кроме того, проводили определение субпопуляций моноцитов (классические (CD14++CD16–), промежуточные (CD14++CD16+), неклассические (CD14+/-CD16++), уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах по RFI (relative fluorescence intensity), а также количество про- и противовоспалительных цитокинов

(основная группа – 51 пациент и группа сравнения – 35 человек). Измерялись концентрации фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкинов-1 β (ИЛ-1 β), -2 (ИЛ-2), -4 (ИЛ-4), -6 (ИЛ-6), -8 (ИЛ-8) и -10. Нормальные референсные значения, рекомендованные производителем, составили: ИЛ-1 β – 0–11 пг/мл, ИЛ-2 – 0–10 пг/мл, ИЛ-4 – 0–4 пг/мл, ИЛ-6 – 0–10 пг/мл, ИЛ-8 – 0–10 пг/мл, ИЛ-10 – 0–31 пг/мл, ФНО- α – 0–6 пг/мл.

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25–Q75). Для выявления общей неоднородности в группах использовался критерий Краскела – Уоллиса, при наличии неоднородности по критерию Краскела – Уоллиса проводились апостериорные парные сравнения между группами с поправкой Хольма на множественные сравнения.

При сравнении цитокинов в сыворотке крови и лабораторных показателей в двух группах использовался критерий Манна – Уитни.

Для выявления информативности количественных показателей в прогнозе развития сепсиса использовался ROC-анализ. Показатели считались прогностически значимыми, если площадь под ROC-кривой и 95%-й доверительный интервал лежали выше значения 0,5. Оценка лабораторных параметров в прогнозе развития сепсиса производилась по следующим критериям: диагностическая чувствительность (Se) и диагностическая специфичность (Sp).

Многофакторный анализ проводился с помощью логистической регрессии на прогностически значимых уровнях отобранных показателей.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.4. При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые изменения в иммунном статусе пациентов с сепсисом на начальном этапе развития заболевания (табл. 1): в первые сутки болезни у них наблюдалось увеличение общего числа лейкоцитов ($p < 0,001$) и одновременное уменьшение как доли, так и количества лимфоцитов ($p < 0,001$). Процентное содержание Т-лимфоцитов, включая CD3+Т-клетки, Т-хелперы (CD3+CD4+) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), не показало существенных различий между группами сепсиса и контроля ($p > 0,05$). Однако абсолютные значения этих субпопуляций Т-лимфоцитов были статистически ниже у пациентов с сепсисом ($p < 0,01$). Также было отмечено выраженное снижение ($p < 0,001$) как относительного, так и абсолютного числа NK- и NKT-клеток у пациентов с сепсисом в первые сутки по сравнению с контрольной группой. Анализ содержания NK-клеток в периферической крови пациентов с сепсисом в первые сутки заболевания выявил их двукратное снижение по сравнению с условно здоровыми пациентами (5,6% против 11,6%), а NKT-клеток – в 3,1 раза (1% против 3,4% соответственно).

В-лимфоциты (CD19+), являясь функционально значимой популяцией лимфоцитов в контексте гуморального иммунного ответа, демонстрируют повышенное содержание в периферической крови пациентов с сепсисом в дебюте заболевания. В частности, медиана процентного содержания В-лимфоцитов в первые сутки сепсиса превышает аналогичный показатель в контрольной группе здоровых детей в 1,7 раза (22,9% против 13,5%, $p < 0,001$).

Таблица 1

Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций, моноцитов и их субпопуляций в группах пациентов, Me (Q25–Q75)

Table 1

White blood cells, lymphocytes and their subpopulations counts, as well as monocytes and their subpopulations counts in patient groups, Me (Q25–Q75)

Тип клеток	Группа пациентов с сепсисом (1-е сутки)	Группа пациентов с бактериальными инфекциями	Контрольная группа (здоровые дети)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	15,2 (8,7–21,4)	11,8 (7,8–18,3)	6,9 (5,6–8,8)**
Лимфоциты, %	17 (12–28,2)	19,1 (15–32,5)	44,6 (35,4–52,7)**
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,1 (1,2–3,1)	2,3 (1,2–4,2)	3,2 (2,4–3,9)**
T-лимфоциты (CD3+), %	67 (55,6–75,5)	65,6 (58,6–75)	69,3 (62,9–76,9)
T-лимфоциты (CD3+), $\times 10^9/\text{л}$	1,3 (0,7–2,2)	1,5 (0,8–2,9)	2,1 (1,6–2,6)**
NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), %	5,6 (3,5–10,4)	6,4 (3,6–10,9)	11,6 (8–17,1)**
NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), $\times 10^9/\text{л}$	0,1 (0,06–0,2)	0,1 (0,06–0,3)	0,4 (0,2–0,5)**
NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+), %	1 (0,5–2)	1 (0,4–2,1)	3,4 (1,5–4,2)**
NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+), $\times 10^9/\text{л}$	0,02 (0,01–0,4)	0,02 (0,01–0,04)	0,08 (0,04–0,2)**
T-хелперы (CD3+CD4+), %	36,9 (26,8–46,3)	38,2 (34,4–47,2)	34,8 (29,1–40,9)
T-хелперы (CD3+CD4+), $\times 10^9/\text{л}$	0,7 (0,4–1,3)	0,9 (0,4–1,7)	1,2 (0,9–1,3)**
Цитотоксические T-лимфоциты (CD3+CD8+), %	21,1 (15,8–28,6)	19,3 (15,9–24,5)	22,9 (20,1–27,7)
Цитотоксические T-лимфоциты (CD3+CD8+), $\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2–0,7)	0,4 (0,3–0,9)	0,7 (0,5–0,9)**
B-лимфоциты (CD19+), %	22,9 (14,5–32,7)	23,7 (16,5–30,3)	13,5 (10,3–17,4)**
B-лимфоциты (CD19+), $\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2–0,8)	0,6 (0,2–1)	0,4 (0,2–0,7)
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	1 (0,4–1,6)	0,9 (0,5–1,5)	0,5 (0,4–0,5)**
Классические моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,7 (0,3–1,3)	0,8 (0,4–1,2)	0,4 (0,3–0,4)**
Классические моноциты, %	75,1 (68–81,4)	81,6 (76,9–86,3)*	82,8 (78,8–88,1)**
Промежуточные моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,09 (0,03–0,2)	0,06 (0,03–0,2)	0,03 (0,02–0,04)**
Промежуточные моноциты, %	10,9 (6,8–17,2)	7,3 (5–13,2)	6,1 (4,2–9,5)**
Неклассические моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,02 (0,006–0,04)	0,02 (0,005–0,04)	0,004 (0,003–0,02)**
Неклассические моноциты, %	2 (1–3,1)	2,2 (1–3,7)	1,1 (0,5–3,4)

Примечания: * статистически значимые различия в группах с сепсисом и бактериальными инфекциями, ** статистически значимые различия в группе с сепсисом и контрольной группе.

Сравнительный анализ групп с сепсисом и бактериальными инфекциями выявил тенденцию к более выраженным изменениям при сепсисе, однако статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Исследование субпопуляций моноцитов включало определение классических моноцитов (CD14++CD16–), промежуточных моноцитов (CD14++CD16+) и неклассических моноцитов (CD14+/-CD16++). Моноциты периферической крови человека подразделяют на субпопуляции на основании экспрессии поверхностных молекул

CD14 и CD16, а также молекул адгезии и рецепторов хемокинов, что определяет их основные функции (фагоцитоз и антигенпрезентация).

Исследование показало, что при сепсисе наблюдается повышение абсолютного числа моноцитов в крови ($1 (0,4-1,6) \times 10^9/\text{л}$ против $0,5 (0,4-0,5) \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе). Это увеличение касается всех субпопуляций: классических ($0,7 (0,3-1,3) \times 10^9/\text{л}$ против $0,4 (0,3-0,4) \times 10^9/\text{л}$), промежуточных ($0,09 (0,03-0,2) \times 10^9/\text{л}$ против $0,03 (0,02-0,04) \times 10^9/\text{л}$) и неклассических ($0,02 (0,006-0,04) \times 10^9/\text{л}$ против $0,004 (0,003-0,02) \times 10^9/\text{л}$), $p < 0,05$. При сравнении с группой пациентов с бактериальными инфекциями статистически значимых отличий в абсолютном количестве моноцитов и их субпопуляций не было выявлено. Относительное содержание классических моноцитов в первые сутки сепсиса снижено (75,1 (68–81,4) %) по сравнению с контрольной группой (82,8 (78,8–88,1) %, $p < 0,001$) и группой пациентов с бактериальной инфекцией (81,6 (76,9–86,3) %, $p < 0,01$). В то же время относительное содержание промежуточных моноцитов в первые сутки сепсиса увеличено в 1,8 раза ($p < 0,0007$) по сравнению с условно здоровыми пациентами (медианы показателей составили 10,9 (6,8–17,2) % и 6,1 (4,2–9,5) % соответственно). Существенной разницы между пациентами с бактериальной инфекцией и пациентами с сепсисом в относительном содержании промежуточных моноцитов не наблюдалось ($p > 0,05$). Анализ относительного количества неклассических моноцитов не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов.

По данным литературы, определенную значимость при сепсисе имеют моноциты, экспрессирующие HLA-DR на своей поверхности, а также интенсивность этой экспрессии [3, 7]. Наблюдение за изменениями в экспрессии HLA-DR в динамике позволяет прогнозировать течение сепсиса. Согласно научным данным, низкая экспрессия HLA-DR и уменьшение доли моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, являются предикторами сепсиса и коррелируют с более высокой летальностью [8].

Анализ уровня экспрессии HLA-DR на моноцитах в нашей работе показал, что как сепсис, так и бактериальные инфекции подавляют способность моноцитов представлять антигены, что свидетельствует о снижении их функциональной активности. В первые сутки сепсиса наблюдалось значительное снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах (в 4,7 раза) по сравнению с контрольной группой (61,2 (37,5–101,2) усл. ед. против 289,9 (177,6–455,1) усл. ед., $p < 0,001$). Бактериальные инфекции также вызывали снижение экспрессии HLA-DR, но в меньшей степени (135,1 (48,9–259,5) усл. ед., $p < 0,01$).

Еще одним важным маркером при сепсисе, по данным литературы, является экспрессия CD64-молекулы на нейтрофилах. CD64 напрямую отражает воспалительный ответ и коррелирует с фагоцитарной активностью. В норме экспрессия CD64 на неактивных нейтрофилах низкая (около 1000 молекул/клетку), но при активации может увеличиваться в 5–10 раз. Важно, что этот рост происходит быстро: уже через 4–6 часов после воздействия провоспалительных цитокинов экспрессия CD64 значительно повышается. Поэтому определение уровня нейтрофилов, экспрессирующих CD64, в первый день болезни многими исследователями отмечается как эффективный показатель для диагностики сепсиса [8, 16].

В ходе проведенного исследования установлено, что уровень нейтрофилов, экспрессирующих CD64, в контрольной группе был минимальным (0,7 (0,3–1,6) %). При сепсисе отмечалось значительное повышение доли CD64-позитивных нейтрофилов

в первые 24 часа (85,9 (70–94,6) %), $p < 0,001$. У пациентов с бактериальными инфекциями доля CD64-позитивных нейтрофилов составила 75,7 (44,7–95,6) %, что не имело статистически значимых различий с показателями пациентов с сепсисом в первые сутки ($p > 0,05$).

В результате анализа цитокинового профиля (табл. 2) установлено существенное усиление провоспалительного ответа в начальной фазе заболевания в группе пациентов с сепсисом. Наблюдался значительный рост уровней ИЛ-6 (в 9,6 раза) и ИЛ-8 (в 28 раз) относительно контрольных значений. Сравнительный анализ с группой пациентов с бактериальными инфекциями показал значимое повышение уровня ИЛ-6 (95,9 (31,4–507,5) пг/мл против 34,2 (13,2–143,2) пг/мл, $p < 0,05$) и ИЛ-10 (26,1 (8,7–76,7) пг/мл против 10,7 (5,5–20,8) пг/мл, $p < 0,01$) в группе пациентов с сепсисом. Хотя уровень ИЛ-4 также продемонстрировал значимые отличия в группах сравнения, но их медианные значения находились в пределах нормальных диапазонов, что исключает клиническую значимость.

Следует отметить, что хоть во многих исследованиях сепсис описывается как двухфазный процесс с чередованием про- и противовоспалительных фаз [1, 3], наша работа демонстрирует активное участие в процессе разного рода цитокинов уже на ранней стадии развития сепсиса.

Исходя из представленных данных, которые были получены в ходе исследования, был выполнен многофакторный анализ ряда иммунологических показателей и лабораторных маркеров воспаления, имеющих значение для диагностики сепсиса. Сравнение этих показателей между группами пациентов представлены в табл. 3.

С помощью ROC-анализа оценили значимость этих показателей в прогнозе развития сепсиса и выявили прогностически значимые показатели, такие как ПКТ, ИЛ-10 и относительная интенсивность экспресс HLA на моноцитах (см. рисунок).

В ходе дальнейшего анализа были установлены уровни разделения наиболее значимых маркеров для прогнозирования развития сепсиса: для ПКТ – свыше 9,5 нг/мл, для ИЛ-10 – более 17,1 пг/мл и относительной интенсивности экспрессии HLA на моноцитах – менее 150 усл. ед. Оценка прогностической значимости этих показателей в прогнозе сепсиса приведена в табл. 4.

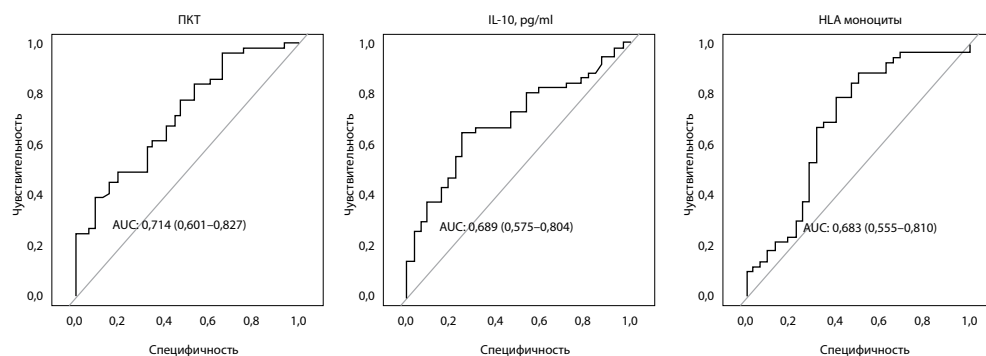
Таблица 2
Показатели цитокинов в сыворотке крови пациентов в группах пациентов, Me (Q25–Q75)
Table 2
Cytokine levels in the blood serum in patient of the study groups, Me (Q25–Q75)

Показатель	Группа пациентов с сепсисом	Группа пациентов с бактериальными инфекциями	p
ФНО-α	6,7 (3,6–15,6)	5,4 (2,8–8,8)	>0,05
ИЛ-1β	3,5 (1,6–8,3)	3,8 (1,1–11,7)	>0,05
ИЛ-2	0 (0–0,28)	0 (0–0,19)	>0,05
ИЛ-4	1,6 (1–3,6)	0,5 (0,1–1,5)	<0,001
ИЛ-6	95,9 (31,4–507,5)	34,2 (13,2–143,2)	<0,05
ИЛ-8	283,2 (130,8–549)	222 (131,3–429,7)	>0,05
ИЛ-10	26,1 (8,7–76,7)	10,7 (5,5–20,8)	<0,01

Таблица 3
Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей в группах пациентов, Me (Q25–Q75)
Table 3

Results of comparative analysis of laboratory findings in patients of the study groups, Me (Q25–Q75)

Показатель	Группа пациентов с сепсисом	Группа пациентов с бактериальными инфекциями	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10 (5,8–21)	20 (13–25)	0,024
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	5,7 (2,6–8,1)	5,8 (1,9–11)	0,900
Лактат, ммоль/л	2,3 (1,8–3,5)	1,5 (1,2–2,5)	0,001
СРБ, мг/л	144 (83–242)	201 (111–276)	0,109
ПКТ, нг/мл	18 (10–68)	9,1 (2,2–21)	0,001
Фибриноген А, г/л	6 (4,3–9)	11 (5,8–13)	0,025
ИЛ-6, пг/мл	96 (33–486)	34 (13–139)	0,010
ИЛ-10, пг/мл	26 (8,8–74)	11 (5,5–19)	0,005
Относительная интенсивность экспрессии HLA на моноцитах (усл. ед.)	61 (38–99)	148 (48–260)	0,005



Результаты ROC-анализа показателей в прогнозе развития сепсиса
Results of ROC analysis of indicators in the prognosis of sepsis onset

Таблица 4
Результаты оценки прогностической значимости показателей в прогнозе развития сепсиса
Table 4

Results of the assessment of the prognostic significance of indicators in predicting sepsis onset

Показатель	Уровень разделения	Se	Sp	AUC (95% ДИ)
ПКТ, нг/мл	9,5	53,1 (28,1–71,9)	77,6 (49,0–93,9)	0,71 (0,60–0,83)
ИЛ-10, пг/мл	17,1	75,0 (37,5–87,5)	64,7 (33,3–78,4)	0,69 (0,57–0,80)
Относительная интенсивность экспрессии HLA на моноцитах (усл. ед.)	150	50,0 (21,9–68,8)	88,2 (62,7–98,0)	0,68 (0,56–0,81)

Таблица 5
Результаты многофакторного анализа предикторов развития сепсиса
Table 5
Results of multivariate analysis of predictors of sepsis onset

Показатель	Уровень	beta	ОШ (95% ДИ)	p
ПКТ, нг/мл	>9,5	1,5	4,5 (1,4–16)	0,013
ИЛ-10, пг/мл	>31	1,6	4,7 (1,4–20)	0,021
Относительная интенсивность экспрессии HLA на моноцитах (усл. ед.)	<150	1,2	3,3 (1–11)	0,044

Принимая во внимание референсные значения ИЛ-10 в диапазоне 0–31 пг/мл, для проведения дальнейшего анализа был установлен уровень разделения, превышающий 31 пг/мл. Отобранные показатели были включены в многофакторный анализ, результаты которого представлены в табл. 5.

Многофакторный анализ выявил статистически значимую связь между уровнем ПКТ, ИЛ-10 и относительной экспрессией HLA на моноцитах и развитием сепсиса. Вероятность развития сепсиса возрастает с увеличением числа предикторов: при отсутствии предикторов она составляет 18,3% (3–44%), при наличии одного предиктора – 29,2% (11,3–52,6%), двух – 76,8% (62,4–88,6%), а при наличии всех трех – 85,6% (63,9–98%). На сегодняшний день роль иммунного ответа при сепсисе во многом определяет исход патологического процесса. Поэтому в своей работе мы попытались выявить предикторы, ассоциированные с развитием сепсиса, среди широко используемых маркеров воспаления и показателей иммунитета.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение иммунного ответа у детей с сепсисом показало, что в начальной фазе заболевания наблюдается дисбаланс клеток иммунной системы:

- установлено повышение уровня лейкоцитов до $15,2 (8,7–21,4) \times 10^9/\text{л}$, а также снижение доли и абсолютного количества лимфоцитов ($17 (12–28,2) \times 10^9/\text{л}$ и $2,1 (1,2–3,1) \%$ соответственно), абсолютного числа CD3+–клеток ($1,3 (0,7–2,2) \times 10^9/\text{л}$), Т-хелперов ($0,7 (0,4–1,3) \times 10^9/\text{л}$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($0,4 (0,2–0,7) \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с показателями, характерными для здоровых людей;
- у пациентов с сепсисом отмечалось снижение как доли, так и общего количества NK- и NKT-клеток ($5,6 (3,5–10,4) \times 10^9/\text{л}$ и $0,1 (0,06–0,2) \%$ соответственно и $1 (0,5–2) \times 10^9/\text{л}$ и $0,02 (0,01–0,4) \%$ соответственно), а также увеличение относительного содержания В-лимфоцитов, которое в 1,7 раза превышало таковое у здоровых детей;
- септический процесс сопровождается повышением абсолютного числа моноцитов в крови ($1 (0,4–1,6) \times 10^9/\text{л}$), в то время как в контрольной группе этот показатель составил $0,5 (0,4–0,5) \times 10^9/\text{л}$. Наблюдается снижение доли классических моноцитов ($75,1 (68–81,4) \%$ против $82,8 (78,8–88,1) \%$), увеличение доли промежуточных моноцитов ($10,9 (6,8–17,2) \%$ против $6,1 (4,2–9,5) \%$);
- установлено значительное повышение провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 – в 9,6 раза, а ИЛ-8 – в 28 раз по сравнению с нормой. В сравнении с пациентами с бактериальными инфекциями, статистически значимое увеличение наблюдалось для ИЛ-6 ($95,9 \text{ пг/мл}$ против $34,2 \text{ пг/мл}$, $p < 0,05$) и ИЛ-10 ($26,1 \text{ пг/мл}$ против $10,7 \text{ пг/мл}$, $p < 0,01$).

Анализ выраженности экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом показал, что в первые сутки заболевания относительная интенсивность экспрессии HLA-DR была значительно ниже, чем в контрольной группе, составляя всего 61,2 усл. ед. против 289,9 усл. ед. (снижение в 4,7 раза, $p < 0,001$). При бактериальных инфекциях также отмечалось снижение экспрессии HLA-DR (135,1 усл. ед.), однако это снижение было в два раза менее выраженным по сравнению с сепсисом. При оценке экспрессии молекулы CD64 на нейтрофилах выявлено значительное увеличение количества нейтрофилов, экспрессирующих CD64 (85,9%), в то время как в контрольной группе этот показатель был минимальным (0,7%).

На основе статистического анализа лабораторных данных пациентов с сепсисом и бактериальными инфекциями, а также с применением ROC-анализа, были идентифицированы значимые предикторы развития сепсиса. К ним относятся: ПКТ, уровень которого более 9,5 нг/мл, ИЛ-10 – более 31 пг/мл и относительная экспрессия HLA на моноцитах – менее 150 усл. ед. Многофакторный анализ продемонстрировал, что вероятность развития сепсиса возрастает с каждым дополнительным предиктором: от 18,3% при их отсутствии до 85,6% при наличии всех трех.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Angurana SK, Bansal A, Muralidharan J, et al. Cytokine levels in critically ill children with severe sepsis and their relation with the severity of illness and mortality. *J Intensive Care Med.* 2021;36(5):576–83. doi: 10.1177/0885066620912989
2. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2023;324(5):R613–24. doi: 10.1152/ajpregu.00003.2023
3. Brady J, Horie S, Laffey JG. Role of the adaptive immune response in sepsis. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(Suppl 1):20. doi: 10.1186/s40635-020-00309-z
4. Cajander S, Kox M, Scicluna BP, et al. Profiling the dysregulated immune response in sepsis: overcoming challenges to achieve the goal of precision medicine. *Lancet Respir Med.* 2024;12(4):305–22. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00330-2
5. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest.* 2016;126(1):23–31. doi: 10.1172/JCI82224
6. Gerard R, Dewitte A, Gross F, et al. (2025) Is "pre-sepsis" the new sepsis? A narrative review. *PLoS Pathogens.* 2025;21(7):e1013372. doi: 10.1371/journal.ppat.1013372
7. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862–74. doi: 10.1038/nri3552
8. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-pathophysiology and therapeutic concepts. *Front Med.* 2021;8:628302. doi: 10.3389/fmed.2021.628302
9. Joffre J, Hellman J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(15):1291–307. doi: 10.1089/ars.2021.0027
10. Lopes-Pires ME, Frade-Guanaes JO, Quinlan GJ. Clotting dysfunction in sepsis: a role for ROS and potential for therapeutic intervention. *Antioxidants.* 2022;11(1):88. doi: 10.3390/antiox11010088
11. Maneta E, Aivalioti E, Tual-Chalot S, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Front Immunol.* 2023;14:1144229. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144229
12. Mantzarlis K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5985209. doi: 10.1155/2017/5985209
13. Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med.* 2015;277(3):277–93. doi: 10.1111/joim.12331
14. Price AD, Becker ER, Barrios EL, et al. Surviving septic patients endotyped with a functional assay demonstrate active immune responses. *Front Immunol.* 2024;15:1418613. doi: 10.3389/fimmu.2024.1418613
15. Raymond SL, López MC, Baker HV, et al. Unique transcriptomic response to sepsis is observed among patients of different age groups. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184159. doi: 10.1371/journal.pone.0184159
16. Remy S, Kolev-Descamps K, Gossez M, et al. Occurrence of marked sepsis-induced immunosuppression in pediatric septic shock: a pilot study. *Ann Intensive Care.* 2018;8:36. doi: 10.1186/s13613-018-0382-x
17. Sahoo DK, Wong D, Patani A, et al. Exploring the role of antioxidants in sepsis-associated oxidative stress: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1348713. doi: 10.3389/fcimb.2024.1348713
18. Tom van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021;54(11):2450–64. doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.012
19. Zhao S, Chen F, Yin Q, et al. Reactive oxygen species interact with NLRP3 inflammasomes and are involved in the inflammation of sepsis: from mechanism to treatment of progression. *Front Physiol.* 2020;11:571810. doi: 10.3389/fphys.2020.571810



Саркисян Е.А.¹ ✉, Семеко О.Р.¹, Мущерова Д.М.¹, Зизюкина К.С.¹, Миронова В.А.¹, Морозов С.Л.², Саркисян М.А.³, Шумилов П.В.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Университетская клиническая больница имени В.В. Виноградова (филиал) Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Кандидоз у новорожденных: новые решения старой проблемы (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Саркисян Е.А., Морозов С.Л., Саркисян М.А., Шумилов П.В.; анализ и подготовка данных, написание текста – Семеко О.Р., Мущерова Д.М., Зизюкина К.С., Миронова В.А.; научное редактирование – Саркисян Е.А., Морозов С.Л., Саркисян М.А., Шумилов П.В.

Для цитирования: Саркисян Е.А., Семеко О.Р., Мущерова Д.М., Зизюкина К.С., Миронова В.А., Морозов С.Л., Саркисян М.А., Шумилов П.В. Кандидоз у новорожденных: новые решения старой проблемы (обзор литературы). *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):590–605. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.006>

Подана: 18.08.2025

Принята: 20.11.2025

Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Кандидоз новорожденных (МКБ-10: P37.5) – инфекционное заболевание, обусловленное грибами рода *Candida*, поражающее различные органы и системы. С учетом широкой распространенности кандидозной инфекции в последние годы отмечается увеличение частоты ее выявления у новорожденных детей. Локализованные формы встречаются примерно у 20% детей, тогда как генерализованные – в среднем у 3% новорожденных. В большинстве случаев заболевание носит характер вторичной инфекции и ассоциируется с недоношенностью, экстремально низкой массой тела при рождении, приемом матерью во время беременности или самим ребенком определенных медикаментозных средств, наличием иммунодефицитных состояний, проведением инвазивных процедур и рядом других обстоятельств. Особую значимость изучению кандидозной инфекции у новорожденных придает тот факт, что ее клинические проявления во многом неспецифичны и могут имитировать широкий спектр заболеваний. Это обуславливает необходимость тщательной дифференциальной диагностики с привлечением специалистов различных профилей. Редкая встречаемость инвазивного неонатального кандидоза, вариабельность клинического течения и факторов риска, а также высокий уровень летальности подчеркивают актуальность обобщения современных данных о возбудителе, особенностях патогенеза, диагностических подходах и терапевтических стратегиях при данной патологии у новорожденных детей.

Ключевые слова: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, кандидоз новорожденных, инвазивный кандидоз, новорожденный, внутриутробная инфекция, противогрибковая терапия

Sarkisyan H.¹ ✉, Semeko O.¹, Muscherova D.¹, Zizyukina K.¹, Mironova V.¹, Morozov S.², Sarkisyan M.³, Shumilov P.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

³ University Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov (branch) of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Candidiasis in Newborns: New Solutions to a Longstanding Challenge (a Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept – Sarkisyan H., Morozov S., Sarkisyan M., Shumilov P.; data analysis and preparation, text writing – Semeko O., Muscherova D., Zizyukina K., Mironova V.; scientific editing – Sarkisyan H., Morozov S., Sarkisyan M., Shumilov P.

For citation: Sarkisyan H., Semeko O., Muscherova D., Zizyukina K., Mironova V., Morozov S., Sarkisyan M., Shumilov P. Candidiasis in Newborns: New Solutions to a Longstanding Challenge (a Literature Review). *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):590–605. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.006>

Submitted: 18.08.2025

Accepted: 20.11.2025

Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

Candidiasis in newborns (ICD-10: P37.5) is an infectious disease caused by fungi of the genus *Candida*, affecting various organs and systems. Given the widespread prevalence of candidiasis, an increase in its incidence in newborns has been observed in recent years. Localized forms occur in approximately 20% of children, while generalized forms occur in an average of 3% of newborns. In most cases, the disease is secondary in nature and is associated with prematurity, extremely low birth weight, the mother's or child's use of certain medications during pregnancy, immunodeficiency, invasive procedures, and a number of other circumstances. The study of candidal infection in newborns is particularly important due to the fact that its clinical manifestations are largely non-specific and can mimic a wide range of diseases. This necessitates a thorough differential diagnosis involving specialists from various fields. The rare occurrence of invasive neonatal candidiasis, the variability of its clinical course and risk factors, as well as its high mortality rate, underscore the relevance of summarizing current data on the pathogen, the characteristics of its pathogenesis, diagnostic approaches and therapeutic strategies for this pathology in newborns.

Keywords: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, neonatal candidiasis, invasive candidiasis, newborn, intrauterine infection, antifungal therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Кандидоз новорожденных (МКБ-10: P37.5) представляет огромную проблему для современной медицины, в частности перинатологии, что определяет необходимость его углубленного изучения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. кандидоз стал третьей по численности причиной смертности среди как доношенных, так и недоношенных новорожденных [2]. Из всех случаев, обусловивших госпитализацию младенцев в отделение реанимации и интенсивной терапии, на долю кандидозных инфекций приходится приблизительно 20%, однако данный показатель может различаться [3]. Так, по данным Lona-Reyes JC. et al., в Мексике частота инфицирования штаммами *Candida* среди новорожденных составляет 2,27 случая на 1000 живорожденных [4]. Ученые из Саудовской Аравии провели ретроспективное когортное исследование 80 новорожденных за период с 2010 по 2020 г., и при этом грибы рода *Candida* были обнаружены примерно у 30% младенцев [5]. Оманские исследователи в своей работе сообщают о том, что с 2006 по 2020 г. частота кандидозной инфекции в отделении интенсивной терапии новорожденных в Королевской больнице Омана составила 1,3 случая на 1000 госпитализаций [6]. Половые и национальные особенности неонатального кандидоза отечественными и зарубежными авторами не отмечаются, что свидетельствует о зависимости показателей заболеваемости и смертности не столько от национальной принадлежности новорожденного ребенка, сколько от уровня развитости и дохода той или иной страны. Согласно результатам исследования NeoOBS (Neonatal Sepsis Observational Study – обсервационное исследование неонатального сепсиса), в более развитых странах, имеющих высокий доход (Италия, Греция), показатели смертности от кандидозной инфекции среди новорожденных варьируются от 12 до 37%, а в странах с низким и средним уровнем дохода (Индия, Бангладеш, Кения) данное значение может достигать 75% [2].

Высокая частота заболеваемости различными формами кандидоза среди новорожденных детей, а также весомые показатели смертности, доходящие в некоторых странах до 75%, диктуют возвращение к проблеме кандидоза у новорожденных для поиска новых подходов к диагностике и лечению данного заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор, анализ и обобщение современной научной литературы, описывающей актуальные данные об особенностях течения, диагностики, лечения и последствиях неонатального кандидоза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе создания статьи был произведен обзор отечественных и зарубежных литературных источников, а также российских клинических рекомендаций и иностранных гайдлайнов, опубликованных в период с 2020 по 2025 г. и отражающих наиболее современные данные о кандидозе у новорожденных. Поиск осуществлялся с использованием баз данных и поисковых систем PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar, ResearchGate по следующим ключевым словам: «инвазивный кандидоз», «кандидоз новорожденных», «диагностика кандидоза», «лечение кандидоза новорожденных». Всего было выявлено 97 источников, из них в работе использованы 50, более полно отражающих особенности кандидоза у новорожденных детей.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Историческая справка

Первые описания кандидоза, а именно кандидоза ротовой полости, появились еще в 377 г. до нашей эры [7]. Гиппократ (древнегр. Ἱπποκράτης), наблюдая за поражениями слизистой ротовой полости, называл их «афтами» или молочницей. Позднее, во II в. нашей эры, появились труды Галена (лат. Galen). Описывая кандидоз ротовой полости у больных детей, поражения слизистых он обозначал «белыми афтозными язвами» [8]. Этиология данных явлений долгое время была не установлена. В XVIII в. нашей эры Nils Rosen von Rosenstein и Michael Underwood выдвинули предположение об инфекционной природе заболевания, и только в 1846 г. M. Berg окончательно заключил, что возбудителем молочницы является грибок [8]. В 1835 г. Vernon впервые задокументировал случай кандидоза пищевода у новорожденного, что уже тогда породило гипотезу о возможной передаче инфекции от матери ребенку во время прохождения через родовые пути [7]. В тот же период стали формироваться предположения о том, что грибок способен вызывать не только локальные поражения, но и системный процесс. Впоследствии, в 1862 г., Friedrich Albert von Zenker описал первый случай инвазивного кандидоза [8]. Долгие годы шли споры и о номенклатуре возбудителя. Родовое, ныне существующее, название *Candida* ввела Christine Marie Berkhout в 1923 г. [9].

Эпидемиология

Грибы рода *Candida* – группа эукариотических, комменсальных, условно-патогенных микроорганизмов, существующих в виде дрожжевых клеток или бластоконоидий и характеризующихся широким спектром факторов патогенности и персистенции [10]. Проникая в организм хозяина, грибковые микроорганизмы способны колонизировать кожные покровы, слизистые оболочки, желудочно-кишечный тракт, а также органы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, центральную нервную систему, мочевыделительный тракт, суставы, органы зрения и репродуктивную систему [11].

Самым распространенным возбудителем кандидозов у новорожденных детей является *Candida albicans*. По данным некоторых европейских исследований, 48,2% случаев кандидоза у новорожденных ассоциированы с инвазией именно этого возбудителя [12]. Уступают ей по встречаемости *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida crusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida dubliniensis*, *Candida auris* [13, 14]. Основными путями передачи инфекции являются вертикальный, осуществляемый при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери, а также контактный, обусловленный проведением инвазивных процедур или контактом с инфицированным медицинским персоналом [14].

Факторы риска возникновения кандидоза у новорожденных

Со стороны матери факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза у новорожденного ребенка, являются: вульвовагинит; повышенные концентрации эстрогенов и прогестерона; лихорадка накануне родов или во время родовой деятельности, обусловленная течением инфекционного процесса; обезвоживание [11]. Кроме этого, контакт с контагиозными больными за несколько дней до родов, повышение у роженицы уровня лейкоцитов (более 15 тыс./мкл крови) и С-реактивного белка (более 6 мг/л), длительный безводный промежуток (более 18 ч), мутность

околоплодных вод также повышают риск развития врожденного кандидоза у ребенка [11, 15]. При подтверждении кандидозного вульвовагинита у матери факторами риска инфицирования ребенка становятся родоразрешение естественным путем и грудное вскармливание, так как осуществляется контакт новорожденного с колонизированным родовым трактом и кожей матери [14, 15]. Кроме этого, существуют данные о том, что врожденный кандидоз может быть ассоциирован с применением оральных контрацептивов, наличием инородных тел в матке или швов на шейке матки [16–18]. Механизмы развития врожденного кандидоза при указанных состояниях остаются до конца невыясненными, однако предполагается, что наличие швов или инородных тел способствует формированию хронического воспалительного процесса в окружающих тканях и служит субстратом для колонизации грибковыми агентами, что, в свою очередь, повышает риск инфицирования плода [19].

Малый гестационный возраст (особенно менее 32 недель), а также очень низкая или экстремально низкая масса тела при рождении являются основными предикторами развития кандидозов у новорожденных, что связано с функциональной незрелостью всех механизмов, участвующих в противогрибковой защите [16, 20, 21]. Кроме этого, высокий риск заражения грибковыми инфекциями среди новорожденных ассоциирован и с частыми инвазивными процедурами: постановкой центральных венозных, мочевых или перитонеальных катетеров, использованием препаратов искусственной вентиляции легких, установкой эндотрахеальных трубок или парентеральным питанием [16, 17]. Наиболее часто грибковые инфекции возникают при введении внутрисосудистых катетеров, так как вокруг них способны образовываться тромботические массы, являющиеся благоприятной средой для адгезии *Candida spp.* [10, 14, 16, 21]. Возрастает вероятность заражения среди новорожденных, требующих проведения нейрохирургических операций, в особенности установки вентрикуло-перитонеального шунта, являющегося сообщаемой со внешней средой системой [14]. Среди недоношенных новорожденных важным фактором кандидозной инфекции может выступать некротизирующий энтероколит, нередко сопровождающийся перфорацией кишки. Повреждение кишечной стенки, обусловленное течением некротизирующего энтероколита, приводит к снижению ее барьерной функции и способствует инвазии кандид из просвета кишечника в кровь [16].

Заражение грибковыми агентами также может быть обусловлено и первичными иммунодефицитами. Согласно данным Aratani et al., 1999, и Merkhofer and Klein, 2020, снижение активности миелопероксидазы в нейтрофилах приводит к замедленному уничтожению патогена и делает человека восприимчивым к инвазивной кандидозной инфекции [22]. Антенатальное применение глюкокортикостероидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных, в свою очередь, также предрасполагает к развитию грибковых заболеваний, так как за счет иммуносупрессивного действия влечет за собой подавление и без того несовершенных иммунных механизмов младенца [14, 16, 23, 24].

Основные патогенетические звенья

Наиболее детально изучен патогенез кандидоза, вызываемого *Candida albicans*, способной существовать в 2 морфологических формах – дрожжевой и нитевидной. Переход между ними обеспечивает преодоление слизистых барьеров и развитие инвазивных форм заболевания [25]. К ключевым факторам вирулентности штаммов

Candida относятся образование биопленок и активация множества транскрипционных факторов, регулирующих морфогенез, в частности CPH-1 (Cyclic AMP-dependent Pathway Homeobox protein 1 – гомеобоксный белок, зависимый от цАМФ-пути 1) и EFG-1 (Enhanced Filamentous Growth protein 1 – белок, усиливающий нитевидный рост 1). Существенную роль играют также белки теплового шока, геномная пластичность, способность к уклонению от иммунного надзора, адаптация к изменениям pH и температуры, продукция гидролитических ферментов (липаз, протеаз, фосфолипаз), каталазы и супероксиддисмутазы, а также синергизм с местной микробиотой [1, 23, 25, 26].

У новорожденных восприимчивость к кандидозу обусловлена незрелостью иммунной системы: сниженным числом и функциональной активностью нейтрофилов, дефицитом компонентов комплемента (особенно C3 и C5a), недостаточной продукцией IL-17 и IL-22, что ограничивает формирование Th17-лимфоцитов, отвечающих за защиту слизистых. Дополнительным фактором риска служит и несовершенная барьерная функция кожи [27, 28].

После попадания на слизистые или кожу *Candida* проходит этапы адгезии: сначала обратимой, основанной на неспецифических взаимодействиях, затем необратимой – с участием специфических адгезинов [27, 29]. Следующим этапом становится формирование биопленки – клеточного конгломерата, окруженного внеклеточным матриксом, состоящим из белков (55%), углеводов (25%), липидов (15%) и нуклеиновых кислот (5%) [30]. В процессе ее созревания усиливается продукция протеаз, эластаз, фосфолипаз, что повреждает ткани хозяина и облегчает инвазию [29].

Биопленки *Candida* представляют серьезную фармакологическую проблему, так как их плотная структура препятствует проникновению противогрибковых препаратов, обеспечивая высокую резистентность [14]. По мере утолщения биопленки из нее высвобождаются бластоспоры (молодые грибковые клетки), которые колонизируют новые участки и могут проникать в сосудистое русло, что способствует диссеминации инфекции [29].

Классификация неонатальных кандидозов

Российские и зарубежные авторы по-разному подходят к вопросу классификации кандидозов у новорожденных, что представлено в табл. 1.

Стоит отметить, что 2 американские организации (Американская ассоциация педиатров и Американское общество инфекционных заболеваний) даже в пределах одной страны по-разному подходят к классификации неонатальных кандидозов, что обусловлено широкой вариабельностью клинического течения данного заболевания.

Клинические проявления неинвазивного неонатального кандидоза

Для неинвазивного кандидоза характерно поражение кожных покровов и слизистых оболочек, без затрагивания внутренних органов.

Поражение кожи – самое распространенное проявление неинвазивного кандидоза у новорожденных. При заражении *Candida albicans* чаще всего отмечается диффузная генерализованная эритематозная пятнисто-папулезная сыпь и мелкие пустулы, преимущественно локализующиеся на спине, разгибательных поверхностях конечностей, кожных складках, ладонях и ступнях. При этом перианальная область,

Таблица 1

Различия в подходах к классификации кандидозов у новорожденных между российскими и американскими авторами [1, 14, 16]

Table 1

Differences in approaches to the classification of candidiasis in newborns between Russian and American authors [1, 14, 16]

Источник классификации	Принципы классификации
Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины от 2022 г. «Кандидоз новорожденных»	1) По характеру поражения: <ul style="list-style-type: none"> – поверхностный (неинвазивный) – системный (инвазивный) 2) По времени возникновения: <ul style="list-style-type: none"> – врожденный – нозокомиальный
Американская ассоциация педиатров (The American Academy of Pediatrics – AAP)	1) Врожденный 2) Местный 3) Системный: <ul style="list-style-type: none"> – кандидемия (обнаружение возбудителя в крови, повреждения гистологической структуры тканей отсутствуют) – диссеминированный кандидоз (обнаружение возбудителя в крови и повреждение гистологической структуры тканей)
Американское общество инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America – IDSA)	1) Слизисто-кожный 2) Инвазивный 3) Диссеминированный 4) Кандидемия

ягодицы и слизистая ротовой полости практически не поражаются [31]. В случае генерализации процесса может развиваться иктеричность кожных покровов, связанная с патогенным действием кандид на печень [23].

Примерно у 3% новорожденных неинвазивная форма кандидозной инфекции проявляется в виде кандидоза ротоглотки, или молочницы. Для данного состояния характерно появление на слизистой оболочке ротовой полости – преимущественно на щеках, языке и небе – беловатых налетов неправильной формы. Окружающие их ткани нередко имеют умеренную гиперемию [11, 20, 25]. В целом внешний вид ребенка может оставаться удовлетворительным, однако зачастую отмечается снижение интереса к кормлению, что нередко служит одним из первых клинических признаков заболевания [25].

У некоторых младенцев, инфицированных *Candida albicans*, примерно в 20% случаев может наблюдаться пеленочный дерматит, который характеризуется сыпью с шелушением или везикуло-пустулезными высыпаниями с интенсивным воспалением и зудом [14, 16, 32].

Клинические проявления инвазивного неонатального кандидоза

Инвазивный кандидоз у новорожденных сопровождается поражением различных органов и систем: нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, костно-мышечной, пищеварительной, кроветворной. В табл. 2 представлены клинические и лабораторно-инструментальные признаки поражения той или иной системы при инвазивном кандидозе у новорожденных.

Таблица 2
Клинические и лабораторно-инструментальные признаки неонатального кандидоза [12, 14, 20, 23, 33, 34, 35]

Table 2

Clinical and laboratory instrumental signs of neonatal candidiasis [12, 14, 20, 23, 33, 34, 35]

Орган / система органов	Частота поражения	Клинические проявления	Лабораторные изменения	Изменения при инструментальных методах исследования	Наиболее частые возбудители
Центральная нервная система	25%	Чаще симптомы менингита, реже лихорадка	Положительный результат посева ликвора на грибы рода <i>Candida</i>	Признаки повреждения паренхимы головного мозга на магнитно-резонансной томографии	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i>
Дыхательная система	15–25%	Атипичная пневмония с признаками дыхательной недостаточности	Гипоксемия, обнаружение псевдогрибов <i>Candida</i> в аспирате из дыхательных путей	Воспалительные инфильтраты в легких при рентгенографии органов грудной клетки	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i>
Мочевыделительная система	10–35%	Острое почечное повреждение, почечная артериальная гипертензия, иногда бессимптомная кандидурия	Положительный результат посева мочи на грибы рода <i>Candida</i>	Гиперэхогенные образования при ультразвуковом исследовании почек (например, абсцессы паренхимы)	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i>
Печень и селезенка	10–20%	Гепатоспленомегалия	Увеличение уровня АСТ, АЛТ и билирубина в крови, отрицательная проба Кумбса	Очаги гипозхогенности при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida crusei</i>
Костно-мышечная система	8–15%	Остеомиелит, артрит	Обнаружение грибов в пунктате синовиальной жидкости	Признаки деструкции костной ткани на МРТ	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i>
Орган зрения	10–12%	Эндофтальмит, хореоретинит, катаракта	Характерных изменений нет	При осмотре глазного дна могут визуализироваться желто-белые возвышения с нечеткими границами, кровоизлияния	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i>
Сердечно-сосудистая система	5%	Эндокардит с признаками сердечной недостаточности	Положительный результат посева крови на грибы рода <i>Candida</i>	Микроабсцессы миокарда, тромбы и вегетации на клапанах при проведении ЭХО-кардиографии	<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida albicans</i>
Брюшина	3–5%	Перитонит	Характерных изменений нет	«Безгазовая» картина на рентгенограмме органов брюшной полости	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i>
Система крови	1–2%	Кандидализин-ассоциированный внутрисосудистый гемолиз	Снижение показателей гемоглобина, гаптоглобина, тромбоцитов	Увеличение размеров печени и селезенки при проведении ультразвукового исследования	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i>

Менингит, вызванный *Candida*, встречается относительно редко и характеризуется неспецифической симптоматикой. При этом возбудитель чаще всего персистирует в твердой мозговой оболочке и субарахноидальном пространстве [35]. Что касается сердечно-сосудистой системы, то тромбы и вегетации чаще всего возникают на створках трикуспидального клапана [36]. При этом образующиеся тромбы могут отделяться от сосудистой стенки, двигаться с током крови и вызывать тромбоэмболии различных сосудов. В частности, это может повлечь за собой тромбоэмболию сосудов глаза и в последующем ишемию, что чревато развитием эндофтальмита. Следовательно, эндофтальмит может не только развиваться при прямом поражающем действии кандид, но и являться осложнением кандидозного эндокардита [37]. Также стоит отметить, что из-за анатомической близости пищевода к дыхательным путям он нередко может вовлекаться в процесс при атипичной пневмонии [38].

Гестационные особенности кандидоза у новорожденных

Гестационный возраст новорожденного является определяющим фактором в клинической картине и исходах кандидозной инфекции [1]. У недоношенных детей, особенно с экстремально низкой и очень низкой массой тела, заболевание протекает значительно тяжелее, с развитием генерализованных форм и вовлечением жизненно важных органов: кандидемии, менингита, поражения почек, распространения инфекции на желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути [3, 11]. Данные формы сопряжены с крайне высоким риском летального исхода [14].

В то же время у доношенных новорожденных чаще наблюдаются локальные формы кандидоза, не представляющие непосредственной угрозы для жизни [1, 14]. Наиболее распространенными проявлениями становятся молочница и пеленочный дерматит, которые в большинстве случаев хорошо поддаются стандартной противогрибковой терапии и лишь в исключительных ситуациях сопровождаются тяжелыми осложнениями [14, 25].

Риск развития инфекции у недоношенных новорожденных во многом определяется особенностями их медицинского ведения и хрупкостью физиологических систем [3, 11, 14]. Продолжительная искусственная вентиляция легких, постановка центральных венозных катетеров, необходимость парентерального питания, антибиотикотерапия широкого спектра и развитие некротизирующего энтероколита способствуют развитию инвазивного кандидоза [11, 32]. У доношенных детей ведущим фактором риска становится кандидоз у матери, а также механическое повреждение слизистых оболочек в процессе родов, что ограничивает глубину и распространенность поражения [1, 15, 39].

Диагностика неонатальных кандидозов

Так как одним из путей заражения кандидозом является вертикальный, целесообразно обследовать беременных женщин и женщин, планирующих беременность, на наличие вульвовагинита [15, 39]. Клинически данный диагноз можно предположить на основании наличия белесоватых выделений из влагалища, зуда, гиперемии, отека и трещин вульвы [39]. Однако для уточнения и подтверждения диагноза необходимо проведение лабораторных методов исследования [39].

Постнатальная диагностика кандидоза у новорожденных разнообразна и включает в себя как лабораторные, так и инструментальные методы исследования.

Таблица 3
Основные методы постнатальной диагностики кандидоза у новорожденных [3, 14, 16, 33, 39, 40]
Table 3
Main methods of postnatal diagnosis of candidiasis in newborns [3, 14, 16, 33, 39, 40]

Метод исследования	Описание и результат
Макро- и микроскопическое исследование пуповины и плаценты	При осмотре могут выявляться красные или желто-белые узелки, микроскопически представляющие собой абсцессы с псевдогифами
Общий анализ крови	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение скорости оседания эритроцитов, возможны тромбоцитопения и гранулоцитопения
Биохимический анализ крови	Повышение С-реактивного белка, фибриногена и прокальцитонина; возможны гипергликемия, повышение креатинина и мочевины, а также билирубина и печеночных трансаминаз
Микроскопия мазков	Обнаружение возбудителя при исследовании слизи, ликвора, мочи и соскобов кожи
Культуральное исследование крови	Осуществляется посев гемокультуры на питательные среды (Sabouraud, Nickerson). В течение 5 дней происходит рост колоний, впоследствии подвергающихся микроскопической и/или биохимической идентификации
Серологические методы (выявление специфических антигенов или антител)	Применяют реакцию иммунофлюоресценции, реакцию связывания комплемента, иммуноферментный анализ, реакцию прямой гемагглютинации
Полимеразная цепная реакция	Выявление дезоксирибонуклеиновой кислоты возбудителей рода <i>Candida</i> в биоматериале
Секвенирование по Сэнгеру	Позволяет установить точную последовательность дезоксирибонуклеиновой кислоты возбудителя и является более точным методом
Полногеномное секвенирование	Позволяет не только полностью идентифицировать возбудителя, но и оценить его лекарственную устойчивость
Инструментальная диагностика	Диагностика осложнений

В табл. 3 отражены возможности и диагностическая значимость ключевых методов исследования, помогающих заподозрить кандидоз у новорожденного ребенка.

Важно отметить, что микроскопия мазков или культуральное исследование крови не являются достаточно достоверными. Точность микроскопического исследования составляет до 80%, так как на достоверность результата влияют множество факторов [40]. Что касается полногеномного секвенирования, то, несмотря на прогрессивность и перспективность данного метода исследования, в обыденную клиническую практику он вряд ли внедрится в связи с технической сложностью исполнения и дороговизной.

Дифференциальная диагностика кандидозов новорожденных

Инвазивный кандидоз у новорожденных сходен по своим клиническим проявлениям с другими грибковыми поражениями, стафилококковым сепсисом, неонатальным простым герпесом, а также с неинфекционными заболеваниями кожи (например, врожденным псориазом) [29, 40]. В табл. 4 приведена дифференциальная диагностика кандидоза новорожденных.

Проведение дифференциально-диагностического поиска, а также своевременная идентификация возбудителя позволяют не только поставить верный диагноз, но и назначить своевременную и корректную терапию, что способствует предупреждению прогрессирования полиорганного поражения.

Таблица 4
Дифференциальная диагностика неонатального кандидоза [22, 23, 33, 34, 41]
Table 4
Differential diagnosis of neonatal candidiasis [22, 23, 33, 34, 41]

Заболевание/Проявления	Кандидоз	Аспергиллез	Ранний и поздний неонатальный сепсис, ассоциированный со <i>Staphylococcus aureus</i>	Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса	Псориаз
Срок манифестации	Первые часы/сутки жизни	Примерно 10-й день жизни	Обычно в течение первых 72 часов	3–5-й день жизни	Сразу после рождения
Кожные проявления	Диффузная генерализованная эритематозная пятнисто-папулезная сыпь, мелкие пустулы	Эритематозные пятна, постепенно превращающиеся в пустулы	Пустулезные элементы	Везикулы на коже и слизистых оболочках	Ярко-красные слабелушасящие пятна с четкими границами
Локализация поражений кожи	Спина, разгибательные поверхности конечностей, кожные складки, ладони и ступни	Спина, места травм	Характерной локализации нет	Чаще слизистые оболочки половых органов, рта и глаз	Ягодицы, промежность, внутренняя поверхность бедер, паховые и подмышечные складки, пупочное кольцо
Поражение ЦНС ¹	Менингит, менингоэнцефалит, абсцессы, вентикулит	Менингит, энцефалит, абсцессы и кровоизлияния	Симптоматика выражена – судороги, гипотонус, расстройства терморегуляции, возможны абсцессы мозга и лейкомаляции	Симптоматика выражена – клонические судороги, гипертензионно-гидроцефальный синдром	Крайне редко, возможны общая вялость и раздражительность
Поражение глаз	Эндофтальмит, хориоретинит	Бывает редко	Эндофтальмит, хориоретинит	Кератоконъюнктивит	Редко встречается конъюнктивит
Поражение печени и желтуха	Может быть в ряде случаев	Бывает редко	Встречается часто	Развивается очень часто, может привести к молниеносному гепатиту	Очень редко
Гепатоспленомегалия	Иногда бывает	Бывает редко	Иногда бывает	Иногда бывает	Не характерно
Эндокардит	Бывает примерно в 5% случаев	Бывает редко	Бывает примерно в 3% случаев	Бывает редко	Не характерно
Поражение костно-мышечной системы	Возможны остеомиелит бедренной, плечевой костей, позвонков	Не характерно	Остеомиелит бедренной и/или большеберцовой костей	Не характерно	В более старшем возрасте возможен псориазический артрит

Окончание таблицы 4

Признаки поражения ЖКТ ²	Специфических признаков поражения нет	Специфических признаков поражения нет	Частый жидкий стул с примесями крови и слизи	В основном в виде эзофагита	Не характерно
Анемия	Характерно	Не характерно	Не характерно	Иногда	Иногда
Тромбоцитопения	Характерно	Иногда	Вплоть до ДВС-синдрома ³	Иногда	Только при тяжелом течении
Лейкоцитоз	Характерно (20–25×10 ⁹ /л)	Характерно (15–20×10 ⁹ /л)	Характерно (30–40×10 ⁹ /л и более)	Иногда	Не характерно
Основные методы диагностики	Микроскопия биоптатов, ПЦР ⁴	Микроскопия биоптатов, ПЦР	ПЦР	ПЦР, ИФА ⁵	Клинический осмотр, гистологическое исследование биоптатов кожи
Особенности инструментальной диагностики	Белый налет и эрозии при дерматоскопии, абсцессы в органах на УЗИ ⁶ и КТ ⁷	Часто в легких на КТ обнаруживаются инфильтраты	Часто при рентгенографии/УЗИ обнаруживаются признаки остеомиелита или пневмонии	Часто признаки энцефалита на МРТ ⁸ /КТ	Феномен «кровоной росы» при дерматоскопии

Примечание: ¹ ЦНС – центральная нервная система; ² ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ³ ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ⁴ ПЦР – полимеразная цепная реакция; ⁵ ИФА – иммуноферментный анализ; ⁶ УЗИ – ультразвуковое исследование; ⁷ КТ – компьютерная томография; ⁸ МРТ – магнитно-резонансная томография.

Лечение кандидозов новорожденных

Для лечения кандидозов у новорожденных, как правило, используются препараты из 3 групп: полиены, азолы, эхинокандины [1, 3]. Изучение различных клинических рекомендаций зарубежных коллег показывает, что подходы к лечению и профилактике кандидозов у новорожденных в зарубежных странах мало отличаются от таковых в России [14, 23].

Полиены обладают фунгицидным типом действия. Связываясь с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов, они способствуют образованию мембранных пор, через которые выходят ионы, что приводит к гибели клетки [42]. Препаратами выбора для новорожденных являются амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и липосомальный амфотерицин В [1, 3, 42]. К данным лекарственным средствам, по некоторым источникам, у грибов рода *Candida* практически не формируется устойчивость, но эти препараты способны вызывать реакции в месте введения и оказывать нефротоксическое действие [3, 13, 43].

Противогрибковое действие азолов заключается в ингибировании цитохром Р450-зависимой 14α-деметилазы, что влечет за собой нарушение синтеза эргостерола и цитоплазматической мембраны грибов [13]. К препаратам данной группы, применяемым у новорожденных, относятся флуконазол и вориконазол. Преимущества флуконазола состоят в том, что он практически не вызывает серьезных побочных эффектов (за исключением некоторых случаев гепатотоксичности), а также хорошо проникает в ликвор, что делает его эффективным в терапии кандидозного поражения ЦНС [14, 34]. Кроме этого, флуконазол используется как средство профилактики кандидоза у новорожденных из групп риска [3, 42]. Вориконазол применяется при

тяжелых, прогрессирующих формах кандидоза и в случае устойчивости *Candida spp.* к другим препаратам, однако в России применение данного препарата должно быть одобрено членами клинико-экспертной комиссии на основании особенностей течения заболевания [1, 44].

Препараты из группы эхинокандинов (микафунгин, каспофунгин и анидулафунгин) обладают фунгицидным типом действия, блокируя синтез бета-D-глюкана, который входит в состав клеточной стенки грибов [45]. Данные лекарственные средства не вызывают серьезных побочных эффектов и обычно применяются как препараты второй линии терапии при неэффективности препаратов других групп [1, 13, 14, 31]. В табл. 5 представлена обобщенная схема терапии кандидозной инфекции в разных странах.

Длительность противогрибковой терапии составляет не менее 2 недель с момента первого отрицательного результата культурального исследования биологических образцов при условии отсутствия метастатических очагов [14, 17]. При кандидозе центральной нервной системы лечение составляет 4 недели после исчезновения клинических симптомов, а при кандидозе, осложненном эндокардитом или остеомиелитом, длительность терапии может быть более полугода [1].

Таблица 5

Подходы к терапии инвазивных кандидозов у новорожденных в разных странах [1, 14, 16, 46]

Table 5

Approaches to the treatment of invasive candidiasis in newborns in different countries [1, 14, 16, 46]

Страна / группы стран	Этиотропная терапия (названия препаратов, способ введения, режим дозирования)	Профилактическая терапия (названия препаратов, способ введения, режим дозирования)
Россия	<ol style="list-style-type: none"> 1) микафунгин: 4–10 мг/кг/сут, при кандидозном поражении ЦНС¹ до 10 мг/кг/сут 2) амфотерицин В: 1 мг/кг/сут 3) липидный комплекс амфотерицина В: 3 мг/кг/сут 4) липосомальный амфотерицин В: 1 мг/кг/сут, увеличение до 3–5 мг/кг/сут 5) вориконозол: 18 мг/кг/сут в первый день, затем 16 мг/кг/сут, вводить в 2 приема 	Флуконазол всем новорожденным из групп риска – 3–6 мг/кг/сут 2 раза в неделю, но не более 6 недель; пероральное или внутривенное введение
Соединенные Штаты Америки	<ol style="list-style-type: none"> 1) дезоксихолат амфотерицина В: 1 мг/кг/сут 2) флуконазол: 12 мг/кг/сут ежедневно, перорально или внутривенно 3) липидный комплекс амфотерицина В: 3–5 мг/кг/сут; является альтернативным вариантом, с осторожностью применять при инфекциях мочевыводящих путей 4) эхинокандины применяются только при неэффективности препаратов других групп 	<ol style="list-style-type: none"> 1) флуконазол новорожденным с ОНМТ², если в ОРИТН³ частота кандидозов выше 10% – 3 или 6 мг/кг/сут 2 раза в неделю 2) нистатин – 100000 единиц 3 р./день в течение 6 недель для новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г в случае недоступности флуконазола или резистентности к нему
Некоторые европейские страны (Германия, Италия, Австрия)	<ol style="list-style-type: none"> 1) дезоксихолат амфотерицина В: 1–1,5 мг/кг/сут 2) липосомальный амфотерицин В: 3–5 мг/кг/сут 3) флуконазол: 12 мг/кг/сут, возможна нагрузочная доза до 25 мг/кг/сут 4) микафунгин: 4–10 мг/кг/сут внутривенно 5) каспофунгин: 25 мг/м² 	Флуконазол новорожденным с массой тела менее 1000 г – 12 мг/кг/сут 1 раз в неделю; внутривенное или пероральное введение

Применение: ¹ ЦНС – центральная нервная система; ² ОНМТ – очень низкая масса тела; ³ ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных.

При лечении молочницы или пеленочного дерматита без признаков генерализации процесса можно ограничиться использованием препаратов для местного применения. Эффективными и безопасными для новорожденных являются нистатиновые мази, а также мази и кремы с миконазолом, которые наносятся на пораженные участки [16].

Новые подходы к терапии кандидоза новорожденных

Огромной проблемой для современной фармакологии является резистентность различных штаммов *Candida* к противогрибковым препаратам [47]. Разработки, ведущиеся в области преодоления резистентности, связаны как с модификациями уже существующих лекарственных средств, так и с созданием принципиально новых препаратов. Хочется отметить, что все они еще не прошли полные фазы клинических испытаний, и поэтому оценка их безопасности и эффективности у новорожденных на данный момент затруднена.

Все больше данных появляется о применении пробиотиков в терапии кандидозов новорожденных. Предполагается, что штаммы *Lactobacillus casei* способны потенцировать действие флуконазола и тем самым усиливать его эффективность в отношении кандид, находящихся в биопленках [48]. Кроме этого, существуют данные о том, что пробиотические штаммы *Lactobacillus reuteri* и *Saccharomyces boulardii* предупреждают колонизацию кишечника *Candida* spp., что способствует профилактике заболевания [11].

В перспективе планируется проведение клинических испытаний фунгицидных соединений – энфумафунгина и ибрексафунгерпа, механизм действия которых основан на ингибировании синтеза β -D-глюкана – ключевого структурного компонента клеточной стенки грибов [49]. Иным механизмом характеризуется препарат маногепикс, также препятствующий формированию клеточной стенки, однако мишенью его воздействия выступает фермент γ -глутамилтрансфераза 1 (Gwt1), принимающий участие в биосинтезе гликозилфосфатидилинозитола [48]. Особый интерес представляет ариламидин, действие которого связано с нарушением энергетического и метаболического гомеостаза грибковых клеток [50]. Наряду с этим разрабатываются препараты, избирательно влияющие на факторы патогенности грибов рода *Candida*. Так, микограб продемонстрировал способность ингибировать белки теплового шока, играющие важную роль в устойчивости и вирулентности возбудителя [48].

Прогноз

Несмотря на достижения в области неонатологии, прогноз для младенцев, перенесших те или иные формы кандидоза, может быть весьма неблагоприятным. На исход заболевания влияют степень недоношенности, срок пребывания в стационаре, площадь поражения и тяжесть заболевания, своевременность и эффективность назначенного лечения [14]. В случае местного кандидоза, не сопровождающегося кандидемией и/или диссеминацией, возможно полное выздоровление без осложнений [14, 33, 38]. Для крайне недоношенных новорожденных с полиорганной кандидозной поражением прогноз может быть весьма неблагоприятным: возможны неврологические нарушения, задержка психического развития, размягчение белого вещества головного мозга, нарушения зрения, также имеются данные о повышении частоты хронических заболеваний легких [11].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неонатальный кандидоз остается серьезной клинической и социально-значимой проблемой, ассоциированной с высокой летальностью и частотой неблагоприятных исходов. Узвимость недоношенных новорожденных, совокупность факторов риска и возрастающая лекарственная резистентность *Candida spp.* формируют необходимость раннего выявления и целенаправленной профилактики заболевания.

Эффективность терапии определяется своевременной диагностикой и рациональным выбором противогрибковых препаратов, что требует строгого учета особенностей патогенеза, видовой специфичности возбудителя и состояния иммунной системы ребенка. Современные профилактические меры, включающие применение флуконазола и пробиотиков, способствуют значительному снижению частоты инвазивных форм кандидоза и улучшению исходов у новорожденных из групп риска.

Будущее борьбы с кандидозной инфекцией в неонатологии связано с совершенствованием методов ранней диагностики, внедрением инновационных противогрибковых средств и углубленным изучением иммунных механизмов защиты ребенка, что позволит повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clinical guidelines of the Russian Society of Neonatologists together with the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists of 2022 "Neonatal Candidiasis". (in Russian)
2. Cook A, Ferreras-Antolin L, Adhisivam B, et al. Neonatal invasive candidiasis in low- and middle-income countries: Data from the NeoOBS study. *Med Mycol.* 2023 Mar 2;61(3):myad010. doi: 10.1093/mmy/myad010
3. Weimer, K.E.D., Smith, P.B., Puia-Dumitrescu, M., et al. Invasive fungal infections in neonates: a review. *Pediatr Res.* 2022;91:404–412. doi: 10.1038/s41390-021-01842-7
4. Lona-Reyes JC, Gómez-Ruiz LM, Cordero-Zamora A, et al. Incidence and factors associated with invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit in Mexico. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022 Aug;97(2):79–86. doi: 10.1016/j.anpede.2021.07.008
5. Alwadani IM, Hakami MH. Etiology, Risk Factors, and Outcomes of Neonatal Candidiasis: Findings From a Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 2025 Jan 1;17(1):e76773. doi: 10.7759/cureus.76773
6. Abdelhadi B, Al Ajmi M, Al Hashami H, et al. Clinical features, risk factors, and outcomes of neonatal invasive candidiasis: a 20-case study series from a tertiary neonatal critical care unit in Oman. *Ital J Pediatr.* 2025 May 22;51(1):153. doi: 10.1186/s13052-025-01952-6
7. Tajane SB, Pawar S, Patil S. Revisiting the History of Candidiasis. *Cureus.* 2025 Feb 11;17(2):e78878. doi: 10.7759/cureus.78878
8. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, et al. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel).* 2020 Jan 16;6(1):15. doi: 10.3390/jof6010015
9. Barnett JA. A history of research on yeasts 12: medical yeasts part 1, *Candida albicans*. *Yeast.* 2008 Jun;25(6):385–417. doi: 10.1002/yea.1595
10. Bykova L. P., Trapeznikov Ya. P., Godovalov A. P., et al. Features of *Candida albicans* growth in the presence of cholesterol. *Problems of Medical Mycology.* 2020;22(1):73–76. doi: 10.24412/1999-6780-2020-1-73-76. (in Russian)
11. Dermitzaki N, Baltogianni M, Tsekoura E, et al. Invasive *Candida* Infections in Neonatal Intensive Care Units: Risk Factors and New Insights in Prevention. *Pathogens.* 2024 Aug 6;13(8):660. doi: 10.3390/pathogens13080660
12. Klimko N.N., Kozlova O.P. Invasive candidiasis in children. *Journal Infectology.* 2021;13(2):14–26. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-14-26. (in Russian)
13. Bersani I, Pirsigilli F, Goffredo B. M., et al. Antifungal drugs for invasive candida infection in newborns: future prospects. *Neonatology: News. Opinions. Training.* 2020;8(2(28)):76–87. doi: 10.3389/fped.2019.00375
14. Avery's diseases of the newborn, eleventh edition. ISBN: 978-0-323-82823-9 Copyright © 2023–2024 by Elsevier.
15. Eiberman A.S., Chernenkov Y.V., Bochkova L.G. Features of fungal colonization of newborns from mothers with vulvovaginitis. *Children infections.* 2020;19(2):19–22. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-19-22. (in Russian)
16. Garg Shalabh, Tin Win. Remington and Klein's Infectious Diseases of The Fetus and Newborn Infant. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2024;20. doi: 10.1016/j.siny.2024.09.002
17. Teacoe DA, Cormos RC, Toma DA, et al. Congenital Sepsis with *Candida albicans*-A Rare Event in the Neonatal Period: Report of Two Cases and Literature Review. *Microorganisms.* 2024 Sep 10;12(9):1869. doi: 10.3390/microorganisms12091869
18. Cai Z, Wei W, Cheng Z. *Candida pelliculosa* sepsis in a neonate: a case report. *J Int Med Res.* 2021 Jan;49(1):300060520982804. doi: 10.1177/0300060520982804
19. Georgescu TA., Lisievici AC., Munteanu O., et al. Congenital systemic candidiasis: a comprehensive literature review and meta-analysis of 44 cases. *Rom J Morphol Embryol.* 2020 Jul-Sep;61(3):673–680. doi: 10.47162/RJME.61.3.05
20. Eisi H, Ibraheem S, Hisham T, et al. Risk factors and outcomes of deep tissue *Candida* invasion in neonates with invasive candidiasis. *Mycoses.* 2022;65:110–119. doi: 10.1111/myc.13395

21. Skvortsova V.A., Belousova T.V., Andrushina I.V., et al. Providing continuity in medical care for preterm infants after discharge from children's hospital. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022;10(3):44–54. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-44-54. (in Russian)
22. Naik B, Ahmed SMQ, Laha S, et al. Genetic Susceptibility to Fungal Infections and Links to Human Ancestry. *Front. Genet.* 2021;12:709315. doi: 10.3389/fgene.2021.709315
23. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, et al. American Academy of Pediatrics. [summaries of infectious diseases] Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021.
24. Terzic S, Zgalj A. Invasive Fungal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Cureus*. 2025 Feb 25;17(2):e79620. doi: 10.7759/cureus.79620
25. Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*. 2022 Dec;13(11):89–121. doi: 10.1080/21505594.2021.2019950
26. Mba IE, Nweze EI. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Oct;39(10):1797–1819. doi: 10.1007/s10096-020-03912-w
27. Gaffar NR, Valand N, Venkatraman Girija U. Candidiasis: Insights into Virulence Factors, Complement Evasion and Antifungal Drug Resistance. *Microorganisms*. 2025 Jan 25;13(2):272. doi: 10.3390/microorganisms13020272
28. Fróis-Martins R, Lagler J, LeibundGut-Landmann S. *Candida albicans* Virulence Traits in Commensalism and Disease. *Curr Clin Micro Rpt*. 2024. doi: 10.1007/s40588-024-00235-8
29. Enoktaeva O.V., Nikolenko M.V., Trushnikov D.Yu., et al. Mechanism of formation of biofilms of fungi of the genus *Candida* in candida infection (literature review). *Problems of Medical Mycology*. 2021;23(4):3–8. doi: 10.24412/1999-6780-2021-4-3-8. (in Russian)
30. Kaur J, Nobile CJ. Antifungal drug-resistance mechanisms in *Candida* biofilms. *Curr Opin Microbiol*. 2023 Feb;71:102237. doi: 10.1016/j.mib.2022.102237
31. Silva, K.G. dos S., Nascimento G.O. do, Silva E.E.M. da, et al. *Candida albicans*: Virulence factors, pathogenesis, and ways to diagnose and control its infection. *Research, Society and Development*. 2024;13(1):e6413144781. doi: 10.33448/rsd-v13i1.44781
32. Tran NTH, Tran LC, Tran DL, et al. Utilizing Predictive Factors as a Screening Tool for Early-Onset Sepsis in Neonates. *Cureus*. 2024 Aug 6;16(8):e66312. doi: 10.7759/cureus.66312
33. Teacoe DA, Cormoş RC, Toma DA, et al. Congenital Sepsis with *Candida albicans* – A Rare Event in the Neonatal Period: Report of Two Cases and Literature Review. *Microorganisms*. 2024;2(9):1869. doi: 10.3390/microorganisms12091869
34. Hornik CD, Bondi DS, Greene NM, et al. Review of Fluconazole Treatment and Prophylaxis for Invasive Candidiasis in Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(2):115–122. doi: 10.5863/1551-6776-26.2.115
35. Yuan L, Chen F, Sun Y, et al. *Candida meningitis* in an infant after abdominal surgery successfully treated with intrathecal and intravenous amphotericin B: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 17;100(37):e27205. doi: 10.1097/MD.00000000000027205
36. Thompson GR 3rd, Jenks JD, Baddley JW, et al. Fungal Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev*. 2023 Sep 21;36(3):e0001923. doi: 10.1128/cmr.00019-23
37. Phongkhun K, Pothikamjorn T, Srisurapanont K, et al. Prevalence of Ocular Candidiasis and *Candida* Endophthalmitis in Patients With Candidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2023 May 24;76(10):1738–1749. doi: 10.1093/cid/ciad064
38. Meena DS, Kumar D. *Candida* Pneumonia: An Innocent Bystander or a Silent Killer? *Med Princ Pract*. 2022;31(1):98–102. doi: 10.1159/000520111
39. Brown H, Drexler M. Improving the Diagnosis of Vulvovaginitis: Perspectives to Align Practice, Guidelines, and Awareness. *Popul Health Manag*. 2020 Oct;23(S1):S3–S12. doi: 10.1089/pop.2020.0265
40. Kazak V.I., Chernovetsky M.A., Skopovets E.Ya. Invasive fungal infections: epidemiology and diagnostics (literature review). *Laboratory Diagnostics Eastern Europe*. 2022;11(3):363–374. doi: 10.34883/PL.2022.11.3.011. (in Russian)
41. Zhao HH, Zhe-Zhou, Lu L, et al. Congenital candidiasis in a full-term infant: A case report. *J Int Med Res*. 2023 Apr;51(4):3000605231158015. doi: 10.1177/03000605231158015
42. Kim CS. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in extremely preterm infants. *Clin Exp Pediatr*. 2021 Apr;64(4):167–168. doi: 10.3345/cep.2020.00745
43. Yakubtsevich R.E. Invasive mycoses in intensive care units. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(1):50–56. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-1-50-56
44. Da Silva CM, de Carvalho AMR, Macêdo DPC, et al. Candidemia in Brazilian neonatal intensive care units: risk factors, epidemiology, and antifungal resistance. *Braz J Microbiol*. 2023 Jun;54(2):817–825. doi: 10.1007/s42770-023-00943-1
45. Gamaletsou MN, Rammaert B, Brause B, et al. International Consortium for Osteoarticular Mycoses. Osteoarticular Mycoses. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Dec 21;35(4):e0008619. doi: 10.1128/cmr.00086-19
46. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis*. 2025 May;25(5):e280–e293. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00749-7
47. Lee Y, Puumala E, Robbins N, et al. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chem Rev*. 2021 Mar 24;121(6):3390–3411. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00199
48. Scorzoni L, Fuchs BB, Junqueira JC, et al. Current and promising pharmacotherapeutic options for candidiasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 May;22(7):867–887. doi: 10.1080/14656566.2021.1873951
49. Hoenigl M, Sprute R, Egger M, et al. The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. *Drugs*. 2021 Oct;81(15):1703–1729. doi: 10.1007/s40265-021-01611-0
50. Hoenigl M, Arastehfar A, Arendrup MC, et al. Novel antifungals and treatment approaches to tackle resistance and improve outcomes of invasive fungal disease. *Clin Microbiol Rev*. 2024 Jun 13;37(2):e0007423. doi: 10.1128/cmr.00074-23



Сахаров С.П.¹, Зотов П.Б.¹, Аверин В.И.² ✉, Аксельров М.А.¹, Матейкович Е.А.¹,
Сенаторова О.В.¹, Шестель А.И.¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Ожоги молоком и жидкими продуктами на его основе у детей: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сахаров С.П. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста; Зотов П.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста; Аверин В.И. – редактирование статьи; Аксельров М.А. – сбор и обработка материала, редактирование статьи; Матейкович Е.А. – написание текста, редактирование статьи; Сенаторова О.В. – редактирование статьи; Шестель А.И. – сбор материала.

Для цитирования: Сахаров С.П., Зотов П.Б., Аверин В.И., Аксельров М.А., Матейкович Е.А., Сенаторова О.В., Шестель А.И. Ожоги молоком и жидкими продуктами на его основе у детей: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):606–613. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.007>

Подана: 24.08.2025

Принята: 28.11.2025

Контакты: averinvi@mail.ru

Резюме

Введение. Ожоги относятся к числу наиболее распространенных травм среди населения, поэтому актуальны системный анализ и исследования различных категорий пострадавших, условий и причин получения термической травмы. Одной из наименее изученных категорий являются случаи ожогов, полученных при воздействии горячего молока и жидких продуктов на его основе.

Цель. Анализ данных литературы о термических ожогах при воздействии горячего молока и жидких продуктов на его основе.

Материалы и методы. Проведен поиск в базах научных данных в eLIBRARY.ru, PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>).

Результаты. Ожоги молоком и жидкими продуктами на его основе достаточно распространены в популяции, особенно у детей первых четырех лет жизни. Молоко относится к сложным жидкостям с большим содержанием жира и белков, что обуславливает его более тяжелое повреждающее термическое действие, определяющее развитие глубоких ожогов с более высоким риском осложнений и смертности. Среди причин подобных травм у младенцев преобладают ожоги полости рта при кормлении из бутылочки, в младшем детском возрасте – опрокидывание на себя посуды с горячими молочными продуктами. В большинстве случаев эти ситуации возникают при невнимательности или отсутствии взрослых. Поэтому ведущими направлениями профилактики ожогов молоком и продуктами на его основе являются образовательные мероприятия для родителей и сотрудников дошкольных учреждений.

Заключение. Ожоги молоком представляют собой серьезную проблему для педиатрической практики и требуют мер системной профилактики, исследования и повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: ожоги молоком, молочные смеси, термические ожоги, дети, профилактика

Sakharov S.¹, Zotov P.¹, Averin V.²✉, Akselrov M.¹, Mateykovich E.¹, Senatorova O.¹, Shestel A.¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Burns from Milk and Liquid Milk-based Products in Children: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sakharov S. – research concept and design, editing, material collection, text writing; Zotov P. – research concept and design, editing, material collection, text writing; Averin V. – editing; Akselrov M. – material collection, editing; Mateykovich E. – text writing, editing; Senatorova O. – editing; Shestel A. – material collection.

For citation: Sakharov S., Zotov P., Averin V., Akselrov M., Mateykovich E., Senatorova O., Shestel A. Burns from Milk and Liquid Milk-based Products in Children: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):606–613. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.007>

Submitted: 24.08.2025

Accepted: 28.11.2025

Contacts: averinvi@mail.ru

Abstract

Introduction. Burns are among the most common injuries sustained by the population, therefore, a systematic analysis and research of various categories of victims, conditions, and causes of thermal injuries are relevant. One of the least studied categories is burns sustained from exposure to hot milk and liquid milk-based products.

Purpose. To analyze literature data on thermal burns caused by exposure to hot milk and liquid milk-based products.

Materials and methods. A search was conducted in the scientific databases of eLIBRARY.ru, and PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>).

Results. Burns from milk and milk-based liquids are quite common in the population, especially among children under four years of age. Milk is a compound liquid with high fat and protein content, which makes it more damaging when heated, causing deep burns with a higher risk of complications and mortality. Among the causes of such injuries in infants, burns to the mouth while bottle-feeding predominate, and in younger children, spilling hot dairy products on themselves. In most cases, these situations occur due to inattention or absence of adults. Therefore, the main directions for preventing burns from milk and milk-based products are educational activities for parents and preschool staff.

Conclusion. Milk burns represent a challenging issue in pediatric practice and require systematic prevention measures, research, and improvements in treatment effectiveness.

Keywords: milk burns, burns, thermal burns, children, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Ожоги относятся к числу наиболее распространенных травм среди населения. В России за последние два десятилетия их число сократилось практически в два раза, тем не менее количество ежегодно регистрируемых случаев значительно. В 2022 г. в стране было учтено 190,2 тыс. термических и химических ожогов (в 2005 г. – 362,8 тыс., в 2015 г. – 278,2 тыс.) [1]. Необходимость качественного и своевременного оказания медицинской помощи данной категории пострадавших, часто в условиях высокоспециализированных отделений и стационаров, совершенствования системы профилактики указывает на высокую медико-социальную значимость данной проблемы [2–4]. Актуальны системный анализ и исследования различных категорий пострадавших, условий и причин получения термической травмы. Одной из наименее изученных категорий являются случаи ожогов, полученных при воздействии горячего молока и жидких продуктов на его основе.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных литературы о термических ожогах при воздействии горячего молока и жидких продуктов на его основе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск в базах научных данных в eLIBRARY.ru, PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) по ключевым словам: «термическая травма», «ожог», «ожог молоком» / «thermal injury», «burn», «burn of milk» – без ограничений по годам исследований на глубину. Материалы, отвечающие основной теме и цели исследования, включались в работу.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ожоги горячими жидкостями занимают ведущее место в структуре термических травм во всех возрастных группах, но наиболее часто происходят у детского населения [5, 6]. Среди поступающих в специализированные отделения большую часть составляют пациенты в возрасте до 1 года (86–92%) и 3 лет (84–89%). Реже встречаются в дошкольном и младшем школьном периоде (4–10 лет – 28–63%) с последующим снижением в подростковом возрасте (11–17 лет – 22–43%) [7, 8].

Наибольшая частота ожоговых травм наблюдается в возрастной категории от 0 до 4 лет [6, 9]. Средний возраст пострадавших составляет от 2,7 до 3,6 года [9–11]. Как правило, преобладают мальчики в соотношении м:ж – 1,03–2,83:1 [10–12].

Причины ожоговых травм:

- прием ребенком горячего напитка / воды внутрь (самостоятельно или предложенного взрослым, другим более старшим ребенком);
- опрокидывание детьми или на них (окружающими) кухонной посуды, стаканов и чашек с горячей пищей и водой;
- опускание конечностей в сосуды с горячими жидкостями (при готовке еды взрослыми, нагревании жидкостей в домашнем хозяйстве, на улице);
- самостоятельный или неконтролируемый взрослыми прием душа/ванны, когда ребенок сам открывает кран с горячей водой;

- погружение взрослыми ребенка для принятия водных процедур в ванну с кипятком;
- падение в колодезь (яму) с горячей водой;
- случайные брызги, истечение горячих жидкостей (на кухне, в домашнем хозяйстве, автотранспорте, на улице и др.);
- другие ситуации.

У большинства (64%) детей наблюдается преимущественно одновременное поражение различных участков тела. Изолированные поражения, как правило, нижних конечностей и стоп, регистрируются реже (17,2%). На ногах глубокий ожог чаще всего локализуется на бедрах, и очень редко отмечается глубокое поражение кожи на подошвах, что объясняется большей толщиной кожи и редкостью контакта термического агента с подошвой ребенка, находящегося в вертикальном положении [8]. Значимых различий в причинах ожогов между мальчиками и девочками в этом возрасте нет [10]. Большинство ожоговых травм происходят в то время, когда дети находятся без присмотра родителей и взрослых [8], и, как правило, представляют собой случайные, непреднамеренные события. В исключительных случаях ожоги могут быть следствием умышленных самоповреждений, что требует более серьезного расследования и поиска причин произошедшего (психическое заболевание, поведение родителей, жесткие условия воспитания и др.) [13–15].

Ожоги молоком в общей массе ожогов жидкостями занимают незначительное место. В отличие от горячей воды (три четверти всех ожогов), доля молока и жидких продуктов на его основе не велика и на разных территориях составляет от <1 до 13,5% [5, 16]. Чаще эти случаи, особенно с тяжелыми повреждениями, регистрируются в сельской местности и регионах, занимающихся производством молочной продукции (молока, творога, сыра, йогуртов, кумыса и др.) [17].

Несмотря на относительную редкость, данный вид термической травмы значительно отличается от ожогов водой, что обусловлено физико-химическими свойствами молока.

Молоко – естественный продукт, вырабатываемый молочными железами млекопитающих для кормления потомства. Человеком используется преимущественно молоко коров, реже овец, коз, кобылиц, оленей, верблюдиц. Молоко – химически сложная жидкость, ведущим компонентом которой является вода (83–88%). В состав оставшейся доли входят липиды (до 3,5%), белки (не менее 2,8%), углеводы (до 4,8%), азотистые основания, минеральные вещества и др. Из-за наличия в составе веществ, находящихся в форме раствора, взвеси или водной эмульсии, у коровьего молока больше плотность (1,027–1,033 г/см³) и выше температура кипения (около 100,5 °С) относительно чистой воды, а температура замерзания ниже (около –0,5 °С), кислотность в пределах 6,4–6,7 pH. Молоко коз, оленей, кобыл и верблюдиц обычно имеет больший процент сухого вещества (до 36%) [18, 19].

Сложный состав молока позволяет относить его к особой категории плотных жидкостей, ожоги которыми имеют значительные отличия от подобных повреждений обычной водой, и их рекомендуется рассматривать отдельно [20]. Исследования свидетельствуют о том, что при одинаковых температурных режимах физические и химические свойства молока, обусловленные его высоким содержанием жира, приводят к большему разрушению тканей, глубине и тяжести ожогов, чем при ошпаривании водой или жидкостями, не имеющими в своем составе жира, такими как чай, кофе и др. [11].

Молоко, как и другие жидкие продукты с высоким содержанием жиров, интенсивно нагревается и дольше остывает [21]. Добавление молока в чай или другой напиток снижает его начальную температуру и замедляет охлаждение [22, 23]. Это свойство часто формирует привычку использовать более крутой кипяток при приготовлении чая. В исследованиях показано, что люди, традиционно добавляющие молоко, пили чай на 1,9 °С (95% доверительный интервал 0,9–2,9) горячее, чем те, кто пил чистый черный чай, в основном потому, что он остывал в два раза быстрее, чем чай с молоком [23].

Более высокая теплоемкость молока при контакте со слизистой желудочно-кишечного тракта, роговицей глаз или кожей обуславливает более значительное прогревание тканей и на большую глубину. Усиление повреждающего действия возможно за счет более высокой начальной температуры молока, более длительного контакта с тканями и, вероятно, более значительной площади. Этому может способствовать и меньшая, чем у воды, впитываемость молока в традиционные тканевые полотенца / салфетки при попытке его удаления в первые секунды травмы, минимальная летучесть (для испарения), а в случае с более густыми консистенциями повреждающего агента (жидкая молочная каша) – более толстый и, соответственно, теплоемкий слой повреждающей жидкости, обеспечивающий более длительный контакт до момента полного удаления и охлаждения. Поэтому при попадании на кожу подобных продуктов при температуре обработки серьезные ожоги возникают почти мгновенно [24]. В клинической практике это выявляется в том, что у детей с термотравмами, вызванными горячим молоком, присутствуют более крупные и глубокие ожоги, в том числе третьей степени с некрозом тканей [10], как следствие – более тяжелое состояние при поступлении, более высокий риск осложнений и увеличение длительности пребывания в стационаре при первичной госпитализации и/или потребность в восстановительном, в том числе хирургическом, лечении [10, 17, 25].

В этой группе пострадавших также регистрируется более значительный риск летального исхода и смертность [10, 26]. В сравнительных исследованиях отдельных ожоговых центров показано, что при уровне смертности 1,5% среди 542 педиатрических пациентов, получивших ожоги горячей водой, доля погибших среди 159 детей с ожогами горячим молоком составила 5,6% (т. е. больше в 3,7 раза) [11].

Состав контингента с ожогами молоком практически не отличается от такового с травмами, полученными при ошпаривании другими жидкостями. Преимущественно это дети первых четырех лет жизни с преобладанием мальчиков (>55%) [26].

В целом близки и причины, приведшие к ожогам. Однако, поскольку молоко прежде всего продукт питания, условия получения ожогов чаще ассоциированы с приемом или приготовлением пищи. Так, повреждения слизистой и органов полости рта, губ, кожи лица чаще регистрируются у детей первого года жизни при приеме молочной смеси, молока или жидких продуктов на его основе, разогретых в микроволновой или кухонной печи. Отсутствие контроля за конечной температурой подогреваемой жидкости со стороны взрослых (например, прикладывание бутылочки к внешней стороне ладони или щеки) и начало кормления может привести к случайным ожогам губ и ротовой полости младенцев. В результате вдыхания и проглатывания кипятка возможны ожоги неба, ротоглотки, пищевода, трахеи, что не только значительно расширяет зону повреждения, но и резко утяжеляет состояние ребенка

[27]. В схожей ситуации могут оказаться и взрослые, когда перед кормлением младенца пробуют содержимое бутылочки с целью оценки степени его нагрева [28]. В ответ на ощущение горячего не у всех проявляется защитная реакция, и вместо сплевывания человек проглатывает кипяток, повреждая органы и ткани ротоглотки, пищевода. При неосознанном вдохе возможна аспирация и в дыхательные пути, что вызывает более тяжелые повреждения с развитием пневмонии и дыхательной недостаточности [28, 29].

Возможно ошпаривание ребенка при излиянии кипятка из бутылочки при неполной/неправильной фиксации соски. Описан случай, когда ребенок получил ожоги второй степени на 6% площади тела в результате взрыва пластикового вкладыша и соски на крышке бутылочки для кормления. В другой ситуации у младенца ожог тяжелой степени охватил щеку, левое плечо и кисть, а также имелись менее значимые повреждения по телу от брызг в результате взрыва соски из бутылочки. Ему потребовалась ампутация кисти левой руки до середины ладони, включая большой, указательный и средний пальцы. Ожоги на всю толщину щеки и плеча в последующем были устранены, но в результате остались значительные рубцы [27].

Трагичность этих примеров очевидна, и, к сожалению, они не единичны. Если учесть, что численность детей, находившихся на грудном вскармливании и достигших 1 года в 2022 г., в России составляет всего 37,6% [1], можно представить, какое количество младенцев находится в зоне потенциального риска. И в этих условиях борьба за повышение частоты и продолжительности грудного вскармливания, по сути, является одним из косвенных способов профилактики ожоговой травмы [30].

Для детей дошкольного возраста достаточно характерны ожоги молоком и продуктами, приготовленными на его основе, путем опрокидывания на себя чашки, тарелки [22]. Частота таких ситуаций сравнима с частотой ожогов горячей водой, а в семьях с традиционно молочными предпочтениями в диете и из сельской местности обычно выше [17].

Другие причины ожогов молоком в детском возрасте, как правило, встречаются значительно реже. К ним могут относиться ожоги верхних конечностей (пальцы, кисти) при опускании их в горячее молоко (продукты) во время его готовки на плите или сразу после разогрева. Среди возможных – ошпаривание брызгами или выливающимся через край содержимым кухонной посуды при приготовлении молочных продуктов (каш, творога, сыров и др.).

Лечение данной категории пострадавших, учитывая более тяжелые повреждения от горячего молока, чаще требует госпитализации в профильный стационар и оказания комплексной и нередко высокоспециализированной помощи, в том числе в условиях комбустиологических отделений (центров). Этим пациентам более часто (78%) назначаются антибиотики, проводится хирургическое пособие и пластика [17, 27]. Из-за более тяжелого клинического течения ожоги от молока требуют особого внимания в клинических условиях. Наиболее важным фактором является осознание того, что ожоги глубже, чем кажутся на первый взгляд [10]. Поэтому необходима правильная трактовка симптомов и более тщательный осмотр пациента с целью определения показаний для своевременной госпитализации и перевода в отделение интенсивной терапии. При необходимости проводится весь комплекс терапии, направленный на борьбу с шоком, профилактику сепсиса, дыхательной, почечной недостаточности, анемии, качественная противоболевая терапия, в том числе

с применением опиатных анальгетиков. Отдельного внимания требуют осложнения пиогенной гранулемы и др. [31, 32].

Профилактика ожогов молоком и продуктами на его основе строится преимущественно на образовательном направлении для родителей, сотрудников дошкольных учреждений. Включает меры, направленные на выработку правильных навыков поведения при приготовлении пищи, кормлении ребенка, а также знание комплекса действий при оказании первой медицинской помощи [33–35]. Эти знания очень важны, однако анкетные опросы свидетельствуют о том, что лишь 5% родителей практиковали правильную технику оказания первой помощи, особенно когда они обрабатывали ожоговую рану прохладной водой более 20 минут [36].

Элементарные меры предосторожности:

- при кормлении детей нельзя: 1) пронести над ребенком емкость с нагретой пищей; 2) ставить на край стола сосуд с горячей жидкостью (чайник, чашка с молоком или киселем). Возможно случайное опрокидывание ребенком этих предметов. Горячие блюда нужно всегда ставить в центр стола, чтобы ребенок не смог до них дотянуться [34];
- не следует подавать молоко, кашу и подобные продукты при температуре выше 65 °C [24];
- рекомендуется использовать подогреватель для молочных бутылочек и не пользоваться для этих целей микроволновой печью [27, 29];
- перед тем, как предложить бутылочку с молоком ребенку, необходимо приложить ее ко внутренней поверхности собственного предплечья, затем попробовать щеженные капли молока на вкус и температуру.

Если горячее молоко попало на кожу ребенка:

- необходимо быстро удалить его. Быстрое удаление горячего продукта значительно снижает риск развития термической травмы [24];
- затем охладить поврежденный участок холодной водой из крана в течение длительного времени (до 30 мин), чтобы достичь «безопасной температуры» ниже 53 °C и стимулировать заживление [21];
- для оценки реальной картины повреждений необходим осмотр специалиста (вызов бригады скорой помощи, консультация педиатра, лор-врача, хирурга и др.).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожоги молоком и жидкими продуктами на его основе достаточно распространены в популяции, особенно у детей первых четырех лет жизни, и представляют собой серьезную проблему для педиатрической практики. Молоко относится к сложным жидкостям с высоким содержанием жира и белков, что обуславливает его более тяжелое повреждающее термическое действие, определяющее развитие глубоких ожогов с более высоким риском осложнений и смертности. Среди причин подобных травм у младенцев преобладают ожоги полости рта при кормлении из бутылочки, в младшем детском возрасте – опрокидывание на себя посуды с горячими молочными продуктами. В большинстве случаев эти ситуации возникают при невнимательности или отсутствии взрослых. Поэтому ведущими направлениями профилактики ожогов молоком и продуктами на его основе являются образовательные мероприятия для родителей и сотрудников дошкольных учреждений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Healthcare in Russia (2023). 2023: Statistical collection. Moscow: Rosstat. Z-46 2. (in Russian)
2. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Malutina N.B. Emergency and emergency medical care after burn injury. *Medical alphabet*. 2016;2(15):6–12. (in Russian)
3. Kobrinskiy B., Akimenkov A., Dolotova D., et al. Information technology in burn trauma. *Medical Doctor and Information Technologies*. 2014;2:40–50. (in Russian)
4. Shakirov B.M. Reconstructive and reconstructive operations in the rehabilitation system of victims of foot burns in children. *Academic Journal of West Siberia*. 2011;6:35. (in Russian)
5. Oseni O.G., Olamoyegun K.D., Olaitan P.B. Paediatric burn epidemiology as a basis for developing a burn prevention program. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017 Dec 31;30(4):247–249.
6. Schriek K., Sinnig M. Thermal injuries: Clinical and acute management in pediatric practice. *Hautarzt*. 2017 Oct;68(10):784–789. DOI: 10.1007/s00105-017-4037-x
7. Khanenko O.N. Causes of burn trauma in children. *Healthcare*. 2010;2:78–80. (in Russian)
8. Pavlenko T.N., Golovko O.V. Medical and social aspects of thermal injury in children in Orenburg. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2015;4(65):35–38. (in Russian)
9. Yiğit Y.D., Yiğit E. Why is milk so dangerous in rural areas? *J Wound Care*. 2023 Jun 1;32 (Sup 6a):cx–cxiv. DOI: 10.12968/jwoc.2023.32.Sup6a.cx
10. Yastı A.Ç., Koç O., Şenel E., et al. Hot milk burns in children: a crucial issue among 764 scaldings. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011 Sep;17(5):419–22.
11. Yontar Y., Esmaloglu A., Coruh A. Retrospective analysis of burn injuries caused by hot milk in 159 pediatric patients: 14 years of experience in a burn unit. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014 Jul;20(4):281–285. DOI: 10.5505/tjtes.2014.41027
12. Coruh A., Dogan F., Gunay G.K. An undescribed scalding, "cokelek" burns in Turkish children: is acidic effect the reason of high mortality and double-hit injury? *J Burn Care Res*. 2007 Nov – Dec;28(6):861–864. DOI: 10.1097/BCR.0b013e318159a463
13. Kozlov V.A., Golenkov A.V., Filonenko A.V. Features of suicidal behavior in childhood. *Suicidology*. 2024;15(3):20–47. DOI: 10.32878/suicidology.24-15-03(56)-20-47 (in Russian)
14. Gubzhokova D.R. Problems of prevention of family violence. *Library of Criminal Law and Criminology*. 2018;2:76–82. (in Russian)
15. Davidouski S.V., Igumnov S.A. Modern conceptions and manifestation features of self-harming behavior. *Suicidology*. 2020;11(3):33–43. DOI: 10.32878/suicidology.20-11-03(40)-33-43 (in Russian)
16. Haberal M., Uçar N., Bilgin N. Epidemiological survey of burns treated in Ankara, Turkey and desirable burn-prevention strategies. *Burns*. 1995 Dec;21(8):601–606. DOI: 10.1016/0305-4179(95)00044-c
17. Tarım A., Nursal T.Z., Basaran O., et al. Scalding in Turkish children: comparison of burns caused by hot water and hot milk. *Burns*. 2006 Jun;32(4):473–476. DOI: 10.1016/j.burns.2005.11.004
18. Kuryanova N.H. Physico-chemical properties of milk. *Science in modern conditions: from idea to implementation*. 2014;1:336–340. (in Russian)
19. Alekseeva E.I. Physico-chemical properties of mare's milk and preparation of koumiss. *Izvestiya St. Petersburg State Agrarian University*. 2017;48:89–94. (in Russian)
20. Bayramoglu A., Sener M.T., Cakir Z., et al. Characteristics of Patients Who Admitted to the Emergency Department Because of Burns Due to Dens Liquids Such as Hot Milk/Oil. *Eurasian J Med*. 2016 Feb;48(1):20–23. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2015.34
21. Warner R.M., Wilson Y., Chester D.L. Cooling properties of everyday liquids. *Burns*. 2012 Dec;38(8):1186–1191. DOI: 10.1016/j.burns.2012.03.008
22. Jamnadas-Khoda B., See M.S., Cubison C.T., et al. How would you like your tea, vicar? *Burns*. 2010 May;36(3):356–359. DOI: 10.1016/j.burns.2009.04.024
23. Munishi M.O., Hanisch R., Mapunda O., et al. Africa's oesophageal cancer corridor: Do hot beverages contribute? *Cancer Causes Control*. 2015 Oct;26(10):1477–1486. DOI: 10.1007/s10552-015-0646-9
24. Log T. Modeling Skin Injury from Hot Rice Porridge Spills. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Apr 20;15(4):808. DOI: 10.3390/ijerph15040808
25. Aliosmanoglu I., Aliosmanoglu C., Gul M., et al. The comparison of the effects of hot milk and hot water scald burns and factors effective for morbidity and mortality in preschool children. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2013 Apr;39(2):173–176. DOI: 10.1007/s00068-012-0246-2
26. Cekin N., Akçan R., Arslan M.M., et al. An unusual cause of death at preschool age: scalding by hot milk. *Am J Forensic Med Pathol*. 2010 Mar;31(1):69–71. DOI: 10.1097/PAF.0b013e3181cae798
27. Dixon J.J., Burd D.A., Roberts D.G. Severe burns resulting from an exploding teat on a bottle of infant formula milk heated in a microwave oven. *Burns*. 1997 May;23(3):268–269. DOI: 10.1016/s0305-4179(96)00127-1
28. Goto R., Miyabe K., Mori N. Thermal burn of the pharynx and larynx after swallowing hot milk. *Auris Nasus Larynx*. 2002 Jul;29(3):301–303. DOI: 10.1016/s0385-8146(02)00008-1
29. Ali S.N., O'Toole G., Tyler M. Milk bottle burns. *J Burn Care Rehabil*. 2004 Sep – Oct;25(5):461–462. DOI: 10.1097/01.bcr.0000138652.29557.ea
30. Belyaeva I.A., Bombardirova E.L., Namazova-Baranova L.S., et al. Russia twenty-first century challenges: how do we increase the frequency and the duration of breastfeeding? *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2025;104(1):79–88. DOI: 10.24110/0031-403X 2025-104-1-79-88 (in Russian)
31. Bozkurt M., Külahçı Y., Zor F., et al. Multiple giant disseminated pyogenic granuloma in a burn lesion. *J Burn Care Res*. 2006 Mar – Apr;27(2):247–249. DOI: 10.1097/01.BCR.0000202642.08806.B7
32. Irajı F., Jelvan M., Ganjei Z., et al. Multiple Disseminated Pyogenic Granuloma Post-Oil Burning: A Review of Literature. *Indian J Dermatol*. 2022 Nov – Dec;67(6):836. DOI: 10.4103/ijid.JID_371_18
33. Guzel A., Aksu B., Aylanç H., et al. Scalds in pediatric emergency department: a 5-year experience. *J Burn Care Res*. 2009 May – Jun;30(3):450–456. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181a28cac
34. Shapovalov K.A., Shapovalova L.A. Thermal burns. Features of the didactics of first aid training for children, schoolchildren and adolescents. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):393–396. (in Russian)
35. Graham H.E., Bache S.E., Muthayya P., et al. Are parents in the UK equipped to provide adequate burns first aid? *Burns*. 2012 May;38(3):438–443. DOI: 10.1016/j.burns.2011.08.016
36. Seow S.N., Halim A.S., Wan Sulaiman W.A., et al. The Practice of First Aid for Burn Injuries Among the Population of East Coast of Peninsular Malaysia for 2012–2016. *J Burn Care Res*. 2020 Jul 3;41(4):905–907. DOI: 10.1093/jbcr/iraa025



Рубан А.П.¹ ✉, Василевский И.В.²

¹ Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Факторы риска, фенотипическая характеристика и эндотипы анафилаксии у детей и взрослых: обзор литературы и клинические примеры

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равнозначный вклад в разработку концепции и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработку и написание текста.

Информированное согласие: авторы имеют подписанные информированные согласия законных представителей пациентов на анонимное опубликование их данных в медицинском издании.

Для цитирования: Рубан А.П., Василевский И.В. Факторы риска, фенотипическая характеристика и эндотипы анафилаксии у детей и взрослых: обзор литературы и клинические примеры. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):614–626. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.008>

Подана: 17.07.2025

Принята: 12.11.2025

Контакты: annaruban@ibce.by

Резюме

Концепция персонализированной медицины отрицает применение универсального подхода к пациентам с аллергическими заболеваниями или состояниями. Разнообразие клинических проявлений острых аллергических реакций, в том числе анафилаксии, диктует необходимость систематизации информации о ее триггерах, патогенетических механизмах, факторах риска, фенотипах и эндотипах. Определение фенотипов анафилаксии возможно с помощью анализа совокупностей ее клинических проявлений, триггеров и факторов риска. Выявление биомаркеров анафилаксии на основе оценки величины показателей некоторых лабораторных признаков будет способствовать детализации ее основных патогенетических звеньев. Конечной целью станет выработка персонализированного подхода к выбору терапии и профилактических мер у пациентов с urgentными аллергическими состояниями с точки зрения прецизионной медицины. В статье представлен анализ литературных данных по данному вопросу, в том числе подходы к классификации фенотипов анафилаксии. Приведенные клинические случаи из собственной практики показывают гетерогенность данной патологии. Обоснована необходимость определения ключевых характеристик анафилаксии в детской популяции.

Ключевые слова: анафилаксия, факторы риска, фенотипы анафилаксии, эндотипы анафилаксии, биомаркеры анафилаксии, триггеры анафилаксии

Ruban A.¹✉, Vasilevski I.²

¹Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Risk Factors, Phenotypic Characteristics and Endotypes of Anaphylaxis in Children and Adults: A Literature Review and Case Reports

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors made equal contributions to the study concept and design, editing, material collection, and text writing.

Informed consent: the authors have signed informed consent from the patients' legal representatives for anonymous publication of their data in a medical journal.

For citation: Ruban A., Vasilevski I. Risk Factors, Phenotypic Characteristics and Endotypes of Anaphylaxis in Children and Adults: A Literature Review and Case Reports. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):614–626. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.008>

Submitted: 17.07.2025

Accepted: 12.11.2025

Contacts: annaruban@ibce.by

Abstract

The concept of personalized medicine rejects the use of a universal approach to patients with allergic diseases or conditions. The diversity of clinical manifestations of acute allergic reactions, including anaphylaxis, necessitates systematizing information about its triggers, pathogenetic mechanisms, risk factors, phenotypes, and endotypes. Anaphylaxis phenotypes can be determined by analyzing the sets of its clinical manifestations, triggers, and risk factors. Identifying anaphylaxis biomarkers based on the assessment of certain laboratory indicators will contribute to a more detailed understanding of its main pathogenetic links. The ultimate objective is to establish a personalized approach to selecting therapy and preventive measures for patients with urgent allergic conditions from the point of view of precision medicine. The article presents a review of the literature on this topic, including approaches for classifying anaphylaxis phenotypes. The clinical cases from our own practice show the heterogeneity of this pathology. The need to determine the key characteristics of anaphylaxis in the pediatric population is substantiated.

Keywords: anaphylaxis, risk factors, anaphylaxis phenotypes, anaphylaxis endotypes, anaphylaxis biomarkers, anaphylaxis triggers

■ ВВЕДЕНИЕ

Чрезвычайно важным для практического здравоохранения является знание врачами факторов риска возникновения различных патологических состояний и фенотипической характеристики пациентов, подверженных этим состояниям. В настоящее время в клинической медицине идет активный процесс поиска биомаркеров (БМ) широкого круга заболеваний. Прецизионная медицина становится

всеобъемлющей медицинской дисциплиной, требующей лучшего понимания БМ, фенотипов, эндотипов, генотипов, региотипов заболеваний [1]. С позиций концепции персонализированной медицины стало ясно, что универсальный подход к аллергическим заболеваниям не подходит для лечения пациентов, характеризующихся высокой гетерогенностью. Реальная клиническая практика побудила к поиску БМ для прогнозирования возникновения и исходов как аллергических заболеваний, так и острых аллергических реакций (ОАР) [2]. Следует заметить, что, несмотря на огромное количество проведенных исследований, по-прежнему существует потребность в менее инвазивных методах отбора проб и более чувствительных маркерах [3]. Примером сказанного служат многочисленные научные публикации по определению фенотипических вариантов бронхиальной астмы (БА) [4, 5].

Для клинической практики важно определить БМ, которые помогут клиницисту выбрать правильную терапию для конкретного пациента. БМ можно определить как характеристику, которую можно измерить и оценить как показатель нормальных или патологических биологических процессов или биологического ответа на терапевтическое вмешательство [6]. В медицине все шире используются БМ, являющиеся индикаторами биологических и патофизиологических процессов [7–9]. Как указывает академик РАН, профессор Чучалин А.Г., проблема изучения БМ при патологии охватывает широкие области знаний от скрининга, стратификации рисков, диагностического процесса, оценки степени тяжести заболевания, контроля над течением болезни до идентификации фенотипов с той или иной патологией, что позволяет оптимизировать лечение пациентов с позиций персонализированной терапии. Для исследования роли БМ используют различный биологический материал, при этом изучение форменных элементов крови, ферментов, гормонов, других биохимических субстратов традиционно является широко применяемым в научно-практической медицинской деятельности [10].

Не исключением является изучение факторов риска анафилактических реакций у пациентов. Как известно, анафилаксия (АФ) является одной из самых тяжелых форм аллергии, представляющей собой острую, потенциально смертельную реакцию. Крайне необходимым для практического здравоохранения является выделение конкретных лиц, характеризующихся высоким риском возникновения АФ для оказания своевременной качественной неотложной медицинской помощи, а также проведения профилактических мероприятий. Wang Y. и др. в своем систематическом обзоре, посвященном анализу глобальной заболеваемости и распространенности АФ у детей в общей популяции во всем мире, сообщают, что среди детей в возрасте до 10 лет у мальчиков наблюдаются более высокие показатели заболеваемости АФ, чем у девочек [11]. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E., изучая гендерные характеристики при аллергических заболеваниях, отмечают, что после 10 лет у девочек наблюдаются сопоставимые или более высокие показатели АФ. Среди взрослых показатели АФ выше среди женщин, чем среди мужчин [12].

Chong K.W. и др. поставили цель выявления когорты пациентов, наиболее подверженных риску тяжелых пищевых аллергических реакций в виде АФ, что дает возможность улучшить ведение данной группы пациентов путем более рациональной стратификации риска и принятия решения об амбулаторном назначении автоинъектора эпинефрина. Указанные авторы полагают, что существуют различные клинические фенотипы и эндотипы пищевой аллергии по аналогии с наличием таковых

у пациентов с БА [1, 13]. В своем исследовании Chong K.W. и др. делают вывод, что пищевая АФ может патофизиологически отличаться от АФ, вызванной непищевыми триггерами. Авторы подчеркивают, что в настоящее время нет надежных клинически достоверных предикторов тяжести пищевой аллергии, а выявление фенотипов реакций, специфичных для пациента, чрезвычайно важно в связи с их возможностью влияния на риск развития тяжелой АФ [13].

Интерес представляет концепция приоритетности сенсibilизации. Так, первичная пищевая аллергия (ППА) возникает в результате сенсibilизации к непосредственно пищевому аллергену. Напротив, вторичная пищевая аллергия, также известная как синдром пищевой аллергии на пыльцу (СПАП), относится к случаям, когда первичная сенсibilизация происходит к аэроаллергенам, а симптомы возникают из-за воздействия антигена при употреблении определенных свежих фруктов или овощей [14]. Проведение различия между ППА и СПАП имеет важное значение как для стратификации риска, так и для рекомендаций по лечению и профилактике ОАР. Однако такая дифференциация может быть затруднена, поскольку у некоторых пациентов имеется сочетание ППА и СПАП на один и тот же аллерген, в то время как у других такое сочетание имеется на разные аллергены [14]. До конца не выяснено, почему ряд пациентов испытывают более выраженные симптомы и связано ли это с сенсibilизацией к паналлергенам, например к белкам – переносчикам липидов [15]. В табл. 1 представлены данные об эпидемиологических и патофизиологических различиях анафилаксии, вызванной пищевыми и непищевыми триггерами.

Таблица 1
Эпидемиологические и патофизиологические различия анафилаксии, вызванной пищевыми и непищевыми триггерами (адаптировано из [16])

Table 1
Epidemiological and pathophysiological differences between anaphylaxis caused by food and non-food triggers (adapted from [16])

Признаки	Пищевые триггеры	Лекарственные препараты	Яд насекомых
Возраст пациентов	Чаще дошкольный, реже люди старшего возраста	Чаще пожилые	Любой, но реже у детей
Распределение летальных реакций по возрасту	Чаще подростки и молодые люди, редко дети раннего возраста и пожилые люди	Чаще пожилые люди	Чаще люди среднего и пожилого возраста
Преимущественные симптомы	Респираторные	Сердечно-сосудистые	Сердечно-сосудистые
БА или атопия в анамнезе	Часто	Не всегда	Не всегда
Начало реакции	Чаще в течение 2 часов после употребления	Более быстро	Более быстро
Путь поступления аллергена	Чаще орогастральный	Чаще парентеральный	Парентеральный
Повышение триптазы	Обычно нет или незначительно	Обычно да	Обычно да
Пол пациентов	Нет гендерного различия	Нет гендерного различия	Чаще у мужчин

Пищевая АФ (как определено в соответствии с последними критериями Всемирной аллергологической организации [17]) реализуется преимущественно в виде респираторной симптоматики (с поражением других органов или без них). Сердечно-сосудистые нарушения, как правило, встречаются реже и, если присутствуют, могут сочетаться с тяжелыми респираторными симптомами. Наиболее распространенной причиной фатальной пищевой АФ определена дыхательная недостаточность [18], а если происходит остановка сердечной деятельности, то она обычно является вторичной по отношению к респираторным расстройствам [16].

Почему же пациенты фенотипически различаются по степени тяжести АФ? Dirks C.G. и др. предполагают, что у некоторых людей системная абсорбция пищевых аллергенов (через слизистую оболочку полости рта или через кишечник) может происходить активнее [19]. Этот процесс приводит к быстрому перемещению их с кровотоком, в том числе в дыхательные пути. У определенной группы пациентов в респираторном тракте может быть индивидуальная повышенная концентрация тучных клеток, а также более интенсивное высвобождение медиаторов аллергии, что способствует развитию выраженного респираторного синдрома вследствие бронхоспазма, отека, гиперсекреции и последующей вторичной сердечной недостаточности [20].

Для практического здравоохранения чрезвычайно важными являются указания для конкретного пациента факторов риска тяжелого или фатального течения АФ в соответствии с его возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, влиянием приема определенных лекарственных препаратов, характеристикой причинно-значимых аллергенов, другими важными факторами. Указанная информация представлена в табл. 2.

Таким образом, АФ является гетерогенным состоянием с различиями в триггерах, клинической картине и особенностях иммунного ответа пациента. Ключевыми важными факторами риска тяжелой и фатальной АФ являются определенные возрастные группы или определенные этапы жизни (младенцы, пожилые и беременные женщины), сопутствующие факторы (физические упражнения, употребление алкоголя, менструация, острые инфекции), одновременный прием некоторых лекарственных средств (бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ингибиторов протонной помпы (ИПП)). Группы риска могут составлять пациенты, имеющие сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, БА, мастоцитоз, с исходно повышенным уровнем триптазы сыворотки крови. В подобных ситуациях симптомы АФ часто остаются недооцененными, диагноз своевременно не выставляется, а адекватное лечение задерживается. Такие пациенты требуют дополнительного обследования и коллегиального обсуждения, включая тщательный анализ симптоматики предыдущих клинических проявлений и объема проведенной терапии [22].

Castells M. в обзорной статье, посвященной диагностике и лечению АФ, представила ее фенотипы, выделенные на основе клинических симптомов, различных триггеров и ряда БМ. Автор указывает, что подобный подход позволяет по-новому представить понимание механизмов АФ, причины возникновения через ее эндотипы и рассмотреть потенциальные БМ для широкого клинического использования [23]. Важным, на наш взгляд, является констатация Castells M. факта недиагностирования в 80% случаев АФ у пациентов, которые попадают в отделение неотложной помощи,

Таблица 2
Факторы риска тяжелого течения анафилаксии и летального исхода (адаптировано из [21])
Table 2
Risk factors for anaphylaxis severity and death (adapted from [21])

Фактор	Фон
Возраст	Младенцы: ошибки в распознавании симптомов АФ и ее недостаточная диагностика; отсутствие автоинъектора с необходимой дозой эпинефрина. Подростки/молодые люди: повышенный риск пищевой АФ из-за рискованного поведения, отрицания болезни или несоблюдения режима лечения. Пожилые люди: повышенный риск летального исхода от инсектной АФ, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, приема анальгетиков и антибиотиков
Сопутствующие заболевания	Тяжелая или неконтролируемая БА. Сердечно-сосудистые заболевания, потребность в приеме гипотензивных препаратов. Атопия – фактор риска АФ, вызванной пищей, физическими упражнениями и латексом. Интеркуррентное заболевание, в том числе COVID-19. Заболевания щитовидной железы (у ряда пациентов с идиопатической АФ). Наследственная альфа-триптаземия, мастоцитоз
Влияние сопутствующей лекарственной терапии	Провоцируют АФ: прием седативных, снотворных, наркотических средств, этанола, антидепрессантов. Могут усилить тяжесть АФ: бета-блокаторы, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИПП, ацетилсалициловая кислота, НПВП и их сочетания
Аллергены с индивидуальным повышенным риском возникновения АФ	Продукты питания: орехи, морепродукты, пищевые добавки, плавниковая рыба, моллюски, яйца, молоко, кунжут. Укусы насекомых: перепончатокрылые (пчелы, осы, муравьи). Ингалянты: перхоть пушных животных, пыльца растений и др. Латекс (натуральный каучуковый). Лекарственные препараты: бета-лактамы антибиотики, нервно-мышечные блокаторы, местные анестетики и т. д.
Другие сопутствующие факторы	Тяжелая АФ в анамнезе. Интенсивные физические упражнения. Психологический стресс. Гормональный фон (эстроген, прогестеронемия, менструация). Недостаток сна. Употребление алкоголя. Вирусные инфекции. Отсрочка введения эпинефрина. Отсутствие обучения пациентов с АФ и лиц, осуществляющих уход за ними. Неуверенность и страх при использовании автоматизированного инъектора эпинефрина. Трудности в общении (когнитивные нарушения, языковой барьер). Ограниченный доступ к экстренной медицинской помощи (удаленное местоположение, социальные факторы)

проходят анестезию, подвергаются оперативному или химиотерапевтическому лечению, получают терапию моноклональными антителами. Часто при наличии анафилактических проявлений, вызванных химиотерапией, ошибочно ставится диагноз токсической реакции. Следует учитывать, что такой атипичный симптом, как боль, может наблюдаться во время АФ, вызванной химиотерапией. А такие клональные нарушения, как синдром активации тучных клеток, являются частью широкого спектра АФ [23, 24]. Для практического здравоохранения представляет интерес основная характеристика различных фенотипов, эндотипов и БМ АФ, предлагаемых Castells M., представленных в табл. 3.

Таблица 3
Основная характеристика различных фенотипов, эндотипов и биомаркеров анафилаксии (адаптировано по [23])
Table 3
Main features of various anaphylaxis phenotypes, endotypes and biomarkers (adapted from [23])

Фенотипы	I тип IgE / не-IgE	Выделение цитокинов по типу цитокинового шторма	Смешанный тип	С участием компонента C5a, C4a
Триггеры	Аллергены окружающей среды, пищевые, антибиотики, яд перепончатокрылых, химиотерапия, моноклональные антитела	Химиотерапия, моноклональные антитела	Химиотерапия, моноклональные антитела	Рентгенконтрастные вещества, персульфатированный хондроитинсульфат, гликозаминогликаны, диализные мембраны
Эндотипы	Цитокины тучных клеток и базофилов	Участие Т-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов	Цитокины тучных клеток и базофилов. Участие Т-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов	Участие тучных клеток и базофилов с включением системы комплемента
Биомаркеры	Гистамин, триптаза	IL-6, IL1-β	Гистамин, триптаза, IL-6, IL1-β	Гистамин, триптаза
Клинические проявления	Гиперпродукция слизи, зуд, крапивница, затруднение глотания, нарушение дыхания, боль в спине, тошнота, рвота, диарея, сердечно-сосудистый коллапс	Лихорадка, озноб, тошнота, головная боль, боль в мышцах, артериальная гипотензия, снижение сатурации, ДВС-синдром	Лихорадка, озноб, головная боль, гиперпродукция слизи, сыпь, зуд, крапивница, затруднение глотания, нарушение дыхания, тошнота, рвота, диарея, сердечно-сосудистый коллапс	Артериальная гипотензия, гипоксемия

Таким образом, фенотипы АФ могут иметь клиническую картину, соответствующую аллергическим реакциям I типа, реакциям по типу цитокинового шторма и их комбинациям, а также реакциям с участием системы комплемента. Эндотипы, лежащие в основе этих фенотипов, включают механизмы: IgE- и не-IgE-опосредованные, высвобождения цитокинов, смешанных реакций, прямой активации иммунных клеток, участия системы комплемента [25]. При этом для IgE-опосредованных реакций клеточными мишенями будут тучные клетки, базофилы и другие иммунокомпетентные клетки и манифестируют соответствующие симптомы, связанные с действием медиаторов на органы-мишени [23, 26].

Следует учитывать, что такие БМ, как триптаза, определяются не везде и не всегда, а соответствующее лечение эпинефрином не назначается в большинстве случаев, что увеличивает риск неблагоприятных исходов [25]. Несмотря на достижения в области аллергологии, симптомы АФ по-прежнему остаются нераспознанными, часто диагноз не ставится, лечение откладывается, а основные ее причины недостаточно изучены [27, 28]. В этой связи с практических позиций требуется лучшее понимание

патофизиологии АФ с описанием фенотипов, эндотипов и БМ, доступных как в клинических, так и в исследовательских условиях.

Гиперчувствительность I типа, опосредованная IgE, является основным механизмом, лежащим в основе АФ. После воздействия аллергена ряд сигналов запускает выработку В-лимфоцитами аллерген-специфического IgE (феномен сенсibilизации). При последующих воздействиях комплекс антиген-аллерген-специфического IgE связывается со своим высокоаффинным рецептором (Fc-эпсилон R1) на тучных клетках и/или базофилах. При их адекватном взаимодействии происходит активация и дегрануляция данных клеток, вследствие чего высвобождаются предварительно синтезированные медиаторы, ферменты и цитокины, что, в свою очередь, способствует каскадному синтезу воспалительных медиаторов (триптазы, гистамина, лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, цитокинов) [25]. Медиаторы, напрямую воздействуя на различные виды тканей, вызывают соответствующую их локализации клиническую симптоматику. К процессу привлекаются и активируются дополнительные клетки крови, в частности эозинофилы, которые высвобождают ряд медиаторов, в том числе липидного происхождения, таких как простагландин D2 и цистеинил лейкотриены [29].

Ниже приводим клинические примеры различных фенотипов анафилаксии из коллекции собственных наблюдений, выполненных в рамках отдельного научного проекта НАН Беларуси «Разработать метод диагностики острых аллергических реакций у детей на основе теста активации тучных клеток».

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример гиперчувствительности I типа, ОАР 4-й степени тяжести [30]

Мальчик М., возраст 2 года 3 месяца. После употребления в пищу 3 кедровых орехов в течение минуты появились стрidor, лающий кашель, осиплость голоса, зуд глаз и носа, отек лица и языка. Кашель усиливался, появилось затруднение вдоха. Через 5 минут после начала симптомов ребенок почти не дышал, мышечный тонус значительно снизился, развилось предобморочное состояние. Мать самостоятельно начала оказывать первую помощь: дала дезлоратадин, затем сделала инъекцию дексаметазона, вынесла ребенка на балкон. Силами подросшей бригады скорой медицинской помощи (СМП) дополнительно введены дексаметазон с клемастином, ребенок был доставлен в стационар, госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). Из анамнеза: периодически проявления атопического дерматита, в возрасте 7–8 месяцев эпизод крапивницы после употребления вареного яйца. Проведено аллергологическое обследование: уровень Δ-триптазы превысил пороговые значения: $(1,2 \times 6875) + 2000 = 10250$ пг/мл, при этом острофазовый показатель триптазы имел величину 10511 пг/мл. Общий IgE у ребенка составил 335 кU/l, выявлена полисенсibilизация 4–5-го класса к пищевым и пыльцевым аллергенам. На фоне комплексной терапии (кортикостероиды, антигистаминные препараты, ингаляции с эпинефрином, ипратропия бромидом/фенотеролом) положительная динамика. Выписан из стационара на 5-й день по настоянию матери с рекомендациями продолжить прием АГП перорально. В анамнезе – частая крапивница и ангионевротический отек (АНО).

Фенотип реакций цитокинового шторма обусловлен высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1 β и IL-6, а их целевые клетки включают моноциты, макрофаги, тучные клетки и другие иммунные клетки с рецептором Fc гамма (Fc γ R), важным участником многих эффекторных функций иммунной системы, включая высвобождение воспалительных медиаторов и антителозависимую клеточную цитотоксичность. Отмечено, что часто триггерами таких реакций являются моноклональные антитела и препараты химиотерапии. Следует отметить, что данные средства используются для лечения как неопластических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, так и для аллергических заболеваний, включая эозинофильную БА и хроническую крапивницу [25, 31]. Реакции цитокинового шторма представляют собой острые, тяжелые и потенциально летальные системные осложнения вследствие продукции большого количества цитокинов и хемокинов, обеспечивающих развитие системных реакций [32]. IL-6 и другие провоспалительные цитокины, такие как IL-8, TNF- α , интерферон гамма (ИФН- γ) и IL-1 β , вызывают инактивацию кадгерина, который опосредует клеточную адгезию, что приводит к пропотеванию плазмы за счет повышенной проницаемости капилляров; более того, это вызывает образование тканевого фактора (тромбопластина) на клеточной поверхности моноцитов с последующей активацией внешнего пути коагуляции [25]. Эффекты провоспалительных цитокинов играют патологическую роль в развитии боли, тканевой гипоксии, гипотонии, дисфункции миокарда и, в конечном итоге, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и полиорганной дисфункции. IL-6 является информативным БМ реакций цитокинового шторма из-за его корреляции с тяжестью реакции и продолжительностью его циркуляции в сыворотке крови [25, 32]. Этот фенотип характеризуется ознобом, лихорадкой и общим недомоганием, за которыми следуют гипотония, десатурация и сердечно-сосудистый коллапс [23, 25].

Сочетание фенотипов I типа и фенотипа реакций цитокинового шторма дает смешанные реакции и, как правило, наблюдается во время химиотерапии и/или использования моноклональных антител. Для обеих фенотипов характерно наличие гипотонии, падение сатурации, сердечно-сосудистый коллапс. При этом симптомы IgE-опосредованных реакций, такие как гиперемия, зуд, крапивница, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, свистящие хрипы, тошнота, рвота, диарея и опасная для жизни АФ, возникающие вторично по отношению к высвобождению медиаторов тучных клеток/базофилов (триптаза, гистамин, лейкотриены и простагландины), перекрываются симптомами, обусловленными высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в виде озноба, лихорадки, недомогания, гипотонии, десатурации и сердечно-сосудистого коллапса, что делает невозможным дифференциацию механизмов [25].

Клинический пример ОАР 3-й степени тяжести, протекающей по смешанному типу

Девочка А., 12 лет. За 2,5 недели до госпитализации перенесла неуточненную вирусную инфекцию с кишечным и респираторным синдромами. Дебют заболевания с крапивницы, зуда рук, амбулаторно принимала хифенадин, проводились инъекции хлоропирамина и преднизолона, без существенной динамики. Доставлена бригадой СМП в стационар на 3-й день болезни в связи с ухудшением состояния и жалобами

на слабость, вялость, сонливость, отек век, губ и языка, чувство «кома в горле», затруднение вдоха и глотания, гиперемия лица, генерализованную крапивницу и зуд. Артериальное давление (АД) 100/50 мм рт. ст., пульс 110 ударов в минуту, частота дыхания (ЧД) 22 в минуту, SaO_2 97%. Бригадой СМП выполнено введение преднизолона с клемастином, ребенок госпитализирован в ОИТР, где находился 4 дня. Актуальные результаты обследования при поступлении: Д-димеры 4331,96 нг/мл, гиперфибриногенемия, СРБ 5,2 мг/л (норма до 5), общий IgE 28,45 кУ/л, уровни специфических IgE не повышены, следы белка в моче, незначительный лейкоцитоз с нейтрофилезом. Оценка уровня триптазы не выполнялась. Через 10 дней присоединились суставной синдром, геморрагическая сыпь, признаки системного воспаления, после дополнительного обследования (выявлены антинуклеарные антитела 5,5 УЕ/мл при норме до 1 УЕ/мл, антитела к 2-спиральной ДНК 220 МЕ/мл при норме до 25 МЕ/мл) ребенку был выставлен диагноз «системная красная волчанка» (СКВ). Следует отметить наличие у пациентки постепенного (за несколько дней) прогрессирования симптомов ОАР. В анамнезе – ребенок получает базисную терапию СКВ.

Реакции с участием комплемента (C5a, C4a) включают прямую активацию мастоцитов и других иммунных клеток путем активации комплемента, а также прямой и косвенной активации внутреннего пути коагуляции [29]. Иммунные комплексы воздействуют на систему комплемента, приводя к образованию анафилатоксинов, таких как C3a и C5a, которые, связываясь с рецепторами комплемента, приводят к высвобождению гистамина, лейкотриенов и простагландинов, что, в свою очередь, вызывает гиперемия, крапивницу, зуд, вазодилатацию, гипотонию и гипоксию. Этот механизм был описан для таких препаратов, как ванкомицин, контрастные вещества, диализные мембраны, и ряда инфузионных препаратов, которые суспендированы в определенных липидных носителях [25, 33, 34].

Клинический пример ОАР 5-й степени тяжести посредством прямой активации иммунокомпетентных клеток

Подросток В., 17 лет. Через 10 минут после введения рентген-контрастного препарата (с целью проведения планового МРТ коленных суставов) появились тошнота, бледность, тремор конечностей, потеря сознания, брадикардия до 48 ударов в минуту, снижение АД до 80/60 мм рт. ст. и сатурации до 89%. Кожно-слизистые проявления отсутствовали. Бригадой СМП пациент доставлен в педиатрический стационар, госпитализирован в ОИТР. Неотложная помощь включала введение эпинефрина и преднизолона, кардиотоническую поддержку (допамин), дотацию кислорода, инфузионную терапию. На фоне проведения последующей комплексной терапии (инфузионной, кортикостероидной, антигистаминной) отмечалась положительная динамика. В анамнезе – без хронической и острой аллергической патологии, за исключением местной реакции на укусы мошек. Аллергообследование: уровни триптазы (острофазового 1520,5 пг/мл, базисного 1224 пг/мл) и ее дельты – в пределах референтных значений; выявлена сенсibilизация 3-го класса к аллергену таракана, 2-го класса к абрикосу и 1-го класса к пекарским дрожжам. В анамнезе – без острых аллергических реакций.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время тщательно изучаются факторы, влияющие на риск возникновения АФ. Считается, что одним из наиболее важных известных факторов риска, связанных с фатальной АФ, является БА [35]. Пищевая АФ в равной степени поражает оба пола, а фатальная пищевая АФ преимущественно возникает у подростков и молодых людей, которые часто не знают о своем аллергическом статусе, при этом основным триггером выступают орехи деревьев (чаще фундук) [36]. АФ может быть вызвана многими продуктами, наиболее распространенными из которых являются коровье молоко, куриные яйца, арахис, орехи, рыба, моллюски, соя и пшеница с вариациями в зависимости от географии и местных пищевых привычек. Пищевая АФ преимущественно встречается у детей, но может возникнуть в любом возрасте [36, 37].

Еще одним значимым фактором риска АФ является синдром активации тучных клеток (САТК), при котором либо имеется наработка избыточного количества мастоцитов (клональные заболевания тучных клеток), либо мастоциты гиперреактивны (неклональные заболевания тучных клеток), также возможно сочетание этих процессов [24]. Мастоциты активируются и накапливаются в тканях из-за мутации усиления функции, обычно в гене рецептора KIT, который кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы, участвующий в регуляции важнейших функций тучных клеток, таких как дифференцировка, активация и восстановление после дегрануляции. Под воздействием триггера мастоциты избыточно высвобождают медиаторы, вызывая различные локализованные и системные симптомы. САТК относится ко всем расстройствам (включая АФ), которые появляются вследствие высвобождения вазоактивных медиаторов активированными тучными клетками [38, 39].

Активация базофилов *in vitro* с помощью различных (пищевых, инсектных, лекарственных и т. д.) аллергенов и измерение маркеров поверхностной активации или высвобождения медиаторов, таких как гистамин и лейкотриены, как полагают, отражает сенсбилизацию и активацию тучных клеток тканей [40, 41]. Базофильный активационный тест (БАТ) – это функциональный анализ на основе проточной цитометрии, который обнаруживает повышение маркеров активации и дегрануляции CD63 и CD203c на поверхности базофилов после воздействия антигенного стимула. Поскольку и тучные клетки, и базофилы связывают одни и те же специфические IgE, БАТ считается косвенным отражением активации тучных клеток [23]. Метод успешно применяется для оценки немедленных реакций ряда лекарственных препаратов (β -лактамов, миорелаксантов и др.). Кроме того, в Республике Беларусь создан тест активации непосредственно тучных клеток (mast cell activation test – MAT) на основе оценки уровня маркеров дегрануляции мастоцитов, дифференцированных из CD34+ гемопоэтических стволовых клеток донорской пуповинной крови [42].

Пациенты с обмороком, гипотонией или сердечно-сосудистым коллапсом при тяжелой АФ после укуса перепончатокрылых насекомых должны быть обследованы на наличие мутации KIT D816V, которая присутствует у более чем 95% пациентов с системным мастоцитозом, и, если результаты положительные, таким пациентам рекомендуется биопсия костного мозга [43]. В исследовании 1094 пациентов с аллергией на арахис и фундук, проведенном в аллергологической клинике Великобритании, проанализирована взаимосвязь тяжести АФ с сопутствующими заболеваниями. Более выраженный отек гортани был связан с тяжелым аллергическим ринитом, опасный для жизни бронхоспазм был взаимосвязан с тяжелой БА, а измененное

психическое состояние было ассоциировано с тяжелым атопическим дерматитом. Это не зависело от пола и возраста, хотя у взрослых в 9 раз чаще наблюдались серьезные реакции, чем у детей, и из 122 пациентов, у которых измерялись уровни АПФ и аминоксипептидазы, при их низких уровнях наблюдались более серьезные реакции, что подчеркивает роль брадикининов в пищевой АФ и, соответственно, необходимость прекращения приема иАПФ у пациентов с пищевой аллергией [44]. Кроме того, триггерами пищевой АФ могут быть такие факторы, как алкоголь, менструальный цикл или лекарственные препараты (например, НПВП).

Представляют практический интерес результаты еще одного описательного исследования и анализа случаев 86 654 госпитализаций 78453 пациентов с АФ за период с 2012 по 2021 г. французскими авторами, позволившими установить фенотипы АФ различной степени тяжести [45]. Триггеры были разделены на ятрогенные/лекарственные, пищевые, инсектные и неуточненные. Из общего числа случаев нетяжелая АФ у пациентов составила 93,7%, тяжелая (требовала госпитализации в отделение интенсивной терапии) – 5,9% случаев, фатальная АФ наблюдалась у 0,4% пациентов. Коморбидный индекс с $p < 0,001$ для всех групп составил 0,14 для нетяжелой, 0,33 для тяжелой и 0,6 для фатальной АФ, что означает, что связь была выше у пациентов с тяжелой и фатальной АФ. Применяв алгоритм кластеризации CLARA, Tanno L.K. с соавт. из общей выборки пациентов идентифицировали 3 кластера, распределенных в зависимости от тяжести. Кластер 1 включал легкие случаи АФ, в которых наблюдался самый низкий уровень фатальной АФ и был представлен исключительно женщинами преимущественно в возрасте 40–49 лет. Пациенты этого кластера имели преобладание идиопатической АФ, а также ангионевротический отек, аллергический контактный дерматит и хроническую крапивницу в качестве сопутствующих заболеваний. Кластер 2 включал умеренные случаи АФ, представленные в основном мужчинами старше 60 лет с анамнезом аллергии и/или ангионевротического отека, у которых развилась идиопатическая или, реже, пищевая АФ. Кластер 3 включает тяжелые случаи лекарственной АФ у женщин преимущественно старше 50 лет с разнообразной коморбидной патологией.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно ведутся исследования по выявлению фенотипов и эндотипов АФ. Большая часть работ выполнена на взрослой выборке, в связи с чем требуется акцентирование внимания на определении ключевых характеристик АФ в детской популяции. Систематизация информации о триггерах, БМ, факторах риска, фенотипах и эндотипах АФ станет ключом к лучшему пониманию механизмов развития данного опасного патологического состояния и позволит улучшить качество оказания как ургентной, так и профилактической помощи пациентам детского возраста и взрослым.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasilevski I.V. Endotype-oriented approach in allergic diseases – modern methodology of precision medicine. *Healthcare*. 2023;11:29–42. (in Russian)
2. Shute J. Biomarkers of asthma. *Minerva Med*. 2022;113:63–78. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07381-X
3. Puzzovio P.G. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers. *Asthma and Atopic Dermatitis. Front Pharmacol*. 2021;12:747364. doi: 10.3389/fphar.2021.747364
4. Fajt M.L. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015;135:299–310. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871

5. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18:716–725. doi: 10.1038/nm.2678
6. Amur S. Biomarker Qualification: Toward a Multiple Stakeholder Framework for Biomarker Development, Regulatory Acceptance, and Utilization. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:34–46. doi: 10.1002/cpt.136
7. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Genetic aspects of prognosis of efficiency and safety of pharmacotherapy of atopic bronchial asthma in children. *Farmateka.* 2016;14:14–19. (in Russian)
8. Vasilevski I.V. Individual prognosis questions of bronchial asthma in children. *Meditsinskie novosti.* 1997;12:3–9. (in Russian)
9. Vasilevski I.V. Markers and forms of hereditary predisposition as a basis for predicting bronchial asthma in children (PhD Thesis). Sankt Petersburg; 1992. 40 p. (in Russian)
10. Chuchalin A.G. Biological markers of respiratory disease. *Therapeutic Archive.* 2014;86(3):4–13. (in Russian)
11. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A., et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic Allergy. *PubMed.* 2019;74(6):1063–1080. doi: 10.1111/all.13732
12. Jensen-Jarolim E., Untertsmayr E. Gender-medicine spectra in allergology. *Allergy.* 2008;63:610–615. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01645.x
13. Chong K.W., Ruiz-Garcia M., Patel N., et al. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:473–478. doi: 10.1016/j.anaai.2019.12.023
14. Turner P.J., Campbell D.T. A food allergy syndrome by any other name. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:1458–1460. doi: 10.1111/cea.12425
15. Carlson G., Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): a review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:359–360. doi: 10.1016/j.anaai.2019.07.022
16. Turner P.J., Campbell D.E. Epidemiology of severe anaphylaxis: can we use population-based data to understand anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(5):441–50. doi: 10.1016/j.anaai.2019.07.022
17. Turner P.J., Worm M., Ansoategui I.J. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2019;12(10):100066. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100066
18. Worm M., Edenharter G., Ruëff F. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012;67(5):691–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02795.x
19. Dirks C.G., Pedersen M.H., Platzer M.H., et al. Does absorption across the buccal mucosa explain early onset of food-induced allergic systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1321–3. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.027
20. Martin T.R., Galli S.J., Katona I.M., et al. Role of mast cells in anaphylaxis: evidence for the importance of mast cells in the cardiopulmonary alterations and death induced by anti-IgE in mice. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1375–83. doi: 10.1172/JCI114025
21. DuToit G., Smith P., Muraro A., et al. Identifying patients at risk of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2024 Jun 11;17(6):100904. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100904. eCollection 2024 Jun
22. Beyaz Ş., Gelinck A. Anaphylaxis in Risky Populations. *Curr Pharm Des.* 2023;29(3):224–238. doi: 10.2174/138161282966221207105214
23. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):321–333. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012
24. Vasilevski I.V. Mast cell activation syndrome: possibilities for rational pharmacotherapy. *Healthcare.* 2023;12:24–35. doi: org/10.15789/1563-0625-MCA-2662. (in Russian)
25. Jimenez-Rodriguez T.W., Garcia-Neuer M., Alenazy L.A., et al. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018 Jun 20;11:121–142. doi: 10.2147/JAA.S159411
26. Muraro A., Worm M., Alviñi Ch., et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022;77(2):357–377. doi: 10.1111/all.15032
27. Muraro A., Dubois A.E.J., DunnGalvin A., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69:1026–1045. doi: 10.1111/all.12405
28. Vasilevski I.V., Ruban A.P. Idiopathic anaphylaxis in real medical practice. *Meditsinskie novosti.* 2024;11:16–20. (in Russian)
29. Reber L.L., Hernandez J.D., Galli S.J. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin. Immunol.* 2017;140:335–348. doi: 10.1126/scitranslmed.add6373
30. Ruban A.P. Severity assessment for acute allergic reactions. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2023;2:18–22. doi: 10.14427/jipai.2023.2.18. (in Russian)
31. Khan D.A. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:115–120.
32. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8:959–970. doi: 10.2217/imt.11.147
33. Finkelman F.D., Khodoun M.V., Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1674–1680. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.015
34. Bianchi A., et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Children. *Biomedicines.* 2024;12(3):527. doi: 10.3390/biomedicines12030527
35. Foong G.T., Fox A.T. Asthma, food allergy, and how they relate to each other. *Front Pediatr.* 2017;5:89.
36. Bock S.A., Muñoz-Furlong A., Sampson H.A. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:191–193. doi: 10.1067/mai.2001.112031
37. Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Castells M., et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* 2017;72(7):1006–1021. doi: 10.1111/all.13132
38. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):349–355. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.007
39. Olabarri M. Risk Factors for Severe Anaphylaxis in Children. *J Pediatr.* 2020;225:193–197. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.021
40. Romano A., Torres M.J., Castells M., et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127:67–73. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.047
41. Romanova I.V., Goncharov A.E. The Basophil activation test: technology of the method and application for clinical practice. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2018;1:26–34. doi: 10.14427/jipai.2018.1.26. (in Russian)
42. Romanova I.V., Goncharov A.E., Ruban A.P., et al. Immunofunctional properties of cultured human mast cells and their utilizing in diagnostics of IgE-mediated hypersensitivity reactions. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2025;3. (in Russian)
43. Castells M.C., Hornick J.L., Akin C., et al. Anaphylaxis after hymenoptera sting: is it venom allergy, a clonal disorder, or both. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:350–355. doi: 10.1016/j.jaip.2015.03.015
44. Summers C.W., Pumphrey R.S., Woods Ch.N., et al. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts inpatients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:632–638. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.003
45. Tanno L.K., Luong Ph.T.V., Megane D., et al. Unraveling determinants of severe anaphylaxis – A cluster analysis from a large national hospitalization database. *Journal of Allergy and Hypersensitivity Diseases.* 2024;1:100004. doi: 10.1016/j.jahd.2024.100004

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.009>



Buianova A. ✉, Kudakaeva A., Mahtaeva E., Sidorchuk M., Zhdanova E.
Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery
of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

A Novel Heterozygous Variant of the ADGRV1 Gene Associated with Epilepsy in a Young Patient: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Buianova A. – conceptualization, visualization; Kudakaeva A., Mahtaeva E. – examined the patient and analyzed clinical data; Buianova A., Kudakaeva A., Mahtaeva E., Sidorchuk M., Zhdanova E. – analyzed relevant literature, wrote and edited the manuscript.

Informed consent: the authors have the following types of informed voluntary consent: for photographing and using photographic materials for the purpose of their subsequent publication and for other purposes; for genetic testing (proband, mother, father, brother); for the publication of patient materials in medical and scientific journals.

Acknowledgements: the authors thank the Evogen laboratory and the Charity Fund for medical and social genetic aid projects "Life Genome" for the opportunity to conduct whole-genome sequencing.
The article is published in author's edition.

For citation: Buianova A., Kudakaeva A., Mahtaeva E., Sidorchuk M., Zhdanova E. A Novel Heterozygous Variant of the ADGRV1 Gene Associated with Epilepsy in a Young Patient: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):627–637. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.009>

Submitted: 09.08.2025

Accepted: 21.11.2025

Contacts: anastasiabuianova97@gmail.com

Abstract

Introduction. Generalized seizures in early childhood are often benign. Frequently, isolated events of this kind remain without sufficient attention from neurologists and pediatricians. However, in cases where seizures present with therapy-resistant course accompanied by developmental delay and phenotypic features, a hereditary origin of the condition should be considered. Next-generation sequencing (NGS) provides an opportunity to approach the underlying cause of epilepsy, as well as to perform differential diagnosis across its broad spectrum and potential outcomes.

Purpose. To demonstrate how performing molecular genetic analysis in a patient and his parents enables the interpretation of novel variants in epilepsy-associated genes and expands our understanding of its molecular mechanisms.

A case report. The proband, a 5-year-old boy, presented with delayed psychomotor and speech development and focal epilepsy with nocturnal and daytime seizures resistant to therapy. Clinical examination revealed dysmorphic features (deep-set eyes, high-arched palate, enamel and mandibular hypoplasia, transverse palmar crease), while brain MRI demonstrated bilateral mesial temporal sclerosis. The differential diagnosis was complicated by café-au-lait spots and thickened spinal nerve roots, necessitating the exclusion of neurofibromatosis, which was not genetically confirmed. Whole-genome sequencing identified a previously undescribed variant p.Arg1144Ter in the ADGRV1 gene, as well as a p.Asp212Glu variant in the MICAL1 gene. After a detailed analysis of the obtained results, including segregation analysis and reverse phenotyping, we were able to establish the genetic cause of the disease.

Conclusion. The case reported highlights the importance of sequencing, and, when clinical situations are unclear, of re-sequencing to clarify the genetic nature of epilepsy, and further expands the range of epileptic phenotypes associated with ADGRV1.

Keywords: epilepsy, epileptic encephalopathy, developmental delay, whole genome sequencing, ADGRV1, p.Arg1144Ter, MICAL1

Буянова А.А. ✉, Кудакеева А.А., Махтаева Э.Ш., Сидорчук М.А., Жданова Е.С.
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского
медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Новый гетерозиготный вариант гена ADGRV1, ассоциированный с развитием эпилепсии у молодого пациента: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Буянова А.А. – концепция и визуализация; Кудакеева А.А., Махтаева Э.Ш. – клиническое обследование пациента и анализ данных; Буянова А.А., Кудакеева А.А., Махтаева Э.Ш., Сидорчук М.А., Жданова Е.С. – работа с литературой, написание и редактирование статьи.

Информированное согласие. Авторы имеют следующие виды информированных добровольных согласий: на фотографирование и использование фотографических материалов с целью их дальнейшей публикации и в иных целях; на генетическое тестирование (пробанд, мать, отец, брат); на публикацию материалов пациента в медицинских и научных изданиях.

Благодарности: авторы благодарят лабораторию «Эвоген» и благотворительный фонд «Геном жизни» за возможность проведения полногеномного секвенирования.

Статья опубликована в авторской редакции.

Для цитирования: Буянова А.А., Кудакеева А.А., Махтаева Э.Ш., Сидорчук М.А., Жданова Е.С. Новый гетерозиготный вариант гена ADGRV1, ассоциированный с развитием эпилепсии у молодого пациента: клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):627–637. (На англ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.009>

Подана: 09.08.2025

Принята: 21.11.2025

Контакты: anastasiabuianova97@gmail.com

Резюме

Введение. Генерализованные судороги в раннем детском возрасте нередко являются доброкачественными. Часто единичные эпизоды подобных состояний остаются без должного внимания невролога и педиатра. Однако в тех случаях, когда приступы характеризуются резистентным к терапии течением на фоне задержки развития и наличия особенностей фенотипа, стоит задуматься о наследственной природе сложившегося состояния. Приблизиться к пониманию первопричины эпилепсии, а также осуществить дифференциальную диагностику ее широкого спектра и возможных исходов помогает секвенирование нового поколения (NGS).

Цель. Продемонстрировать, как проведение молекулярно-генетического анализа пациенту и его родителям позволяет интерпретировать новые варианты в генах, ассоциированных с эпилепсией, и расширяет представления о ее молекулярных механизмах.

Клинический случай. У пробанда, мальчика 5 лет, отмечались задержка психоречевого развития и фокальная эпилепсия с ночными и дневными приступами, резистентными к терапии. При осмотре выявлены дизморфии (глубоко посаженные глаза, готическое небо, гипоплазия эмали и нижней челюсти, поперечная ладонная складка), а МРТ головного мозга показала двусторонний мезиальный височный склероз. Дифференциальный диагноз осложняли пятна типа café-au-lait и утолщение спинномозговых корешков, что требовало исключения нейрофиброматоза, однако он не был подтвержден генетически. При секвенировании полного генома выявлен ранее не описанный вариант p.Arg1144Ter в гене ADGRV1, а также вариант p.Asp212Glu в гене MICAL1. После подробного анализа полученных результатов, в том числе проведения анализа сегрегации и обратного фенотипирования, нам удалось установить генетическую причину заболевания.

Заключение. Представленный случай подчеркивает важность применения, а при неясных клинических ситуациях – повторного проведения секвенирования для уточнения генетической природы эпилепсии, а также расширяет спектр эпилептических фенотипов, связанных с ADGRV1.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, задержка развития, полногеномное секвенирование, ADGRV1, p.Arg1144Ter, MICAL1

■ INTRODUCTION

Epilepsy is a neurological disorder in which altered neuronal activity causes seizures, periods of unusual behavior, and, sometimes loss of consciousness [1]. Focal seizures occur in neural networks limited by one cerebral hemisphere, they fall into three subtypes, but generalized seizures involve both hemispheres and are divided into six subtypes. Epileptic spasms are located in a separate group, the most famous form of them are infantile spasms [2].

Diagnosis of epilepsy is based on clinical observation, family history, as well as medical tests with the electroencephalography (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI) as the core parts [3]. Genetic causes underlie epilepsy in about 40% of cases [4]. According to The Human Phenotype Ontology, 1908 genes are associated with epilepsy [5].

The apparent worldwide trend of an increase in the number of cases of epilepsy detection among children is a pressing problem, both for medical and social care and for rehabilitation of such patients. According to the meta-analysis, in 2017, the prevalence of epilepsy among the global population is 0.76%, and the average rate of incidence of epilepsy is 61.4 per 100,000 people per year [6]. In the Russian Federation, in 2010, 0.34 per cent of the population suffered from epilepsy, the underlying cause of generalized epilepsy was unknown in the vast majority of cases, and of localized epilepsy – in a third of cases [7].

Depending on etiology, epilepsy can be idiopathic, symptomatic, and cryptogenic [2]. Genetic research has revealed a number of mutations in genes associated with idiopathic epilepsy that include sodium channels (SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN9A), potassium channels (KCNA1, KCNMA1, KCNMB3, LCNJ10, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCNT2, KCNU1, KCNH1, KCND2), calcium channels (CACNA1A, CACNA1S, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1B, CACNA1E, CACNA1G, CACNA1H), nicotinic acetylcholine receptors

(CHRNA4, CHRN2), ligand-dependent GABAR (GBA1, GABRG2, GABRB3), glutamate receptors (GRIN2A), nicotinic acetylcholine receptors (CHRNA2, CHRNA4 и CHRN2) and mutation genes of non-ionic channels (LGI1, PRRT2, EFHC1, PRICKLE, RFX1, DEPDC5) [8]. Symptomatic epilepsy is associated with organic brain pathology, which can be both acquired (kymatopathies, postnatal brain injuries, etc.) and genetically induced, such as neurofibromatosis, Rett syndrome and fragile X syndrome [2].

In this study, we demonstrate the clinical case of a male proband with complaints of delayed language and speech development, epileptic seizures, facial microanomalies. Whole genome sequencing (WGS) revealed a previously undescribed p.Arg1144Ter variant in the ADGRV1 gene, as well as p.Asp212Glu variant in the MICAL1 gene. Following a detailed analysis of the results, including the segregation analysis and phenotype matching, it was possible for us to establish the molecular-genetic cause of the disease.

■ CASE REPORT

Past medical history

Proband from an unrelated marriage, from the 2nd pregnancy (1st pregnancy – boy, sibs), 2 births. The pregnancy proceeded against the background of oligohydramnios, increased BP in the third trimester and anaemia. Labor at the age of 38 weeks, the body weight at birth – 3800 g, the body length – 51 cm. Apgar score – 8/9 points.

Early motor, speech and language development: he has been holding head up since 3 months of age, rolling over both ways 7 months of age, sitting without support at 8 months of age, he didn't crawl, he has been walking since 13 months of age (after

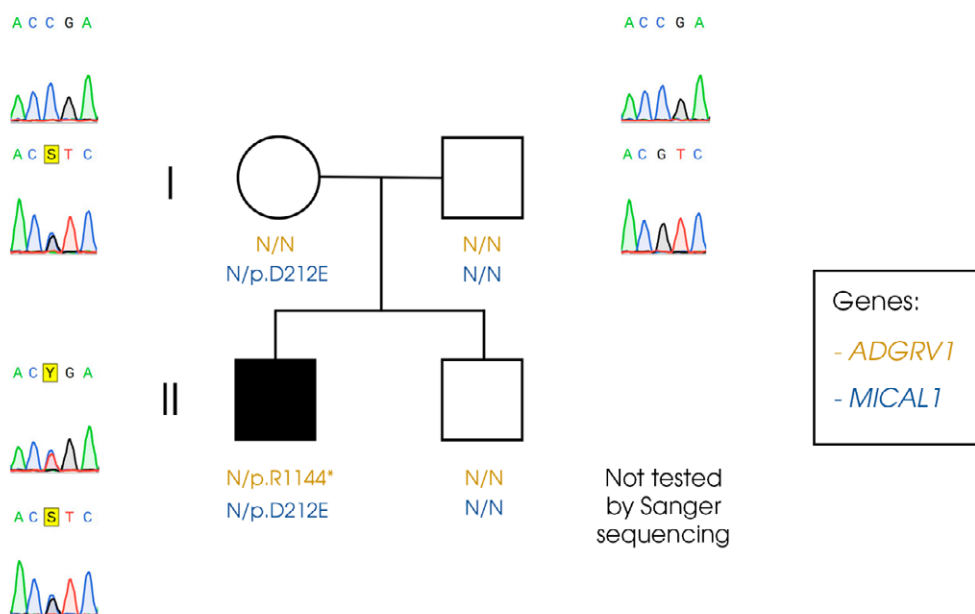


Fig. 1. Family pedigree. Designations: shaded figure – affected family member; blanched figure – healthy family member; N – wild-type protein

numerous rehabilitation courses). Poor speech made up of syllabics after 4 years of age. Up to 3 years of age he did not chew, received only porridge-like food.

Genealogical history is shown in Figure 1.

Medical history

In the proband, caucasian boy, immediately after birth there were problems: he did not begin to scream, did not open his eyes for 3 days, refused breastfeeding. The skin was "parchment paper", cracks were revealed. Kefalogematomas were also found.

At the age of 3 months there were complaints of high muscle tone, head rotation and view in one direction. At that time, X-ray imaging revealed a C1 subluxation, in connection with which active rehabilitation activities were being carried out: massage, PantoHam® (active substance – hopantenic acid), Cortexin® (active substance – polypeptides of cattle cerebral cortex), as well as the child was wearing a cervical collar for up to 6 months. Amid the therapy, he grew stronger, began sitting and later walking.

At the age of 3, the first night attacks of vomiting occurred (up to 6 times) accompanied by tremor of arms and legs. The child was conscious, got excited, was crying, and then fell asleep. Such attacks, accompanied by vomiting, continued for 6 months during night sleep. At the age of 4, the boy had also daytime episodes.

In April 2021, the child was diagnosed with: Epilepsy cryptogenic. Valproic acid was prescribed at 125 mg × 2/day for 6 months, but against the background of taking this drug, the proband showed the pathological reaction in the form of rash and the drug was cancelled. The child was transferred to Levetiracetam 500 mg/day in two doses. The seizures stopped for 6 months, then they manifested again.

At the age of 5, the child suffered a severe attack with a pronounced headache, shivering and fainting. After waking up the child was in a state of numbness and the result was a significant reversal in speech and language development. The Levetiracetam dosage was increased up to 1000 mg/day in two doses, and, besides, Lacosamide was prescribed at a dosage of 16 ml/day.

Physical examination

Condition of the patient: fair. Conscious: normal. Position: active. The child currently weighs is 18 kg (percentile 10–25%), height – 115.5 cm, however, body mass index is 13.49 (percentile 25–50%). The surface area of the child's body is 0.76 m². The head circumference at measurement is 52 cm (percentile 50–75%). Physical development is assessed as average, harmonious.

Microanomalies: deep-set eyes, long eyelashes, arched palate, tooth enamel hypoplasia, mandibular hypoplasia, transverse palmar crease on the right hand, visible veins on chest (figure 2). Skin: pure, single mild pigmented spots of "café au lait" type, less than 5.

Genital organs: Properly formed by male type.

Eyes: Hypermetropia of weak degree (OU). Hearing: without pathology.

Neurological status: adequate response to the examination. He executes commands. Delayed speech and language development. Indistinct, dysarthric speech. The boy is disinhibited, hyperactive. Focal and general brain symptoms are absent. Coordination violations are absent.



Fig. 2. Patient's appearance

Medical tests

23.02.2021 at the age of 4, video electroencephalography (VEEG) test (Fig. 3) was carried out: background rhythms and sleep patterns were normal, in a dream, a slow spike wave, a polyspike wave diffuse short discharges with a regional accent in the left frontal – lower frontal area were detected.

13.12.2021 MRI of the spinal cord (with contrast): MRI signs of local thickening of spinal roots, accumulating the contrast agent, at C6, C7, Th1, L2-5, S1-2 levels on both sides, S3 on the right (more likely corresponds to neurofibromas).

14.02.2022 daytime VEEG test with a sleep record against the background of 500 mg per day Levitracetam therapy: 9 Hz basic rhythm. Physiological sleep patterns were shaped by age. In a dream, spike-polyspike slow wave diffuse discharges were detected, low index.

15.02.2022 MRI of the brain according to Tesla epi protocol 3: bilateral mesial temporal sclerosis. 16.02.2022 MRI of the brain by epi protocol again: MRI picture of the left hippocampus reduction, a clinical-laboratory correlation was required.

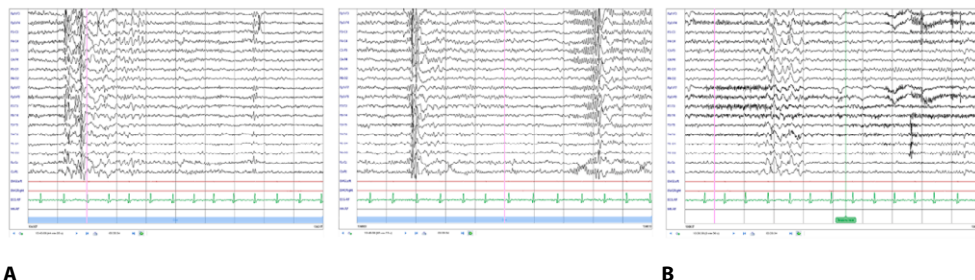


Fig. 3. Video electroencephalography test: sleep (A) and wakefulness (B)

23.06.2022 MRI of the brain. Conclusion: Focal changes in the intensity of the MRI signal from brain matter were not detected.

23.06.2022 MRI of the spine. Conclusion: pathology of the spine was not detected.

Molecular genetic testing was carried out for the differential diagnostic purposes: no clinically significant variants associated with neurofibromatosis were found.

The CLCN2 gene contains the heterozygous nonsynonymous variant c.1886G>A (NM_004366.6), which has not been previously described, leading to the amino acid replacement of p.Arg629His. Population frequency is 0.00001314 (gnomAD v3.1.2 [9]). Germline heterozygous variants of CLCN2 are associated with Hyperaldosteronism, familial, type II (MIM 6605635), as well as with a susceptibility to Epilepsy, idiopathic generalized, 11 (MIM 607628). The total estimation of in silico pathogenicity predictors suggests that the variant (MetaRNN = 0.774) is likely to be pathogenic. According to the RUSeq database [10], the variant was found in one affected person out of 9,572 examined and was not found in a healthy population. In the ClinVar database the variant is annotated as a variant of uncertain significance by one laboratory [11]. The replacement was validated by the Sanger sequencing method, and the segregation analysis was carried out; a similar variant was found in the proband's mother.

29.06.2022 Established clinical diagnosis: Epilepsy focal genetic/structural. Delayed speech and language development, dysarthria.

07.10.2022 Chromosomal microarray analysis was performed for the differential diagnostic purposes: Molecular karyotype analysis (according to ISCN 2020): arr(X,Y) x1, (1-22)x2. Aneuploidy: not detected. Copy number variation (CNV): not revealed. Heterozygosity loss sites containing genes associated with imprinting phenomenon: not detected. Total size of long (>3,000,000 ppt) heterozygosity loss sights: general population norm. Pathogenic chromosomal imbalance was not detected.

19.11.2022 Re-sequencing of the whole genome in another genetic laboratory was carried out:

An heterozygous nonsense variant c.3430C>T (ENST00000405460.9) of the ADGRV1 gene, previously undescribed in association with epilepsy, was discovered, leading to terminating at position 1144 (p.Arg1144Ter). The variant can disrupt protein structure (loss-of-function, or LOF), which is the cause of the disease (437 pathogenic LOF variants of the ADGRV1 gene have been reported) and is located in an exon encoding amino acid residues of the CalX-β9 functional domain, where 6 pathogenic variants were found (Internet resource Varsome). Heterozygous germline variants of ADGRV1 have been described in patients with febrile seizures, familial, 4 (MIM 604352). We found 10 chromosomes with this allele in the gnomAD v.4.0.0. This variant is not found in the RUSeq, and, besides, it is annotated pathogenic due to Usher syndrome. BayesDel addAF and BayesDel noAF pathogenicity meta-predictors in silico consider the variant to be pathogenic.

A previously undescribed nonsynonymous variant c.636C>G (NM_022765.4) of the MICAL1 in the heterozygous state has been discovered, resulting in the amino acid replacement p.Asp212Glu. Germline heterozygous variants of MICAL1 were described in patients with autosomal-dominant lateral temporal epilepsy [12]. The variant is not found in the gnomAD v.4.0.0. and RUSeq population frequency databases. The total estimation of pathogenicity predictors in silico assumes that the variant is probably benign (MetaRNN = 0.324).

17.05.2023 These variants were validated by Sanger sequencing method; the segregation analysis was performed: a similar variant of the ADGRV1 gene was not found in both parents. A similar variant of the MICAL1 gene was found in the proband's mother.

■ DISCUSSION

ADGRV1 is a G protein-coupled calcium-binding receptor of the secretin family (class B GPCR subfamily), primarily expressed in the central nervous system, retina and inner ear [13] and it is necessary for the development of GABAergic interneurons in the auditory cortex [14]. The ADGRV1b protein isoform consists of 6,306 amino acid residues (a.a.) and is the largest human protein located on the cell surface, and, besides, ADGRV1a and ADGRV1c isoforms exist. ADGRV1 is thought to be involved in Ca²⁺ cell homeostasis, transcription regulation, pre-mRNA splicing, cell differentiation and maintenance of primary ciliate structural integrity [15].

The ADGRV1 gene resides in the short arm of chromosome 5 (q14.3) and is associated with Usher syndrome type 2C (MIM 605472), which has a digenic-dominant or autosomal recessive type of inheritance and is characterized by congenital sensorineural hearing loss and retinitis pigmentosa. The gene is also associated with febrile seizures, familial, 4 (MIM 604352), and the disease has been shown to develop both in the presence of one mutant allele and two in trans [16]. This condition is characterized by incomplete penetrance and phenotypic variability [17]. In patients with type 4 febrile seizure syndrome, variants of VLGR1b and VLGR1c isoforms are more common, but in the case of Usher syndrome, VLGR1b and VLGR1a are more common, due to their different tissue-specific expression. Heterozygous patients with mild hearing impairment are known to be evidence of phenotypic overlap of the two diseases [18], but it does not exclude the existence of a second clinically significant variant of the ADGRV1 gene and/or PDZD7, not detected when diagnosed.

The ADGRV1 gene was first associated with epilepsy in a mouse model of audiogenic seizures in 1998 [19], 2 years later it was confirmed in individuals [20]. To date, at least 34 variants have been described in a range of literary data [16,18], but changes in patients with seizures are found not only in the ADGRV1 gene [21], and some of the variants are benign according to the ACMG criteria, which reflects a lack of plausibility of the gene-phenotype relationship in the OMIM database.

Of the variants studied to date, 30 are missense, 4 variants are nonsense: c.9679C>T/p.Arg3227Ter (juvenile myoclonic epilepsy with febrile seizures) [21], c.8495C>A/p.Ser2832Ter (febrile and afebrile seizures) [22], c.7560delA/p.Asn2521IlefsX19 (generalized tonic-clonic seizures) and c.10724_10725insG/p.Ile3575MetfsX2 (generalized tonic-clonic seizures) [18]. Notably, variants described in patients with epilepsy were also found in patients with Usher syndrome, for example, the above-mentioned p.Arg3227Ter (in gnomAD, we identified 10 healthy individuals who were heterozygotes for this variant, similar to our finding with the p.Arg1144Ter variant).

Patients with two variants of the ADGRV1 gene had the following phenotypes: benign epilepsy with centrotemporal spikes (p.Val272Ile/p.Asn3028Ser), atypical benign partial epilepsy (p.Ala3657Val/p.Met4419Val) [16] and atypical pediatric epilepsy with centrotemporal spikes with negative myoclonus (p.Gly2756Arg/p.Glu4410Lys) [23].

Sodium channel blockers are known to be effective in treating patients with epilepsy associated with ADGRV1 [18]. In the pathogenesis of studied epilepsy, the most critical

changes are in CalX- β domains, which encode the site responsible for Ca²⁺ homeostasis in neurons [24].

The closest genomic coordinates to our variant is c.3268A>G/p.Ile1090Val, which affects the neighboring CalX- β 8 domain and is found in a patient with absence epilepsy of early debut and intellectual retardation [23].

Another MICAL1 gene (molecule interacting with CasL) is located on the long arm of chromosome 6 (6q21) [25]. The protein Mical-1 encoded by it is a cytosolic enzyme of the MICAL family and it has monooxygenase activity against actin filaments [26], with a molecular mass of 118 kDa it consists of 1067 a.a. The protein is expressed in the thymus, lung, spleen, kidney, testis, hematopoietic cells [25], lens epithelium cells, retina, olfactory system, nervous tissue, including in the cerebral cortex and hippocampus cells, and is also involved in neural development and neuroplasticity [27]. Mical-1 includes several domains, the most important is the enzymatically active NH₂-terminal monooxygenase domain (a.a. 1-489) [26], other domains are regulatory (calponin-homology (CH) domain, LIM domain, coiled-coil (CC) domain at the COOH terminus) [25]. Mical-1 is important for axon growth [26], it plays a role in protecting oligodendrocytes from oxidative stress and apoptosis [28]. It has been shown that Mical-1 expression levels are reduced in the temporal cortex in patients with epilepsy, as well as in pilocarpine-induced epileptic rat hippocampus [29].

The MICAL1 gene has been implicated in autosomal-dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE) [12]. ADLTE is characterized by focal and secondary-generalized tonic-clonic

Comparative analysis of epilepsy-related MICAL1 variants and patients' phenotypes

	Patient 1 [30]	Patient 2 [12]	Patient 3 [12]	Our Proband
Diagnosis	ADLTE	ADLTE	ADLTE	Focal epilepsy (without absences)
Gender	Female	Female	Female	Male
Age of onset	6 years	10 years	30 years	3 years
Variant	c.3189-3190del (p.Ala1065fs), heterozygous	c.448G>A (p.Gly150Ser), heterozygous	c.1937G>A (p.Arg646Gln), heterozygous	c.636C>G, (p.Asp212Glu), heterozygous
Was it detected in a healthy individual?	-	-	+	+
Delayed psychomotor and speech development	-	-	-	+
Tonic-clonic seizures	+	+	+	-
Focal seizures	++	++	+	++
Auditory hallucinations	++	++	+	-
Brain MRI	N	N	N	N
EEG	Unknown	Sharp-waves over the left fronto-temporal region	Slow-wave and spike-wave complexes over the left fronto-temporal region	Spike-polyspike slow wave complexes over the left frontal and lower frontal region
Response to therapy	+++	+++	+++	+

Notes: ADLTE – autosomal-dominant lateral temporal epilepsy; EEG – electroencephalography; MRI – magnetic resonance imaging.

seizures accompanied by auditory auras and other lateral temporal symptoms. The disease typically manifests between 8 and 50 years of age, and interestingly, it is associated with no structural changes in the brain, contributing to the benign course of the disease [30]. Three specific variants of the MICAL1 gene have been identified in association with the ADLTE phenotype (see Table for details).

The first variant, c.3189_3190del, is presented in a heterozygous state, leading to a frameshift with the deletion of the last three amino acids (a.a.) of the Mical-1 protein and the addition of 59 a.a. at the CC-domain of the protein (p.Ala1065fs). The second variant, a heterozygous c.448G>A, results in the substitution of glycine at position 150 with a serine (p.Gly150Ser) in the monooxygenase domain [12]. These genetic changes are hypothesized to increase enzyme activity by disrupting its autoinhibitory mechanism, potentially influencing axon growth during neuronal development [31]. The role of a previously undescribed heterozygous p.Arg646Gln variant in the development of ADLTE in a third individual remains unproven [12].

While our identified c.636C>G variant in the MICAL1 gene was found in a healthy proband's mother and is predicted by MetaRNN's meta-pathogenic predictor to have no pathogenic effect, its potential contribution to the proband's disease remains uncertain. It's important to note that the disease may potentially debut at a later age. Additionally, for ADLTE of another etiology, incomplete penetrance and the possibility of non-monogenic inheritance have been specified [32, 33].

■ CONCLUSIONS

Summarizing the aforementioned data, it can be reasonably concluded that the proband likely has familial febrile seizures 4 associated with a mutation in the ADGRV1 gene.

Our study highlights the significant clinical impact of high-throughput genomic sequencing in identifying the causes of developmental delay in epilepsy and emphasizes the importance of segregation analysis. An integrated approach to diagnosing epilepsy, considering clinical and anamnestic data, is essential for initiating timely treatment and slowing the progression of the disease. Understanding the clinical features of the disease and its differential diagnosis expedites the diagnostic process, enabling the timely initiation of etiotropic therapy.

The identification of potentially significant new genes and their variants, as described in our study, broadens the diagnostic spectrum, bringing us closer to unraveling the etiology of epilepsy and developing possible effective treatments.

■ REFERENCES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. doi: 10.1111/epi.12550
2. Sirven JJ. Epilepsy: A Spectrum Disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(9):a022848. Published 2015 Sep 1. doi: 10.1101/cshperspect.a022848
3. Ponnatapura J, Vemanna S, Ballal S, Singla A. Utility of Magnetic Resonance Imaging Brain Epilepsy Protocol in New-Onset Seizures: How is it Different in Developing Countries? *J Clin Imaging Sci*. 2018;8:43. Published 2018 Nov 15. doi: 10.4103/jcis.JCIS_38_18
4. Guerri G, Castori M, D'Agruma L, et al. Genetic analysis of genes associated with epilepsy. *Acta Biomed*. 2020;91(13-S):e2020005. Published 2020 Nov 9. doi: 10.23750/abm.v91i13-S.10596
5. Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D865–D876. doi:10.1093/nar/gkw1039

6. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509
7. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «Epilepsy and epileptic status in adults and children». Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_1
8. Chen T, Giri M, Xia Z, et al. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1841–1859. Published 2017 Jul 13. doi: 10.2147/NDT.S142032
9. Chen S, Francioli LC, Goodrich JK, et al. A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes. *Nature*. 2024;625(7993):92–100. doi: 10.1038/s41586-023-06045-0
10. Barbitoff YA, Khmelkova DN, Pomerantseva EA, et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. *Natl Sci Rev*. 2024;11(10):nwae326. Published 2024 Sep 14. doi: 10.1093/nsr/nwae326
11. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, et al. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D835–D844. doi: 10.1093/nar/gkz972
12. Dazzo E, Rehberg K, Michelucci R, et al. Mutations in MICAL-1 cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Ann Neurol*. 2018;83(3):483–493. doi: 10.1002/ana.25167
13. McMillan DR, Kayes-Wandover KM, Richardson JA, White PC. Very large G protein-coupled receptor-1, the largest known cell surface protein, is highly expressed in the developing central nervous system. *J Biol Chem*. 2002;277(11):785–792. doi: 10.1074/jbc.M108929200
14. Libé-Philippot B, Michel V, Boutet de Monvel J, et al. Auditory cortex interneuron development requires cadherins operating hair-cell mechano-electrical transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(30):7765–7774. doi: 10.1073/pnas.1703408114
15. Knapp B, Roedig J, Roedig H, et al. Affinity Proteomics Identifies Interaction Partners and Defines Novel Insights into the Function of the Adhesion GPCR VLGR1/ADGRV1. *Molecules*. 2022;27(10):3108. Published 2022 May 12. doi: 10.3390/molecules27103108
16. Liu Z, Ye X, Zhang J, et al. Biallelic ADGRV1 variants are associated with Rolandic epilepsy. *Neuro Sci*. 2022;43(2):1365–1374. doi: 10.1007/s10072-021-05403-y
17. Dahawi M, Elmagzoub MS, A Ahmed E, et al. Involvement of ADGRV1 Gene in Familial Forms of Genetic Generalized Epilepsy. *Front Neurol*. 2021;12:738272. Published 2021 Oct 21. doi: 10.3389/fneur.2021.738272
18. Zhou P, Meng H, Liang X, et al. ADGRV1 Variants in Febrile Seizures/Epilepsy With Antecedent Febrile Seizures and Their Associations With Audio-Visual Abnormalities. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:864074. Published 2022 Jun 23. doi: 10.3389/fmol.2022.864074
19. Skradski SL, White HS, Ptáček LJ. Genetic mapping of a locus (mass1) causing audiogenic seizures in mice. *Genomics*. 1998;49(2):188–192. doi: 10.1006/geno.1998.5229
20. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet*. 2000;9(1):87–91. doi: 10.1093/hmg/9.1.87
21. Lee CG, Lee J, Lee M. Multi-gene panel testing in Korean patients with common genetic generalized epilepsy syndromes. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199321. Published 2018 Jun 20. doi: 10.1371/journal.pone.0199321
22. Nakayama J, Fu YH, Clark AM, et al. A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Ann Neurol*. 2002;52(5):654–657. doi: 10.1002/ana.10347
23. Myers KA, Nasioulas S, Boys A, et al. ADGRV1 is implicated in myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(2):381–388. doi: 10.1111/epi.13980
24. Zündorf G, Reiser G. Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(7):1275–1288. doi: 10.1089/ars.2010.3359
25. Suzuki T, Nakamoto T, Ogawa S, et al. MICAL, a novel CasL interacting molecule, associates with vimentin. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14933–14941. doi: 10.1074/jbc.M111842200
26. Terman JR, Mao T, Pasterkamp RJ, et al. MICALs, a family of conserved flavoprotein oxidoreductases, function in plexin-mediated axonal repulsion. *Cell*. 2002;109(7):887–900. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00794-8
27. Pasterkamp RJ, Dai HN, Terman JR, et al. MICAL flavoprotein monooxygenases: expression during neural development and following spinal cord injuries in the rat. *Mol Cell Neurosci*. 2006;31(1):52–69. doi: 10.1016/j.mcn.2005.09.001
28. Xu C, Mao L, Tian H, et al. MICAL1 (molecule interacting with CasL 1) protects oligodendrocyte cells from oxidative injury through regulating apoptosis, autophagy in spinal cord injury. *Neurosci Lett*. 2021;750:135712. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135712
29. Luo J, Xu Y, Zhu Q, et al. Expression pattern of Mical-1 in the temporal neocortex of patients with intractable temporal epilepsy and pilocarpine-induced rat model. *Synapse*. 2011;65(11):1213–1221. doi: 10.1002/syn.20961
30. Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia*. 2003;44(10):1289–1297. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.20003.x
31. Haikazian S, Olson MF. MICAL1 Monooxygenase in Autosomal Dominant Lateral Temporal Epilepsy: Role in Cytoskeletal Regulation and Relation to Cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):715. Published 2022 Apr 19. doi: 10.3390/genes13050715
32. Ottman R, Winawer MR, Kalachikov S, et al. LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology*. 2004;62(7):1120–1126. doi: 10.1212/01.wnl.0000120098.39231.6e
33. Michelucci R, Pasini E, Malacrida S, et al. Low penetrance of autosomal dominant lateral temporal epilepsy in Italian families without LGI1 mutations. *Epilepsia*. 2013;54(7):1288–1297. doi: 10.1111/epi.12194



Парфененко М.А.^{1,2} ✉, Кострюкова А.М.^{1,2}, Рябикина П.С.², Курамагомедова Р.Г.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Синдром Примроуз: описание двух клинических случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Парфененко М.А., Кострюкова А.М., Рябикина П.С., Курамагомедова Р.Г. – обследование пациентов и анализ клинических данных; Парфененко М.А., Кострюкова А.М. – анализ научной литературы; Парфененко М.А., Кострюкова А.М. – написание рукописи; все авторы ознакомились с рукописью и одобрили ее.

Информированное согласие. Авторы имеют следующие виды информированного согласия: на генетическое тестирование пациентов и их родителей; на публикацию материалов пациентов в медицинских и научных журналах.

Благодарности: авторы признательны благотворительному фонду медико-социальных инициатив «Геном жизни» за проведение молекулярно-генетических исследований пациентам.

Для цитирования: Парфененко М.А., Кострюкова А.М., Рябикина П.С., Курамагомедова Р.Г. Синдром Примроуз: описание двух клинических случаев. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):638–646. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.010>

Подана: 25.08.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: masha.parfenenko@student.msu.ru

Резюме

Синдром Примроуз – редкая синдромальная форма нарушения нервно-психического развития, ассоциированная с патогенными вариантами в гене ZBTB20 (3q13.31). Клиническая картина характеризуется нарушением интеллектуального и речевого развития, аутизмом, прогрессирующими поражениями скелета и метаболическими нарушениями. В работе представлены результаты глубокого фенотипирования двух пациентов с синдромом Примроуз: одного с протяженной делецией 3q13.31, включающей ZBTB20, и одного с изолированной мутацией в ZBTB20. У обоих пациентов выявлен характерный фенотип синдрома Примроуз, включающий выраженную задержку психомоторного и речевого развития, мышечную гипотонию, специфический лицевой фенотип, аномалии строения головного мозга, а также деформации нижних конечностей. У пациента с делецией 3q13.31 клинические проявления были более выраженными, чем у пациента с изолированной мутацией ZBTB20, что может объясняться вовлечением дополнительных генов (в первую очередь ATR6V1A), модифицирующих фенотип. Полученные данные указывают на ключевую роль ZBTB20 в патогенезе как моногенной, так и микроделеционной формы синдрома Примроуз, а также вклад других генов, расположенных в локусе 3q13.31, в формирование фенотипа у пациентов.

Ключевые слова: синдром Примроуз, ZBTB20, 3q13.31, генетические модификаторы фенотипа, синдромальное расстройство нервно-психического развития

Parfenenko M.^{1,2} ✉, Kostryukova A.^{1,2}, Ryabikina P.², Kuramagomedova R.¹

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

² Medical Scientific and Educational Institute of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Primrose Syndrome: Two Case Reports

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Parfenenko M., Kostryukova A., Ryabikina P., Kuramagomedova R. – patient examination and clinical data analysis; Parfenenko M., Kostryukova A. – scientific literature analysis; Parfenenko M., Kostryukova A. – manuscript writing; all authors read and approved the manuscript.

Informed consent. The authors have the following types of informed consent: for genetic testing of patients and their parents; for the publication of patient materials in medical and scientific journals.

Acknowledgements: authors are immensely grateful to the Charity Fund for medical and social genetic aid projects "Life Genome" for providing patients genetic testing.

For citation: Parfenenko M., Kostryukova A., Ryabikina P., Kuramagomedova R. Primrose Syndrome: Two Case Reports. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):638–646. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.010>

Submitted: 25.08.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: masha.parfenenko@student.msu.ru

Abstract

Primrose syndrome is a rare syndromic form of neurodevelopmental disorder associated with pathogenic variants in the ZBTB20 gene (3q13.31). The clinical picture is characterized by intellectual disability and speech disorders, autism, progressive skeletal anomalies, and metabolic disorders. The paper presents the results of an in-depth phenotyping of two patients with Primrose syndrome: one with an extended 3q13.31 deletion including ZBTB20, and one with an isolated mutation in ZBTB20. Both patients exhibited the characteristic phenotype of Primrose syndrome, including severe psychomotor and speech delay, muscle hypotonia, an unusual facial phenotype, structural brain abnormalities, and lower limb deformities. The patient with the 3q13.31 deletion had more pronounced clinical features than the patient with an isolated ZBTB20 mutation, which may be explained by the involvement of additional genes (primarily ATP6V1A) that modify the phenotype. These data indicate a key role for ZBTB20 in the pathogenesis of both the monogenic and microdeletion forms of Primrose syndrome, as well as the contribution of other genes located in the 3q13.31 locus to the development of the phenotype in these patients.

Keywords: Primrose syndrome, ZBTB20, 3q13.31, genetic modifiers, syndromic neurodevelopmental disorder

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Примроуз (ОМИМ #259050, Primrose syndrome, СП) – синдромальная форма нарушения нервно-психического развития, характеризующаяся также расстройствами поведения и речи, патологиями скелета и нарушениями метаболизма глюкозы. Впервые описанное в 1982 году Д. Примроуз, это состояние первоначально считалось одной из клинических форм синдрома делеции 3q13.31, однако позднее

было выделено в отдельную нозологическую единицу, связанную с дисфункцией или гаплонедостаточностью гена ZBTB20 [1, 2]. В настоящее время в литературе описано менее 100 случаев СП.

Ген ZBTB20, расположенный на хромосоме 3q13.31, кодирует транскрипционный репрессор, регулирующий экспрессию множества генов – преимущественно в головном мозге, поджелудочной железе и печени. Белок ZBTB20 имеет массу ~100 кДа, характеризуется различными функциональными доменами. На N-конце белка расположен домен BTV/POZ (Broad-Complex, Tramtrack и Bric-à-brac/POXvirus и Zinc finger), который обеспечивает гомодимеризацию белка и гетеромерные взаимодействия с комплексами корепрессоров, включая NCOR1 и гистондеацетилазы (HDAC3). В C-концевой области находится несколько мотивов цинковых пальцев типа C₂H₂, обычно насчитывающих от 5 до 8 повторов, обеспечивающих специфическое связывание ДНК с регуляторными элементами, богатыми GC [3].

Патогенные варианты в ZBTB20 – преимущественно миссенс-мутации, затрагивающие домен C-концевого цинкового пальца, – нарушают способность ZBTB20 к связыванию ДНК, что приводит к дерегуляции экспрессии генов-мишеней, участвующих в нейрональной дифференцировке, метаболизме глюкозы и остеогенезе. В частности, гаплонедостаточность или дисфункция ZBTB20, обуславливающая дерегуляцию сигнальных путей Dab1-Notch, Rasgrf1-ERK и Wnt/ β -Catenin, нарушает развитие гиппокампа и формирование кортикальных трактов, что является причиной невропсихических нарушений, характерных для СП. Кроме того, дисфункция ZBTB20 вызывает нарушение передачи сигналов в TGF- β /BMP сигнальном пути, что становится причиной формирования эктопических кальцификатов и краниофациальных аномалий – специфических признаков СП [4–6].

Клинически СП характеризуется выраженной фенотипической вариабельностью и прогрессивным течением. Основные признаки включают краниофациальный дисморфизм (макроцефалию, высокий лоб и крупные ушные раковины), умеренное или выраженное нарушение интеллектуального развития, признаки расстройства аутистического спектра и прогрессирующие скелетно-мышечные аномалии, такие как атрофия мышц и кальцинированные подкожные узелки. С возрастом у пациентов часто развиваются эндокринные расстройства, такие как инсулинорезистентный сахарный диабет и гипогонадизм, а также неврологические расстройства, такие как сенсоневральная тугоухость и судороги. Среди других клинических проявлений СП встречаются поведенческие расстройства, поражение глаз и нарушения сна [7, 8].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сопоставить результаты глубокого фенотипирования двух пациентов с синдромом Примроуз: одного с моногенной формой расстройства, другого – с микроделеционной.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты глубокого фенотипирования, включавшего анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных двух пациентов с СП, наблюдавшихся в институте Вельтищева. Им также было проведено молекулярно-генетическое исследование – секвенирование полного генома пациенту 1 и секвенирование экзона пациенту 2.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические случаи

Пациент 1. Пациент 1 – мальчик, рожденный от первой беременности, наступившей после 15 лет бесплодия, у женщины 35 лет. Отец 40 лет в период зачатия получал иммуносупрессивную терапию (такролимус и микрофенолата натрий) в связи с перенесенной в 2013 году трансплантацией сердца. Течение беременности былоотяжено ожирением, инсулинорезистентностью, повышением артериального давления, синдромом поликистозных яичников, субклиническим гипотиреозом, миопией средней степени. Также во время беременности (в III триместре) мать перенесла инфекцию мочевыводящих путей, потребовавшую антибактериальной терапии. На 18-й неделе беременности была угроза прерывания. Пациент родился на 38-й неделе гестации в результате экстренного кесарева сечения в связи с однократным обвитием пуповины вокруг шеи, оценка по шкале Апгар составляла 8/8. В неонатальном периоде отмечалась физиологическая желтуха. Состояние ребенка при выписке на 6-е сутки жизни было удовлетворительным. На 15-е сутки жизни в ходе эхокардиографического обследования были диагностированы врожденные аномалии сердца: гемодинамически значимый открытый артериальный проток и аневризма межпредсердной перегородки.

В раннем неонатальном периоде у пациента отмечалась выраженная мышечная гипотония и задержка психомоторного развития: удерживал голову к 3 месяцам, сидел к 10 месяцам, речь отсутствует. При секвенировании генома получены данные в пользу наличия протяженной делеции участка хромосомы 3 с границами 112420558-115796559 и размером 3376002 нуклеотидов, которая захватывает область 71 гена, 5 из которых являются морбидными (NEPRO, CFAP44, ATP6V1A, DRD3, ZBTB20). В базе данных Decipher зарегистрированы варианты с близкими координатами (Decipher Sample IDs: 472296, 379317, 482940, 388596, 265521), классифицированные как патогенные. Структурные варианты с похожими координатами не встречаются в базе данных популяционных частот gnomAD v2.1.1. У пробанда делеция выявлена в гетерозиготной форме, у матери и отца делеция не выявлена.

На момент осмотра в течение года отмечается выраженная задержка психоречевого и моторного развития, выраженные нарушения сна – нарушение циркадных ритмов, множественные стереотипии, а также эпизоды заведений глаз вверх до 1 раза в неделю длительностью до 1–2 секунд, со слов мамы, можно сразу привлечь внимание, и эпизод прекращается. Также наблюдаются вальгусные деформации нижних конечностей, плоско-вальгусные установки стоп, левосторонний груднопоясничный сколиоз I ст. по Коббу, вторичные нарушения походки, выраженная неустойчивость. В лицевом фенотипе на себя обращают внимание множественные микроаномалии развития (рис. 1).

Пациент 2. Пациент 2 – девочка, ребенок от третьей беременности, наступившей в результате ЭКО в связи с бесплодием длительностью 10 лет. В анамнезе у матери медикаментозный аборт при первой беременности, анэмбриония – при второй. Гестационный период был осложнен истмико-цервикальной недостаточностью в I триместре и гестационным сахарным диабетом со II триместра. На сроке 38–39 недель гестации было произведено плановое кесарево сечение. Оценка по шкале Апгар составила 7/8.



Рис. 1. Фенотип пациента 1: а – общий вид; б – долихоцефалия, низко расположенные ушные раковины, короткий нос с широким выступающим основанием, прогнатия; с – деформация 4-го пальца стопы; d – вальгусная установка коленей и стоп
Fig. 1. Phenotype of patient 1: a – general view; b – dolichocephaly, low-set ears, short nose with a wide, prominent base, prognathism; c – deformed 4th toe; d – genu valgum and pes valgus

С раннего возраста у пациентки отмечалась задержка психомоторного развития: она удерживала голову и сидела с 12 месяцев, начала ходить с поддержкой с 18 месяцев. К 1,5 года (на момент осмотра) слова отсутствуют, отдельные слоги появились с 12 месяцев. В возрасте 9 месяцев была диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость II степени. В 16 месяцев по данным МРТ наблюдались резидуальные измерения головного мозга постгипоксического генеза: очаги незавершенной миелинизации, дисгенезия мозолистого тела.

При секвенировании экзома был выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 5 гена ZBTB20 (chr3:114339322TAC>TACTAC) в гетерозиготном состоянии, приводящий к инсерции без сдвига рамки считывания (NM_001348800.3: c.1910_1912dup, p.(Ser637dup)).

По результатам секвенирования по Сэнгеру в формате «трио» у пациентки вариант выявлен в гетерозиготном состоянии, у отца и матери данный вариант не выявлен.

На момент осмотра в клинике беспокоит выраженная задержка психомоторного развития: самостоятельная ходьба не сформирована (перемещается с поддержкой за одну руку), активная речь представлена отдельными слогами и протяжными звуками. При этом понимает обращенную речь: узнает и показывает названные объекты, части тела, выполняет простые инструкции. Отмечается специфический фенотип (рис. 2).

Клинические проявления, наблюдающиеся у пациентов, представлены в табл. 1.



Рис. 2. Фенотип пациента 2: а – общий вид; б – короткие глазные щели, эпикант, короткий нос с широким выступающим основанием; с – синдактилия 3-го и 4-го пальца стопы; д – вальгусная установка коленей и стоп, сандалевидная щель
Fig. 2. Phenotype of patient 2: a – general view; b – short palpebral fissures, epicanthus, short nose with a wide, prominent base; c – syndactyly of the 3rd and 4th toes; d – genu valgum and pes valgus, sandal gap

Таблица 1
Клинические данные пациентов
Table 1
Patient's clinical data

Клинические проявления СП, описанные в литературе	Пациент 1	Пациент 2
Микроаномалии развития		
Макроцефалия	+	+
Глубоко посаженные глаза	+	–
Наклоненные вниз глазные щели	–	–
Узкий выступающий нос	–	–
Треугольный рот с тонкой верхней губой	–	+
Крупные диспластичные ушные раковины	+	+
Неврологические проявления		
Нарушения интеллектуального развития	+	+
Расстройство аутистического спектра	+	–
Нарушения слуха	–	+
Судороги	–	–
Гипотония мышц	+	+
Атрофия мышц конечностей	–	–
Нарушения сна	+	–
Дисгенезия мозолистого тела	+	+
Атрофия коры головного мозга	–	–
Аномалии белого вещества головного мозга	+	+
Другие структурные аномалии головного мозга	Расширение конвексительных ликворных пространств; признаки перивентрикулярной лейкопатии	Незавершенная миелинизация в веществе головного мозга
Поражение скелета		
Контрактуры	–	Тугоподвижность в коленных суставах
Остеопения/остеопороз	–	–
Сколиоз	+	+
Опережение костного возраста	–	–
Вальгусная деформация коленных суставов	+	+
Варусная деформация стопы	Положение стоп вальгусное	Положение стоп вальгусное
Нарушения зрения		
Миопия	–	+
Страбизм	+	–
Нистагм	–	–
Катаракты	–	–
Метаболические и эндокринные расстройства		
Инсулинорезистентный сахарный диабет	–	–
Повышение уровня тиреотропного гормона	–	+
Нарушения пищеварения		
Гастроэзофагеальный рефлюкс	–	–
Хронический запор	–	+
Другие нарушения пищеварения	–	Дисфункция билиарного тракта на фоне аномалии формы желчного пузыря

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ двух клинических случаев демонстрирует фенотип, ассоциированный с нарушениями в локусе 3q13.31, затрагивающем ген ZBTB20.

Клинический фенотип обоих наших пациентов демонстрирует высокую степень соответствия ранее описанным проявлениям СП: у наших пациентов наблюдается выраженная задержка психомоторного развития, мышечная гипотония с раннего возраста, нарушение речевого развития. Также данные нейровизуализации наших пациентов согласуются с характерными для синдрома находками на МРТ, такими как гипоплазия/дисгенезия мозолистого тела и задержка миелинизации. Лицевой фенотип пациента 2 также крайне схож с ранее опубликованными.

Однако фенотип пациента 1 – как более тяжелый в сравнении с пациентом 2, так и более стертый в сравнении с ранее опубликованными случаями СП. Более тяжелый фенотип пациента 1 по сравнению с пациенткой 2, имеющей изолированную мутацию в гене ZBTB20, может быть объяснен наличием у него протяженной делеции 3q13.31 размером ~3.38 Мб, захватывающей еще четыре морбидных гена, потенциально вносящих вклад в формирование его фенотипа. Список генов, а также ассоциированные с ними клинические проявления представлены в табл. 2.

Ген АТР6V1А ассоциирован с эпилептической энцефалопатией развития [9]. В связи с тем, что патогенетический механизм данного расстройства – потеря функции гена, можно предположить, что у пациента 1 наблюдается комбинация фенотипа СП и эпилептической энцефалопатии развития, ассоциированной с геном АТР6V1А. Тем не менее превалирующим фенотипом является СП, так как у пациента присутствуют специфические для него проявления, не характерные для эпилептической энцефалопатии развития, ассоциированной с геном АТР6V1А (например, поражение скелета

Таблица 2
Другие морбидные гены, включенные в делецию 3q13.31 у пациента 1
Table 2
Other disease-causing genes affected by the 3q13.31 deletion in patient 1

Ген, #OMIM	Тип наследования	Связанный с ним фенотип, #OMIM	Клинические признаки, наблюдающиеся у пациента 1
NEPRO, #617089	АР	Задержка физического развития, гипотония мышц, задержка моторного развития, нарушение интеллекта, гипермобильность суставов, множественные деформации скелета, #618853	Гипотония мышц, задержка моторного развития, нарушения интеллекта, гипермобильность суставов
CFAP44, #617559	АР	Нарушение подвижности сперматозоидов, бесплодие у мужчин, #617593	–
АТР6V1А, #607027	АД	Эпилептическая энцефалопатия развития (задержка психомоторного развития, нарушения интеллекта и речи), двигательные нарушения, электрофизиологические нарушения и аномалии структуры головного мозга, #618012	Задержка психомоторного развития, выраженные нарушения интеллекта и речи, нарушения походки, аномалии структуры головного мозга
DRD3, #126451	АД	Предрасположенность к эссенциальному тремору, #190300 и предрасположенность к шизофрении, #181500	–

и специфический лицевой фенотип). При этом у пациента не отмечаются проявления, характерные для данного расстройства, но не характерные для СП, – специфические патологии зрения (колобома зрачка и атрофия зрительного нерва, а также спастический квадрипарез, гиперрефлексия и дискинетические движения). Также у пациента 1 отсутствуют судороги – ключевой симптом эпилептической энцефалопатии развития, ассоциированной с геном ATP6V1A. Таким образом, участие гена ATP6V1A в формировании фенотипа пациента следует рассматривать скорее как модификацию фенотипа, чем случай double-trouble. Превалирование фенотипа, ассоциированного с ZBTB20, над проявлениями, связанными с другими задействованными в делеции генами, были ранее описаны Juven A и соавт. [10].

Остальные гены, включенные в обнаруженную у пациента делецию, не вносят заметного вклада в его фенотип, однако возможный эффект их делеции как генетический модификатор фенотипа (особенно NEPRO и DRD3, участвующих в нейрогенезе и функционировании головного мозга) также нельзя исключить [11–13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были проанализированы результаты глубокого фенотипирования двух пациентов с синдромом Примроуз – одного с изолированной мутацией в гене ZBTB20, другого – с делецией в локусе 3q13.31, включающей ZBTB20, а также еще 4 морбидных гена. У обоих пациентов наблюдался фенотип, характерный для синдрома Примроуз, однако у пациента с делецией клинические проявления – в первую очередь нарушения нервно-психического развития – были более выраженными. Наиболее вероятным объяснением более «тяжелого» фенотипа у пациента с делецией 3q13.31 является вклад в спектр наблюдаемых у него клинических проявлений других пораженных генов, в первую очередь гена ATP6V1A.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Primrose DA. A slowly progressive degenerative condition characterized by mental deficiency, wasting of limb musculature and bone abnormalities, including ossification of the pinnae. *J Ment Defic Res.* 1982;26(Pt 2):101–106. doi:10.1111/j.1365-2788.1982.tb00133.x
- Cordeddu V, Redeker B, Stellacci E, et al. Mutations in ZBTB20 cause Primrose syndrome. *Nat Genet.* 2014;46(8):815–817. doi:10.1038/ng.3035
- Liu J, Zhang H. Zinc Finger and BTB Domain-Containing 20: A Newly Emerging Player in Pathogenesis and Development of Human Cancers. *Biomolecules.* 2024;14(2):192. Published 2024 Feb 4. doi:10.3390/biom14020192
- Medeiros de Araújo JA, Barão S, Mateos-White I, et al. ZBTB20 is crucial for the specification of a subset of callosal projection neurons and astrocytes in the mammalian neocortex. *Development.* 2021;148(16):dev196642. doi:10.1242/dev.196642
- To JC, Chiu AP, Tschida BR, et al. ZBTB20 regulates WNT/CTNBB1 signalling pathway by suppressing PPARγ during hepatocellular carcinoma tumorigenesis. *JHEP Rep.* 2020;3(2):100223. Published 2020 Dec 19. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100223
- Cao D, Ma X, Cai J, et al. ZBTB20 is required for anterior pituitary development and lactotrope specification. *Nat Commun.* 2016;7:11121. Published 2016 Apr 15. doi:10.1038/ncomms11121
- Cleaver R, Berg J, Craft E, et al. Refining the Primrose syndrome phenotype: A study of five patients with ZBTB20 de novo variants and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):344–349. doi:10.1002/ajmg.a.61024
- Melis D, Carvalho D, Barbaro-Dieber T, et al. Primrose syndrome: Characterization of the phenotype in 42 patients. *Clin Genet.* 2020;97(6):890–901. doi:10.1111/cge.13749
- Fassio A, Esposito A, Kato M, et al. De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy. *Brain.* 2018;141(6):1703–1718. doi:10.1093/brain/awy092
- Juven A, Nambot S, Piton A, et al. Primrose syndrome: a phenotypic comparison of patients with a ZBTB20 missense variant versus a 3q13.31 microdeletion including ZBTB20. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(8):1044–1055. doi:10.1038/s41431-020-0582-3
- Rommelzwaal PC, Verhagen MV, Jongbloed JDH, et al. Expanding the phenotype of anaxetic dysplasia caused by biallelic NEPRO mutations: A case report. *Am J Med Genet A.* 2023;191(9):2440–2445. doi:10.1002/ajmg.a.63316
- Narayanan DL, Shukla A, Kausthubham N, et al. An emerging ribosomopathy affecting the skeleton due to biallelic variations in NEPRO. *Am J Med Genet A.* 2019;179(9):1709–1717. doi:10.1002/ajmg.a.61267
- Staal WG. Autism, DRD3 and repetitive and stereotyped behavior, an overview of the current knowledge. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(9):1421–1426. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.08.011

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.011>



Цабай П.Н. ✉, Докшукина А.А., Шубина Е., Кумыкова З.Х., Батырова З.К., Кочеткова Т.О., Гольцов А.Ю., Уварова Е.В., Юренева С.В., Трофимов Д.Ю.

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Нарушения полового развития у девочек-подростков, вызванные вариантами в гене TP63: серия клинических случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Цабай П.Н., Докшукина А.А., Шубина Е.; анализ данных и написание текста – Цабай П.Н., Докшукина А.А., Шубина Е., Кумыкова З.Х., Батырова З.К., Кочеткова Т.О., Гольцов А.Ю.; научное редактирование – Уварова Е.В., Юренева С.В., Трофимов Д.Ю.

Финансирование: работа поддержана грантом Российского научного фонда (грант № 24-14-00460).

Этическое заявление. Данное исследование было одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Информированное согласие: пациенты и их родители дали письменное информированное добровольное согласие на использование всей информации для научных целей.

Для цитирования: Цабай П.Н., Докшукина А.А., Шубина Е., Кумыкова З.Х., Батырова З.К., Кочеткова Т.О., Гольцов А.Ю., Уварова Е.В., Юренева С.В., Трофимов Д.Ю. Нарушения полового развития у девочек-подростков, вызванные вариантами в гене TP63: серия клинических случаев. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):647–656. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.011>

Подана: 05.09.2025

Принята: 08.12.2025

Контакты: polinatsabai@gmail.com

Резюме

Нарушения полового развития – гетерогенная группа состояний с широким спектром клинических проявлений, которые могут сопровождаться задержкой полового развития (первичной аменореей, отсутствием развития вторичных половых признаков). Благодаря активному применению методов высокопроизводительного секвенирования, таких как полноэкзомное секвенирование, расширяется понимание патогенеза нарушений полового развития и возможных подходов к ведению пациентов. В настоящей публикации представлены клинические случаи четырех пациенток с разными симптомами нарушения полового развития: первичной и вторичной аменореей, гипергонадотропным гипогонадизмом (3 пациентки), агенезией молочных желез (1 пациентка). При помощи полноэкзомного секвенирования у пациенток были выявлены гетерозиготные варианты в гене TP63, как ранее описанные у пациенток с преждевременным истощением яичников (p.Arg594Ter и p.Arg643Gln), так и новый вариант p.Arg655Ter у пациентки с синдромом пороков конечностей – гипоплазии молочных желез. Обсуждаются полиморфизм клинических проявлений TP63-ассоциированных заболеваний и особенности медико-генетического консультирования пациентов с вариантами в гене TP63.

Ключевые слова: нарушение полового развития, нарушение формирования пола, задержка полового развития, преждевременная недостаточность яичников, дисгенезия яичников, секвенирование экзома, TP63

Tsabai P. ✉, Dokshukina A., Shubina Je., Kумыkova Z., Batyrova Z., Kochetkova T., Goltsov A., Uvarova E., Yureneva S., Trofimov D.

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Disorders of Puberty in Adolescent Girls Caused by Variants in the TP63 Gene: Case Series

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept – Tsabai P., Dokshukina A., Shubina Je.; data analysis and text writing – Tsabai P., Dokshukina A., Shubina Je., Kумыkova Z., Batyrova Z., Kochetkova T., Goltsov A.; scientific editing – Uvarova E., Yureneva S., Trofimov D.

Funding: the study was supported by Russian Science Foundation (grant No. 24-14-00460).

Ethics statement. The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. The study was conducted in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

Informed consent. Patients and their parents provided written informed consent for the use of all information for scientific purposes.

For citation: Tsabai P., Dokshukina A., Shubina Je., Kумыkova Z., Batyrova Z., Kochetkova T., Goltsov A., Uvarova E., Yureneva S., Trofimov D. Disorders of Puberty in Adolescent Girls Caused by Variants in the TP63 Gene: Case Series. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):647–656. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.011>

Submitted: 05.09.2025

Accepted: 08.12.2025

Contacts: polinatsabai@gmail.com

Abstract

Disorders of sexual development is a heterogeneous group of conditions characterized by a broad spectrum of clinical manifestations, which may include delayed puberty with primary amenorrhea and the absence of secondary sexual characteristics. Thanks to the active application of high-throughput sequencing methods, such as whole-exome sequencing, our understanding of the pathogenesis of these disorders and potential approaches to patient management is continually expanding. This publication presents clinical cases of four female patients exhibiting various symptoms of pubertal disorders: primary and secondary amenorrhea, hypergonadotropic hypogonadism (in three patients), and agenesis of the mammary glands (in one patient). Whole-exome sequencing identified heterozygous variants in the TP63 gene in these patients, including previously described variants associated with premature ovarian insufficiency (p.Arg594Ter and p.Arg643Gln), as well as a novel variant p.Arg655Ter found in a patient with limb-mammary syndrome. Both polymorphism of clinical manifestations of TP63-associated disorders and features of medical and genetic counselling for patients with variants in the TP63 gene are discussed.

Keywords: disorders of sex development, disorders of puberty, delayed puberty, premature ovarian insufficiency, ovarian dysgenesis, exome sequencing, TP63

■ ВВЕДЕНИЕ

Нарушения полового развития – гетерогенная группа состояний с широким спектром клинических проявлений. Согласно современной классификации к

нарушениям полового развития (или нарушениям формирования пола) относят состояния с несоответствием между анатомическим, гонадным и хромосомным полом, что может сопровождаться задержкой полового развития (ЗПР), преждевременным половым развитием или нормальным пубертатом с последующим бесплодием [1]. ЗПР у девочек диагностируется при отсутствии развития молочных желез к 13 годам и/или отсутствии менархе к 15 годам. Клинические проявления ЗПР могут варьировать: развитие вторичных половых признаков может быть поздним или нормальным, может отмечаться задержка роста, первичная аменорея или ранняя вторичная. Своевременное обследование и диагностика критически важны с позиции принятия мер для индукции пубертата и сохранения фертильности [2]. Задержка диагностики и лечения имеет последствиями низкорослость, снижение минеральной плотности костной ткани, психосоциальные проблемы и утраченные возможности по реализации репродуктивного потенциала [3].

Спектр генетических причин ЗПР представлен хромосомными аномалиями (синдром Тернера и другие численные или структурные изменения X-хромосомы) и моногенными заболеваниями. Патогенез последних связан с наличием патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие и функционирование гипофиза, что приводит к врожденному гипогонадотропному гипогонадизму, или в генах, участвующих в развитии гонад (яичников) и поддержании фолликулогенеза (например, BMP15, FSHR, STAG3 и др.) [4, 5]. Благодаря активному применению методов высокопроизводительного секвенирования, таких как полноэкзомное секвенирование, в научных исследованиях и их внедрению в клиническую практику расширяется понимание патогенеза нарушений полового развития и возможных подходов к ведению пациентов. В частности, при идиопатической преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) секвенирование полного экзома позволяет установить генетический диагноз у 20–50% пациентов [6].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представление серии клинических случаев девочек с нарушениями полового развития, вызванными патогенными вариантами в гене TP63.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Секвенирование полного экзома проводили с использованием наборов для обогащения Vazyme VANTS Target Capture Core Exome Panel (Китай) на секвенаторе NovaSeq 6000 Illumina® (США). Пациентам выполнялось полноэкзомное секвенирование по ДНК периферической крови. ДНК лимфоцитов крови выделяли с помощью набора ДНК «ПРОБА-МЧ МАКС» (ДНК-Технология, Россия) согласно протоколу производителя. Обогащение целевыми фрагментами проводили с использованием наборов Vazyme VANTS Target Capture Core Exome Panel (Китай), полноэкзомное секвенирование выполняли с использованием прибора NovaSeq 6000 Illumina® (США). Обработка данных секвенирования проводилась с использованием программного обеспечения «Секварио» (ДНК-Технология). Оценка клинической значимости выявленных вариантов проводилась согласно рекомендациям ACMG и их модификациям, а также российским рекомендациям по интерпретации данных, полученных методами высокопроизводительного секвенирования [7, 8]. Секвенирование по Сэнгеру проводили на приборе Нанофор-05.

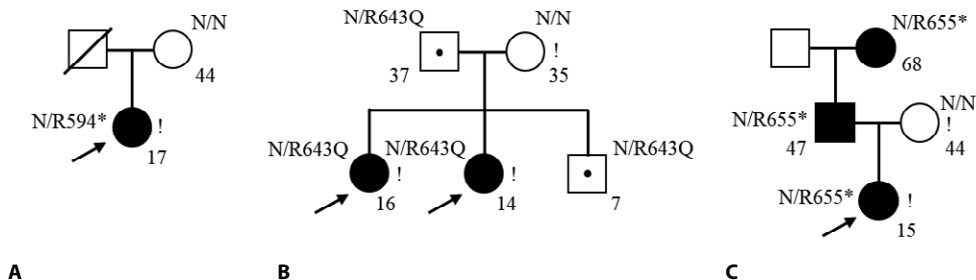
■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2023–2025 гг. в отделение детской и подростковой гинекологии обратились четыре пациентки с жалобами на нарушения менструального цикла (отсутствие менархе у 2 пациенток и прекращение менструаций спустя 3 года после менархе у 1 пациентки), отсутствие развития вторичных половых признаков (у 3 пациенток). Две пациентки (клинические случаи 2 и 3) являлись родными сестрами. Родословные пациенток представлены на рисунке. Пациентам и их родителям было проведено медико-генетическое консультирование и генетическое обследование, включавшее полноэкзомное секвенирование, которое выявило патогенные варианты в гене TP63.

Клинический случай 1

Пациентка Х., рождена от 1-й беременности, оперативных родов в 39–40 нед. в связи с внутриутробной гипоксией плода, вес 2787 г, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Раннее развитие по возрасту. Менархе в 13 лет, в течение первых 9 месяцев менструации с короткими промежутками, далее цикл был регулярный, однако в 16 лет наступила вторичная аменорея. В связи с нарушением цикла пациентка Х. обратилась к гинекологу по месту жительства. По результатам УЗИ и МРТ малого таза у пациентки Х. выявлены гипоплазия матки и яичников, по данным гормонального обследования – гипергонадотропный гипогонадизм. Установлен диагноз преждевременного истощения яичников.

При осмотре в возрасте 17 лет физическое и половое развитие соответствует возрасту. Рост 163 см, вес 53,5 кг. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Ультразвуковое исследование органов малого таза (ОМТ): матка 57×29×45 мм (объем 38,2 см³), шейка 33×22 мм, эндометрий 9,6 мм, однородный. Яичники расположены в углах матки, правый: 26×15×17 мм, V=3,4 см³, содержит фолликулы max d 2,2 мм, 4–6 шт. в срезе; левый: 26×16×25 мм, V=5,0 см³, содержит единственный фолликул max d 17×14×17 мм. УЗИ молочных желез (МЖ): железистая ткань гипоехогенная, неоднородная, в стадии зачатков стромы и развития протоков. Гормоны крови: ФСГ 50,4 МЕ/л, эстрадиол 808 пмоль/л, общий тестостерон 1,99 нмоль/л,



Родословные пациенток Х. (А), П. и Л. (В), К. (С). Закрашенные фигуры обозначают больных членов семьи. Стрелка указывает на пробанд (обратившегося пациента). Указаны генотипы обследованных родственников: N – аллель дикого типа, R594*, R643Q, R655* – патогенный вариант в гене TP63. ! – лично обследованные пациенты
Pedigrees of patients H. (A), P. and L. (B), and K. (C). The black shapes indicate affected family members. The arrow points to the proband. The genotypes of examined relatives are indicated: N – wild-type allele, R594*, R643Q, R655* – pathogenic variants in the TP63 gene. ! – personally examined patients

АМГ <0,01 нг/мл, АТ-ТПО <10 МЕ/мл. На фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) отмечен рост молочных желез.

Консультирована генетиком, при осмотре признаков дизэмбриогенеза не выявлено, рекомендовано обследование, по результатам которого кариотип нормальный женский 46,XX, число CGG повторов в гене FMR1 30/33 (норма <55). Проведено полноэкзомное секвенирование: выявлен ранее описанный патогенный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене TP63 (3-189894239-C-T), приводящий к появлению сайта преждевременной терминации трансляции (p.Arg594Ter, NM_003722.5, rs900140738). Вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD v.4.1.0. Проведено секвенирование по Сэнгеру варианта у матери пациентки (отец недоступен для исследования): вариант у нее не обнаружен.

Клинический случай 2

Пациентка П., рождена от 1-й беременности, 1-х срочных самостоятельных родов. Раннее развитие по возрасту. В детстве перенесла ветряную оспу, аппендэктомию по поводу острого аппендицита. В 15 лет обратилась по поводу задержки полового развития – отсутствия менархе и развития вторичных половых признаков. При обследовании выявлены гипоплазия матки и яичников, гипергонадотропный гипогонадизм. Кариотип нормальный женский, 46,XX.

При осмотре в 16 лет рост 166 см, вес 52 кг, наружные половые органы сформированы соответственно возрасту и полу. Телосложение инфантильное, фенотип без грубых признаков дизэмбриогенеза. При УЗИ ОМТ матка 42×24×34 мм (объем 17,7 см³), шейка 24×21 мм, эндометрий 10,6 мм, однородный, яичники достоверно не видны. УЗИ МЖ: железистая ткань соответствует возрастной норме, жировая ткань выражена умеренно, строма соответствует возрастной норме. На рентгенограммах кистей в прямых проекциях костный возраст соответствует 11–11,5 года. Гормоны крови: ФСГ 20,2 МЕ/л, ЛГ 10,7 МЕ/л, эстрадиол 374 пмоль/л, общий тестостерон 0,918 нмоль/л, АМГ <0,01 нг/мл. При медико-генетическом консультировании обращал на себя внимание семейный анамнез: у родной сестры 14 лет менархе не наступило, в остальном наследственность не отягощена.

Клинический случай 3

Младшая сестра пациентки П., пациентка Л., в связи с задержкой полового развития обследована после установления диагноза «дисгенезия яичников» у сестры. Рождена от 2-й беременности, 2-х срочных самостоятельных родов. Раннее развитие по возрасту, как и сестра, в детстве перенесла ветряную оспу, аппендэктомию. По данным обследования: АМГ 0,01 нг/мл, ФСГ 61,9 МЕ/л, ЛГ 19,7 МЕ/л. Кариотип нормальный женский 46,XX.

При осмотре в 14 лет рост 155 см, вес 43 кг, наружные половые органы сформированы соответственно возрасту и полу. Телосложение инфантильное, фенотип без грубых признаков дизэмбриогенеза. УЗИ ОМТ: матка 32×14×28 мм (объем 6,5 см³), шейка 22×15 мм. Эндометрий 3,8 мм, однородный. Яичники достоверно не видны. УЗИ МЖ: железистая ткань в стадии зачатков стромы и развития протоковой системы, справа 50×12 мм, слева 49×13 мм, жировая ткань выражена умеренно. Гормоны: ФСГ 27 МЕ/л, ЛГ 9,8 МЕ/л, эстрадиол 106,3 пмоль/л, общий тестостерон 0,622 нмоль/л, АМГ <0,01 нг/мл.

Сестрам рекомендовано молекулярно-генетическое обследование. Число CGG-повторов в гене FMR1 у обеих пациенток нормальное – 31/31 (норма <55). Полноэкзомное секвенирование выявило у сестер П. и Л. ранее описанный патогенный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене TP63 (3-189894387-G-A), приводящий к замене аминокислоты в 643-й позиции белка (p.Arg643Gln, NM_003722.5). Вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD v.4.1.0. Алгоритмы оценки патогенности классифицируют вариант как патогенный (Sift: 0.03, PolyPhen: 0.707, CADD: 26.5). Проведено секвенирование по Сэнгеру у родственников: вариант p.Arg643Gln выявлен в гетерозиготном состоянии у отца и младшего брата пациенток.

Клинический случай 4

Пациентка К., от 2-й беременности (ЭКО, 1-я – замершая), 1-х срочных самостоятельных родов. При рождении выявлена аномалия стоп – двусторонняя эктродактилия. Раннее развитие по возрасту. Менархе в 13 лет, цикл регулярный, однако роста груди не отмечено. Выполнено УЗИ МЖ: представлены жировой тканью и недифференцированной стромой, железистая ткань и протоковая система не определяется. УЗИ ОМТ: органы малого таза сформированы правильно, соответствуют I фазе менструального цикла. Матка 44×36×44 мм, М-эхо 5 мм, правый яичник 28×15 мм с фолликулами, левый яичник 31×15 мм с фолликулами. В гормональном статусе отклонений не выявлено, АМГ 2,1 нг/мл.

При осмотре в 15 лет рост 180 см, вес 60 кг, эктродактилия стоп, ретрогнатия нижней челюсти, молочные железы не развиты, ареолы симметричны, правильного строения, расположены типично. Семейный анамнез отягощен: у отца пациентки врожденное отсутствие 2-го и 3-го пальца на стопе слева, у бабушки по отцу также аномалии пальцев стоп. На основании фенотипических признаков заподозрен синдром пороков конечностей – гипоплазии молочных желез.

По результатам полноэкзомного секвенирования у пациентки К. выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене TP63 (3-189894422-C-T), приводящий к появлению сайта преждевременной терминации трансляции (p.Arg655Ter, NM_003722). Вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD. Проведено секвенирование по Сэнгеру у родственников пациентки: вариант p.Arg655Ter в гетерозиготном состоянии обнаружен у отца и бабушки пациентки. По совокупности сведений вариант расценен как вероятно патогенный.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Ген TP63 (tumor protein p63) входит в семейство транскрипционных факторов, родственных p53 и p73, и играет важную роль в эмбриогенезе. Экспрессия транскрипционного фактора p63 активируется в ответ на повреждение – двуцепочечные разрывы ДНК, и регулирует p53-зависимый апоптоз. Благодаря наличию альтернативных промоторов и сайтов сплайсинга, ген кодирует множество изоформ, которые условно делятся на два основных класса: изоформы с модификациями N-конца, содержащие N-концевой трансактивационный домен (TA-изоформы) или не содержащие его (ΔN-изоформы), и изоформы с модификациями C-конца (изоформы α, β и γ). TP63α, доминирующая изоформа в ооцитах, поддерживает целостность генома

женских половых клеток [9]. Изоформа Δ NP63a играет важную роль в эмбриогенезе эпителиальных структур, включая кожу, ее придатки и мочеполовой тракт [10].

Герминальные гетерозиготные варианты в гене TP63 обуславливают широкий спектр синдромов со схожей клинической картиной: EEC3 (ectrodactyly-ectodermal dysplasia – cleft lip/palate, синдром эктродактилии – эктодермальной дисплазии – расщелины губы/нёба 3-го типа), AEC (ankyloblepharon-ectodermal defects – clefting, синдром Хэя – Уэллса), LMS (limb-mammary syndrome, синдром пороков конечностей – гипоплазии молочных желез), ADULT синдром (acro-dermato-ungual-lacrima-tooth syndrome, акро-кожно-язычно-слезно-зубной синдром), SHFM4 (split-hand/foot malformation type 4, синдром мальформаций расщелины кистей/стоп 4-го типа), синдром Рэппа – Ходжкина [11]. Несмотря на клиническое разнообразие, эти синдромы объединены общим патогенезом и проявляются комбинацией признаков эктодермальной дисплазии (такими как редкие волосы, гипогидроз, аномалии зубов и дисплазия ногтей, анкилоблефарон, обструкция слезных протоков, гипопигментация, гипоплазия молочных желез и/или сосков), расщелиной губы/нёба, пороками развития кистей и стоп [12]. Помимо этого, показана причинная связь между вариантами в гене TP63 и несиндромальной патологией: ПНЯ, орофациальными расщелинами [13]. Все перечисленные состояния наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Предпринимались попытки обосновать гено-фенотипические корреляции для спектра TP63-ассоциированных заболеваний, то есть выявить горячие точки, в которых чаще всего происходят замены, характерные для каждого заболевания [14]. Однако новые описания клинических наблюдений показали, что для TP63-ассоциированных заболеваний характерны разнообразие клинических проявлений (вариабельная экспрессивность симптомов) и неполная пенетрантность. Отмечены значительные различия в тяжести симптомов у носителей одного и того же варианта, даже среди членов одной семьи, в том числе у монозиготных близнецов [13, 15]. В связи с этим некоторые авторы предлагали объединить TP63-ассоциированные синдромы в единый спектр, не разграничивая их по клиническим критериям, опираясь на молекулярно-генетическую диагностику [16, 17].

Синдром пороков конечностей – гипоплазии молочной железы (limb-mammary syndrome) в классическом описании характеризуется следующими аномалиями: эктродактилией кистей и/или стоп, гипоплазией молочных желез и сосков, стенозом слезного канала (примерно у половины пациентов), дисплазией ногтей, аномалиями зубов, расщелиной нёба и/или губы, отсутствием патологических изменений кожи и волос. В 1999 г. было обнаружено сцепление синдрома с локусом 3q27, в котором позднее был картирован ген TP63 [18]. Полезными в диагностике могут быть жалобы пациенток на отсутствие молока и невозможность сцеживания. Синдром пороков конечностей – гипоплазии молочной железы связан с гетерозиготными вариантами в N-концевом или C-концевом доменах гена TP63 (экзоны 4, 13, 14) [19]. В литературе имеются единичные описания данного синдрома с подтвержденным молекулярно-генетическим диагнозом, поэтому наше описание семьи пациентки К. с новым патогенным вариантом в гене TP63 ценно для уточнения гено-фенотипических характеристик этого редкого заболевания.

В 2019 г. было установлено, что гетерозиготные варианты в гене TP63 обнаруживаются у пациентов с несиндромальной ПНЯ [20]. ПНЯ – это состояние, характеризующееся первичной или вторичной аменореей, гипергонадотропным гипогонадизмом

и эстрогенодефицитом у пациенток моложе 40 лет [21]. У пациентов с ПНЯ и вариантами в TP63 наблюдается первичная или вторичная аменорея, что отражает разную скорость истощения овариального резерва [22]. Причиной ПНЯ являются нарушения закладки яичников, дисфункция ооцитов или их ускоренная утрата, нередко связанные с нарушением функции белков, контролирующих целостность генома яйцеклеток. В случае TP63-ассоциированной ПНЯ варианты, как правило, локализованы в С-концевом домене ингибирования трансаактивации (TID) изоформы TAr63 α . Нарушение взаимодействия между TID и транзакционным доменом (TAD) приводит к спонтанной олигомеризации и формированию конститутивно активных тетрамеров TAr63 α [23]. Это, в свою очередь, вызывает неконтролируемый апоптоз ооцитов даже в отсутствие значительного повреждения ДНК, что приводит к ускоренному истощению фолликулярного резерва и развитию ПНЯ, часто по типу первичной аменореи [24]. Примечательно, что этот патогенетический механизм является специфичным для женского пола, поскольку мужчины – носители патогенных вариантов гена не имеют нарушений фертильности, что объясняет случаи передачи патологического аллеля от отца в семьях с ПНЯ [19, 21]. В экспериментальных исследованиях на мышиных моделях, несмотря на наличие экспрессии TAr63 в ткани яичка, не удалось продемонстрировать сколько-нибудь значимого влияния на сперматогенез [25]. У пациентки X. с вариантом p.Arg594Ter наблюдалась ранняя вторичная аменорея, тогда как вариант был впервые обнаружен у пациентки с первичной аменореей [22]. Установить происхождение варианта не удалось, так как образец ДНК отца отсутствовал, у матери вариант не был обнаружен. Наследование от отца описано для дупликации 2–9 экзонов в TP63 у сестер с первичной аменореей [26], а также для варианта p.Arg643Gln, который у пациенток П. и Л. также был унаследован от отца. Дополнительно было установлено, что младший брат сестер является носителем этого варианта. Результаты генетической диагностики семьи будут полезны при планировании следующей беременности родителями пациенток и их младшим братом. Варианты p.Arg594Ter и p.Arg643Gln расположены в домене TID, что подтверждает его роль в патогенезе ПНЯ [22].

При обсуждении рисков для потомков носителей вариантов в TP63 необходимо учитывать, что одни и те же варианты могут приводить к разным TP63-ассоциированным заболеваниям, что опровергает наличие корреляций генотипа и фенотипа для данного спектра. Это иллюстрируют случаи, описанные в статье Vanderschelden и соавт. [27]. Так, у пациентки PPOF-178 они наблюдали несиндромальную ПНЯ с первичной аменореей, тогда как у ее отца, от которого пациентка унаследовала гетерозиготную делецию 11–13 экзонов гена TP63, была изолированная расщелина губы и нёба. У пациентки IPOF-44 авторы выявили вариант, ранее описанный у пациента с клинической картиной синдрома ADULT [25]. Возможно, развитие того или иного фенотипа обусловлено вариантами-модификаторами в других генах, которые взаимодействуют с TP63 напрямую или относятся к его сигнальному пути.

«Смешение» фенотипов TP63-ассоциированных заболеваний, помимо упомянутых выше синдромов EEC3 и ADULT, наблюдается и в семьях пациентов с TP63-ассоциированной ПНЯ или синдромом пороков конечностей – гипоплазии молочной железы. Mathorne и соавт. сообщали о промежуточном фенотипе у пациентов с вариантом NM_003722.4: c.1927C>T, p.Arg643Ter в TP63 – сочетании ПНЯ с гипоплазией молочных желез при отсутствии скелетных аномалий. Обнаруженный ими

вариант находится в домене ингибирования трансактивации в том же положении, что у пациенток П. и Л., однако приводит не к миссенс-замене, а к преждевременному стоп-кодону. Авторы показали, что ЗГТ не приводит к развитию молочных желез у этих пациентов, то есть гипоплазия молочных желез не связана с эстрогенодефицитом. Оценить эффект ЗГТ на развитие вторичных половых признаков у пациенток П. и Л. не представлялось возможным, однако у пациентки Х. эффект был положительным. Среди других, связанных с TP63 заболеваний при синдроме ADULT также описаны гипоплазия молочных желез, сосков и дисгенезия яичников [28–30]. Также Guazzarotti и соавт. в 2008 году описали случай пациентки, которой первоначально был установлен диагноз ЕЕС3. Ее фенотип включал отсутствие ткани молочных желез и сосков, расщелину нёба, эктродактилию и агенезию внутренних половых органов [31]. Генетический анализ выявил гетерозиготную делецию 2 нуклеотидов в экзоне 13 гена TP63 (с.1576-1577DelTT) со сдвигом рамки считывания. Таким образом, в некоторых случаях имеет место пересечение фенотипов ПНЯ и других заболеваний спектра TP63, что указывает на плейотропное действие гена. По этой причине у пациентки К. не исключено развитие истощения яичников, ей было рекомендовано наблюдение акушера-гинеколога и обследование, которое выявило нормальные для возраста уровень АМГ и число антральных фолликулов.

Учитывая, что пациенты с ПНЯ по мере развития вспомогательных репродуктивных технологий имеют ненулевые шансы на зачатие ребенка с собственным генетическим материалом, необходимо информировать их о рисках передачи вариантов в гене TP63 потомству и развития у них альтернативных клинических проявлений, не связанных с ПНЯ. Возможно, данным пациентам целесообразно проводить определение пола эмбрионов, выбирая эмбрион мужского пола с низким риском репродуктивных нарушений в будущем.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические наблюдения расширяют представления о генетических и фенотипических особенностях TP63-ассоциированных заболеваний. Для медико-генетического консультирования семей пациентов с вариантами в TP63 необходимо понимать, что по мере накопления информации о клинических случаях все больше осознается невозможность точного прогнозирования фенотипа по обнаруженному генетическому варианту. Пациенты и их родственники должны быть информированы о рисках передачи заболевания детям (50% вне зависимости от пола для аутосомно-доминантного типа наследования), системном характере TP63-ассоциированной патологии и возможностях преимплантационной и пренатальной диагностики на варианты в гене TP63.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ación P, Ación M. Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility. *JCM*. 2020;9:3555. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9113555>
2. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani M.T, et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:547–64. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
3. Saengkaew T, Howard S.R. Genetics of pubertal delay. *Clinical Endocrinology*. 2022;97:473–82. Available at: <https://doi.org/10.1111/cen.14606>
4. Federici S, Rossetti R, Moleri S, et al. Primary ovarian insufficiency: update on clinical and genetic findings. *Front Endocrinol*. 2024;15:1464803. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1464803>

5. Al Sayed Y., Howard S.R. Panel testing for the molecular genetic diagnosis of congenital hypogonadotropic hypogonadism – a clinical perspective. *Eur J Hum Genet.* 2023;31:387–94. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01261-0>
6. Heddar A., Ogur C., Da Costa S., et al. Genetic landscape of a large cohort of Primary Ovarian Insufficiency: New genes and pathways and implications for personalized medicine. *eBioMedicine.* 2022;84:104246. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104246>
7. Ryzhkova O., Kardymon O., Prohorchuk E., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics.* 2019;18(2):3–24. Available at: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> (in Russian)
8. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine.* 2015;17:405–24. Available at: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
9. Klinger F.G., Rossi V., De Felici M. Multifaceted programmed cell death in the mammalian fetal ovary. *Int J Dev Biol.* 2015;59:51–4. Available at: <https://doi.org/10.1387/ijdb.150063fk>
10. Pignon J.-C., Grisanzio C., Geng Y., et al. p63-expressing cells are the stem cells of developing prostate, bladder, and colorectal epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:8105–10. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1221216110>
11. Sutton V.R., van Bokhoven H. TP63-Related Disorders. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
12. Gamayunov B., Vasilyev G., Pekareva N., et al. Ectodermal dysplasia in a child with hypotrichosis, scalp erosion and atresia of lacrimal points. *Klin Dermatol Venerol.* 2020;19:899. Available at: <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061899> (in Russian)
13. Soğukpinar M., Utine G.E., Boduroğlu K., et al. A spectrum of TP63-related disorders with eight affected individuals in five unrelated families. *European Journal of Medical Genetics.* 2024;68:104911. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2024.104911>
14. Van Bokhoven H., Hamel B.C.J., Bamshad M., et al. p63 Gene Mutations in EEC Syndrome, Limb-Mammary Syndrome, and Isolated Split Hand–Split Foot Malformation Suggest a Genotype–Phenotype Correlation. *The American Journal of Human Genetics.* 2001;69:481–92. Available at: <https://doi.org/10.1086/323123>
15. Wenger T., Li D., Harr M.H., et al. Expanding the phenotypic spectrum of TP63 -related disorders including the first set of monozygotic twins. *American J of Med Genetics Pt A.* 2018;176:75–81. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38516>
16. Prontera P., Garelli E., Isidori I., et al. Cleft palate and ADULT phenotype in a patient with a novel TP63 mutation suggests lumping of EEC/LM/ADULT syndromes into a unique entity: ELA syndrome. *American J of Med Genetics. Pt A.* 2011;155:2746–9. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34270>
17. Otsuki Y., Ueda K., Satoh C., et al. Intermediate Phenotype between ADULT Syndrome and EEC Syndrome Caused by R243Q Mutation in TP63. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4:e1185. Available at: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001185>
18. Van Bokhoven H., Jung M., Smits A.P.T., et al. Limb Mammary Syndrome: A New Genetic Disorder with Mammary Hypoplasia, Ectrodactyly, and Other Hand/Foot Anomalies Maps to Human Chromosome 3q27. *The American Journal of Human Genetics.* 1999;64:538–46. Available at: <https://doi.org/10.1086/302246>
19. Guazzarotti L., Sani I., Giglio S., et al. A novel stop codon variant affecting ΔNp63 isoforms associated with non-syndromic limb-mammary phenotype and uterine cervix dysplasia. *Clin Genet.* 2021;99:486–7. Available at: <https://doi.org/10.1111/cge.13889>
20. Tucker E.J., Jaillard S., Grover S.R., et al. TP63-truncating variants cause isolated premature ovarian insufficiency. *Hum Mutat.* 2019;40:886–92. Available at: <https://doi.org/10.1002/humu.23744>
21. Panay N., Anderson R.A., Bennie A., et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction Open.* 2024;2024:hoae065. Available at: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae065>
22. Huang C., Zhao S., Yang Y., et al. TP63 gain-of-function mutations cause premature ovarian insufficiency by inducing oocyte apoptosis. *Journal of Clinical Investigation.* 2023;133:e162315. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI162315>
23. Lena A.M., Rossi V., Osterburg S., et al. The p63 C-terminus is essential for murine oocyte integrity. *Nat Commun.* 2021;12:383. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20669-0>
24. Tucker E.J., Gutfreund N., Belaud-Rotureau M., et al. Dominant TP63 missense variants lead to constitutive activation and premature ovarian insufficiency. *Human Mutation.* 2022;43:1443–53. Available at: <https://doi.org/10.1002/humu.24432>
25. Vanderschelden R.K., Rodriguez-Escriba M., Chan S.H., et al. Heterozygous TP63 pathogenic variants in isolated primary ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40:2211–8. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02886-w>
26. Bestetti I., Castronovo C., Sironi A., et al. High-resolution array-CGH analysis on 46,XX patients affected by early onset primary ovarian insufficiency discloses new genes involved in ovarian function. *Human Reproduction.* 2019;34:574–83. Available at: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey389>
27. Mathorne S.W., Ravn P., Hansen D., et al. Novel phenotype of syndromic premature ovarian insufficiency associated with TP63 molecular defect. *Clinical Genetics.* 2020;97:779–84. Available at: <https://doi.org/10.1111/cge.13725>
28. Whittington A., Stein S., Kenner-Bell B. Acro-Dermato-Ungual-Lacrimal-Tooth Syndrome: An Uncommon Member of the Ectodermal Dysplasias. *Pediatric Dermatology.* 2016;33. Available at: <https://doi.org/10.1111/pde.12938>
29. Maclean K., Holme S.A., Gilmour E., et al. EEC syndrome, Arg227Gln TP63 mutation and micturition difficulties: Is there a genotype-phenotype correlation? *American J of Med Genetics Pt A.* 2007;143A:1114–9. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31664>
30. Slavotinek A.M., Tanaka J., Winder A., et al. Acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth (ADULT) syndrome: report of a child with phenotypic overlap with ulnar-mammary syndrome and a new mutation in TP63. *Am J Med Genet A.* 2005;138A:146–9. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30900>
31. Guazzarotti L., Caprio C., Rinne T.K., et al. Limb-mammary syndrome (LMS) associated with internal female genitalia dysgenesis: a new genotype/phenotype correlation? *Am J Med Genet A.* 2008;146A:2001–4. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32371>

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.012>



Гуляков С.О.¹, Рыков М.Ю.² ✉

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Российский государственный социальный университет, Москва, Россия

Гигантские муцинозные цистаденомы: особенности диагностики и лечения на примере двух клинических случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Гуляков С.О. – концепция статьи, сбор данных и их интерпретация, написание текста, окончательное одобрение рукописи для публикации; Рыков М.Ю. – концепция статьи, подготовка статьи и ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, написание текста, окончательное одобрение рукописи для публикации.

Для цитирования: Гуляков С.О., Рыков М.Ю. Гигантские муцинозные цистаденомы: особенности диагностики и лечения на примере двух клинических случаев. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):657–665. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.012>

Подана: 04.08.2025

Принята: 11.11.2025

Контакты: wordex2006@rambler.ru

Резюме

Опухоли яичников у детей встречаются редко и составляют менее 2% от всех опухолей. Цистаденомы являются вторыми по распространенности доброкачественными опухолями яичников после зрелых тератом. Наиболее часто встречаются серозные и муцинозные цистаденомы (МЦ). Цель данной публикации – продемонстрировать особенности диагностики и лечения пациентов с МЦ. Представлено описание двух клинических случаев пациенток в возрасте 14 лет с МЦ. По данным обследования, у пациенток выявлены объемные образования, заполняющие полость малого таза и практически всю брюшную полость. Структуры представлены крупными кистами с наличием пристеночного мультикистозного компонента, содержимое кист различно по интенсивности сигнала, что свидетельствует о возможной муцинозной природе содержимого. Хирургический этап лечения включал срединную лапаротомию, выведение опухоли из брюшной полости, визуализацию матки и труб, тубовариоэктомию. Результаты гистологического исследования: пограничные муцинозные опухоли яичников. При контрольном обследовании данных, подтверждающих рецидив, не получено. В представленных клинических случаях использована методика удаления МЦ через лапаротомический доступ единым блоком с яичником без повреждения капсулы, что позволило избежать обсеменения брюшной полости атипичными клетками и сохранить радикальность хирургического лечения.

Ключевые слова: педиатрия, детская хирургия, образования яичников, цистаденома, онкогинекология

Gunyakov S.¹, Rykov M.² ✉

¹ State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

² Russian State Social University, Moscow, Russia

Giant Mucinous Cystadenomas: Features of Diagnosis and Treatment Based on Two Case Reports

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gunyakov S. – article concept, data collection and interpretation, text writing, final approval of the manuscript for publication; Rykov M. – article concept, article drafting and critical revision in terms of significant intellectual content, text writing, final approval of the manuscript for publication.

For citation: Gunyakov S., Rykov M. Giant Mucinous Cystadenomas: Features of Diagnosis and Treatment Based on Two Case Reports. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):657–665. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.012>

Submitted: 04.08.2025

Accepted: 11.11.2025

Contacts: wordex2006@rambler.ru

Abstract

Ovarian tumors in children are rare and account for less than 2% of all tumors. Cystadenomas are the second most common benign ovarian tumors after mature teratomas. The most common are serous and mucinous cystadenomas (MC). The purpose of the publication is to demonstrate features of diagnosis and treatment of patients with MC. The description of two clinical cases of patients aged 14 years with MC is presented. According to the examination data, the patients revealed bulky formations filling the pelvic cavity and almost the entire abdominal cavity. The structure is represented by a large cyst with the presence of a parietal multicystic component, the contents of the cysts vary in signal intensity, which indicates a possible mucinous nature of the contents. The surgical stage of treatment included median laparotomy, removal of the tumor from the abdominal cavity, visualization of the uterus and tubes, tubovariectomy. The results of histological examination in both cases: borderline mucinous ovarian tumor. During the follow-up examination, no data were obtained for relapse. In the presented clinical cases, the technique of removing MC through laparotomy access was used as a single unit with the ovary, without damaging the capsule, which allowed avoiding seeding the abdominal cavity with atypical cells and preserving the radical nature of surgical treatment.

Keywords: pediatrics, pediatric surgery, ovarian cancer, cystadenoma, oncogynecology

■ ВВЕДЕНИЕ

Опухоли яичников у детей и подростков встречаются редко и составляют менее 2% от всех опухолей. Эмбриональные опухоли являются наиболее распространенными, за ними следуют эпителиальные и стромальные опухоли половых тяжей, частота их всех составляет 60%, 20% и 10% соответственно. Цистаденомы являются вторыми по распространенности доброкачественными опухолями яичников после

зрелых тератом. Из эпителиальных опухолей чаще встречаются серозные и муцинозные цистаденомы [1–3].

По данным литературы, максимальный возраст, при котором данная патология встречается у детей и подростков, составляет 15 лет, размеры образования на ультразвуковом исследовании (УЗИ) варьируют от 11 до 42 см. Большинство пациентов жалуются на боль в животе и пальпируемое образование в области живота. Уровни онкомаркеров СА-125, СА19.9, СЕА, альфа-фетопротеина (α -FP), бета-хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и лактатдегидрогеназы находятся в пределах нормы [4, 5].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Девочка 14 лет, отмечается асимметричное увеличение объема живота, потеря аппетита и появление боли. Выполнено УЗИ органов брюшной полости, по результатам которого выявлено объемное образование малого таза. По данным МРТ и КТ с контрастированием выявлено крупное объемное образование, заполняющее полость малого таза и практически всю брюшную полость, исходящее из правого яичника, общими размерами до 21×11×32 см (рис. 1). Структура представлена крупной кистой с наличием пристеночного мультикистозного компонента, содержимое кист различно по интенсивности сигнала, что свидетельствует о возможной муцинозной природе содержимого (рис. 2). Данных о наличии макроскопического жира, папиллярных разрастаний, солидного компонента не выявлено. При внутривенном контрастировании отмечалось слабоинтенсивное накопление контрастного препарата тонкими перегородками образования (рис. 3).

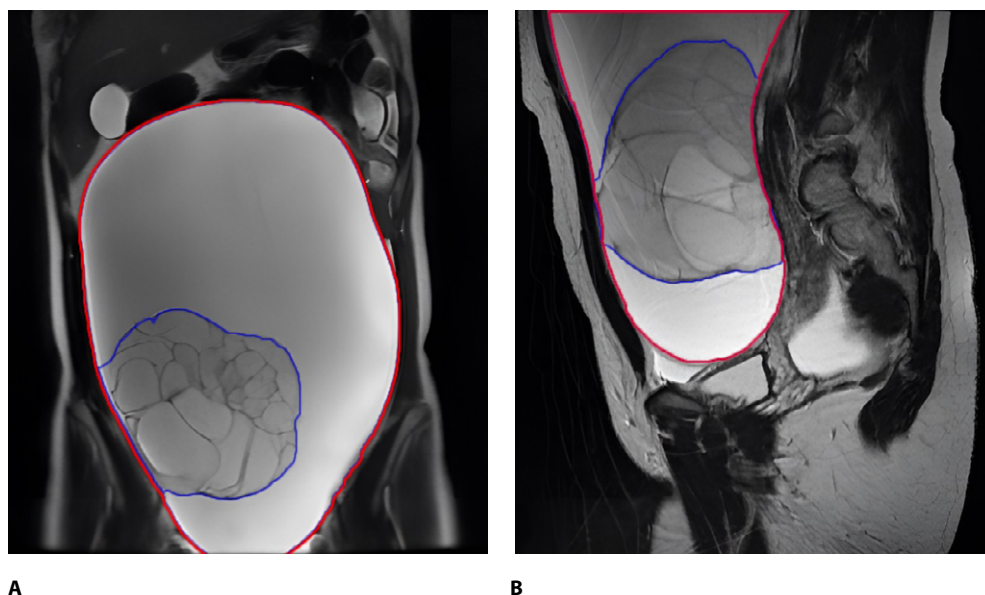
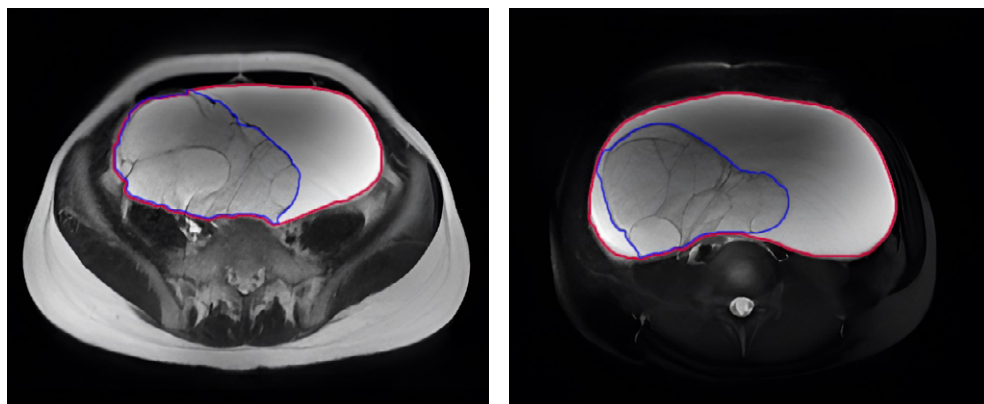


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография, режим T2: А – коронарная проекция; В – сагиттальная проекция

Fig. 1. Magnetic resonance imaging, T2 mode: A – coronary projection; B – sagittal projection



A

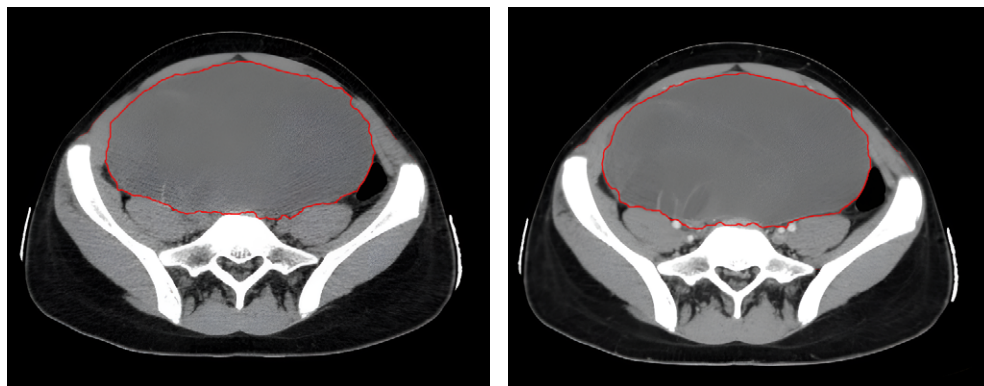
B

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография, аксиальная проекция: А – режим T2; В – режим T2 с жироподавлением

Fig. 2. Magnetic resonance imaging, axial projection: A – T2 mode; B – T2 mode with fat suppression

Хирургический этап

Выполнена срединная лапаротомия, после вскрытия брюшины выделилось небольшое количество асцитической жидкости. Ревизия брюшной полости затруднена – весь объем занимает новообразование размерами 32×21×12 см, исходящее из правого яичника (рис. 4). Опухоль выведена из брюшной полости, визуализирована матка и правая труба. Труба лигирована по ребру матки, выполнена тубовариоэктомия справа. Ревизия брюшной полости: патологии со стороны кишечника, печени, селезенки не выявлено. Осмотрено Дугласово пространство и малый таз – изменений



A

B

Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза, аксиальная проекция: А – нативное исследование; В – венозная фаза контрастирования

Fig. 3. Computed tomography of the abdominal cavity and pelvis axial projection: A – native examination; B – venous phase of contrast

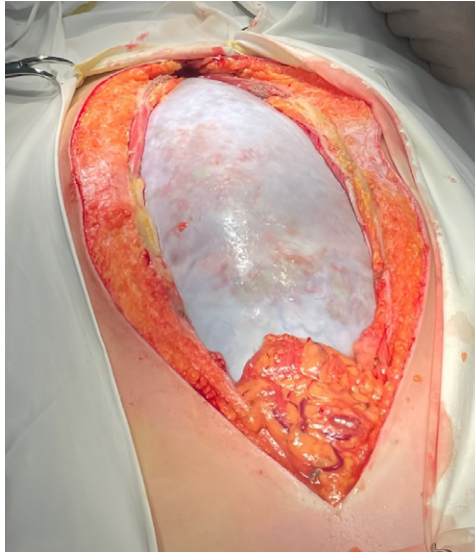


Рис. 4. Образование в ране
Fig. 4. Formation in the wound

не выявлено. Полость малого таза дренирована силиконовой трубкой, выведенной через контрапертуру в правой подвздошной области (рис. 5).

Результаты гистологического исследования: пограничная муцинозная опухоль правого яичника.

На вторые сутки после оперативного вмешательства ребенок в стабильном состоянии переведен в отделение. При контрольном обследовании данных, подтверждающих рецидив, не получено.

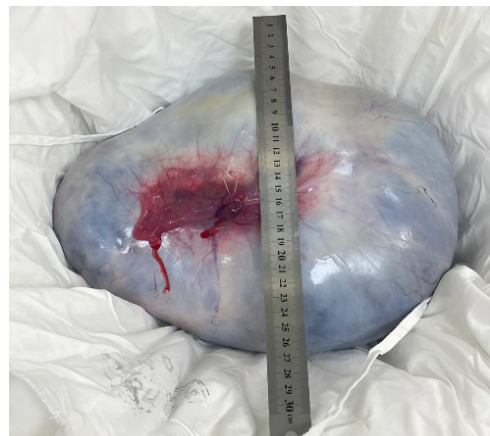
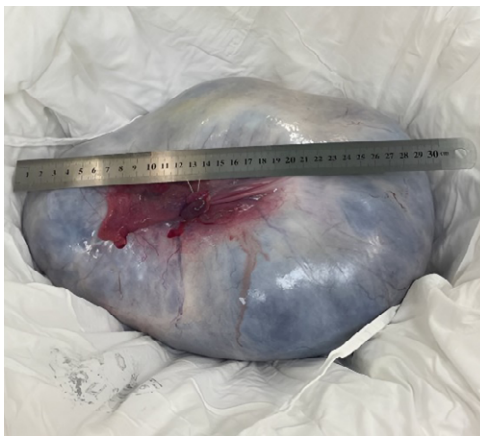


Рис. 5. Макропрепарат
Fig. 5. Macro preparation

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка 14 лет, при выполнении УЗИ по месту жительства обнаружено объемное образование в полости малого таза. Направлена на консультацию к детскому онкологу. Проведены дополнительные инструментальные исследования. При КТ с контрастированием выявлено объемное образование, сходное по структуре с описанным в клиническом случае № 1. Оно также заполняло полость малого таза и практически всю брюшную полость, имело размеры до 23×13×31 см (рис. 6). Структура мультикистозная, с жидкостным содержимым различной плотности и слабоинтенсивным накоплением контрастного препарата тонкими перегородками кист.

Хирургический этап

Выполнена срединная лапаротомия. В ране предлежит больших размеров опухоль, верхняя граница которой на уровне мечевидного отростка, нижняя уходит за лонное сочленение на 3–4 см. Опухоль вывихнута в рану, исходит из правого яичника, доходит до ребра матки. Маточная труба и яичник распластаны на задней поверхности опухолевого узла. Связки матки перевязаны, прошиты, пересечены. Маточная труба по ребру матки перевязана, прошита, пересечена. Опухоль размером 31×18×14 см удалена радикально, без вскрытия капсулы, направлена на гистологическое исследование (рис. 7).

Вдоль левой маточной трубы выявлено кистозное образование размерами 3,5×2,5×2,5 см. Удалено без вскрытия капсулы, отправлено на гистологическое исследование. Через отдельный разрез в правой подвздошной области малый таз дренирован (рис. 8).

Результаты гистологического исследования: пограничная муцинозная опухоль правого яичника.

На вторые сутки после оперативного вмешательства ребенок в стабильном состоянии переведен в отделение. При контрольном обследовании данных, подтверждающих рецидив, не получено.

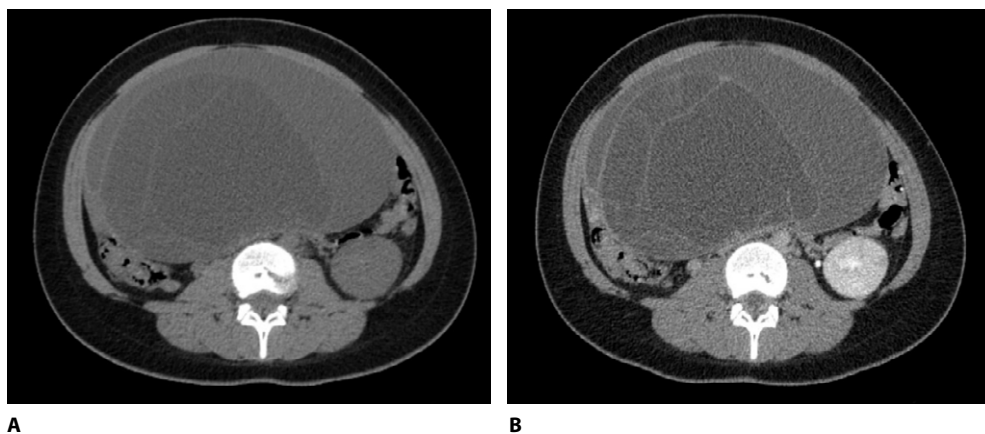


Рис. 6. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза, аксиальная проекция: А – нативное исследование; В – венозная фаза контрастирования
Fig. 6. Computed tomography of the abdominal cavity and pelvis axial projection: A – native examination; B – venous phase of contrast



Рис. 7. Образование в ране
Fig. 7. Formation in the wound



Рис. 8. Макропрепарат
Fig. 8. Macro preparation

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Новообразования яичников у детей и подростков составляют менее 2% от всех опухолей. Доброкачественные опухоли встречаются чаще (62%), чем злокачественные (33%). Частота герминогенных опухолей варьирует от 67 до 77,5% [1–3].

Зрелые тератомы или дермоидные кисты являются наиболее распространенными доброкачественными герминогенными опухолями. Опухоли стромы полового тяжа составляют 12,5% от всех опухолей у детей, чаще встречается гранулезоклеточная опухоль. Эпителиальные опухоли составляют 7,5%. Слизистые и серозные опухоли являются наиболее распространенными эпителиальными опухолями. Как правило, проявляются болью в животе [4, 5].

Муцинозная цистаденома (МЦ) – массивное кистозное образование с перегородками. В литературе описываются размеры от 11 до 42 см. Большинство МЦ вырастают до больших размеров и, как правило, намного крупнее серозных цистаденом на момент обнаружения. Хотя размер опухолей большой, это не является признаком злокачественности [6–8].

Генетическое тестирование на наличие вариантов GNAS (гуанин-нуклеотидсвязывающего белка) показало, что они связаны с предрасположенностью к МЦ, однако данные ограничены и требуют подтверждения на более крупной выборке [9].

У подростков дифференциальная диагностика образований в яичниках включает функциональные кисты, доброкачественные или злокачественные новообразования яичников, перекрут яичника и поражение яичников при лейкемии, лимфоме или метастатическом поражении [9, 10].

Инструментальная диагностика необходима для оценки образований яичников, их расположения и особенностей. Оцениваются размер, характер (кистозная/солидная/смешанная), особенности (кальцификация, межтуморозный жир, число камер, кровь, сосочковые разрастания и пристеночные узелки), васкуляризация, сопутствующее утолщение эндометрия, асцит и внеяичниковые образования (брюшина и лимфатические узлы) [10].

УЗИ является предпочтительным методом для первичной оценки кисты яичника, поскольку оно неинвазивное и доступное. Однако в исследовании Хоу и др. обнаружено, что чувствительность и специфичность УЗИ для выявления злокачественных опухолей у детей и подростков ниже, чем у взрослых. Компьютерная томография / МРТ дает дополнительную информацию о размерах и характере поражения. МРТ полезна для выявления васкуляризации опухоли и хорошего контрастирования тканей. Серологические маркеры помогают определить тип опухолей яичников [9, 10].

Большинство МЦ лечатся лапароскопически, что сопровождается меньшим процентом осложнений, сокращает время пребывания в стационаре и расходы на лечение [6, 7]. Эти образования оперируют в объеме либо цистэктомии, либо овариоэктомии, либо сальпингоовариоэктомии.

Во время цистэктомии перед иссечением проводится декомпрессия кисты, что позволяет избежать вытекания или разрыва жидкости. Есть сообщения о том, что вероятность рецидива опухоли выше при энуклеации цистаденомы, чем при аднексэктомии. При интраоперационном разрыве кисты во время цистэктомии вероятность рецидива выше, чем при аднексэктомии.

Существует спорный вопрос о лечении методом овариоэктомии в зависимости от размера опухоли. Исходя из данных, полученных в последних клинических исследованиях, оптимальным методом является резекция единым блоком образования вместе с яичником открытым доступом без повреждения капсулы кисты [6, 8].

В описанных клинических случаях использована методика удаления МЦ через лапаротомный доступ единым блоком с яичником без повреждения капсулы. Это позволило избежать обсеменения брюшной полости атипичными клетками и сохранить радикальность хирургического лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей следует подозревать цистаденому яичников при диагностировании крупных однокамерных/многокамерных кист яичников. Чрезвычайно большой размер,

усиление сигнала от опухоли при визуализации и обильный асцит являются признаками злокачественной опухоли. Необходимо провести визуализацию и серологическое исследование, чтобы исключить другие, более распространенные опухоли яичников, встречающиеся у девочек этого возраста.

Проведение предоперационного УЗИ уступает по своей информативности МРТ. Оперативное вмешательство должно проводиться только открытым доступом, образование должно быть удалено единым блоком для достижения максимальной радикальности. Применение лапароскопических методик, подразумевающих вскрытие капсулы образования, повышают риск обсеменения брюшной полости и возникновения рецидива.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Annal A, Khalid ZA, Francis S. The treatment approach of a 12 kg giant ovarian mucinous cystadenoma in a 13-year-old: A case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021;10:758–60.
2. How JA, Marino JL, Grover SR, et al. Surgically managed ovarian masses at the royal children's hospital, melbourne-19-year experience. *J Pediatr Surg.* 2019;54:1913–20.
3. Watanabe S, Nagashima S, Onagi C, et al. Treatment strategy for pediatric giant mucinous cystadenoma: A case report. *Pediatr Rep.* 2019;11:8190.
4. Pramod S, Vani KS. Large ovarian mucinous cystadenoma in premenarchal girl: A case report. *New Indian J ob gyn.* 2018;5:57–9.
5. Persano G, Severi E, Cantone N, et al. Surgical approach to giant ovarian masses in adolescents: Technical considerations. *Pediatr Rep.* 2018;10:7752.
6. Knaus ME, Onwuka AJ, Abouelseoud NM, et al. Recurrence Rates for Pediatric Benign Ovarian Neoplasms. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2023;36(2): 160–166.
7. Light-Olson H, Niec JA, Zwaschka TA, et al. Minimally invasive adnexa-sparing surgery for benign ovarian and paratubal masses in children. *Journal of Pediatric Surgery.* 2023;58(4):702–707.
8. Pio L, Abu-Zaid A, Zaghoul T, et al. Ovarian-sparing surgery for ovarian tumors in children: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology.* 2023;49(10):106923.
9. Wessman S, Nistér M, Kokaraki G, et al. A comprehensive population-based study of malignant ovarian tumors, including histologic and immunohistochemical review, in children and adolescents 0–19 years old in Sweden between 1970 and 2014. *Gynecologic Oncology.* 2024;184:206–213.
10. Xu L, Lee SJ, Kilcoyne A. MR Imaging of Epithelial Ovarian Neoplasms Part II: Malignant. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America.* 2023;31(1):53–64.



Козловский Д.А.¹, Козловский А.А.² ✉

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Распространенность и факторы риска развития дефицита витамина D у детей в Республике Беларусь: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Козловский А.А. – концепция исследования; Козловский Д.А. – обработка данных; Козловский А.А., Козловский Д.А. – сбор и анализ данных, написание статьи; Козловский А.А. – окончательное редактирование текста рукописи.

Для цитирования: Козловский Д.А., Козловский А.А. Распространенность и факторы риска развития дефицита витамина D у детей в Республике Беларусь: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):666–679. <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.013>

Подана: 07.09.2025

Принята: 08.12.2025

Контакты: almark@tut.by

Резюме

В статье изложены история открытия витамина D и современные данные о механизмах его метаболизма. Проанализирована обеспеченность 25(OH)D здоровых детей и детей с отдельными заболеваниями (неонатальная энцефалопатия, рекуррентные респираторные инфекции, ювенильный идиопатический артрит, заболевания кишечника) в Республике Беларусь и за рубежом. Рассмотрены факторы риска развития дефицита витамина D. Представлены лечебные и профилактические дозы колекальциферола в зависимости от возраста ребенка. Дана характеристика различных форм витамина D. Показаны преимущества водной (мицеллярной) формы витамина D (Аквадетрима), используемой в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, дефицит и недостаточность витамина D, 25(OH)D, факторы риска, лечение, профилактика

Kozlovsky D.¹, Kozlovsky A.² ✉

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Prevalence and Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Children in the Republic of Belarus: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kozlovsky A.A. – study concept; Kozlovsky D.A. – data processing; Kozlovsky A.A., Kozlovsky D.A. – data collection and analysis, text writing; Kozlovsky A.A. – final editing of the manuscript.

For citation: Kozlovsky D., Kozlovsky A. Prevalence and Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Children in the Republic of Belarus: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):666–679. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.4.013>

Submitted: 07.09.2025

Accepted: 08.12.2025

Contacts: almark@tut.by

Abstract

The article presents the history of vitamin D discovery of and modern data on the mechanisms of its metabolism. 25(OH)D status in healthy children and children with certain diseases (neonatal encephalopathy, recurrent respiratory infections, juvenile idiopathic arthritis, and bowel diseases) in Belarus and abroad is analyzed. Risk factors for vitamin D deficiency are considered. Therapeutic and preventive doses of cholecalciferol depending on child's age are presented. Characteristics of various forms of vitamin D are given. Advantages of the aqueous (micellar) form of vitamin D (Aquadetrim) used in pediatric practice are shown.

Keywords: children, vitamin D deficiency and insufficiency, 25(OH)D, risk factors, treatment, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире значительно возрос интерес к изучению витамина D и его роли в функционировании организма. Результаты исследований демонстрируют широкую распространенность его дефицита у населения планеты: более одного миллиарда человек в мире имеют дефицит витамина D или его недостаточность [1]. В связи с этим проблема гиповитаминоза D приобрела не только медицинское, но и социальное значение.

История открытия витамина D

Истории изучения витамина D уже более 350 лет. Первые описания рахита у детей и остеомалации у взрослых датируются XVII в. И только в начале XX столетия (1900–1930 гг.) была выявлена причина дефицита витамина D (недостаточность солнечного света) и определена химическая структура двух основных форм молекулы витамина D (витамин D₂ и витамин D₃). В 1928 г. за открытие структуры витамина D₃, 7-дегидрохолестерина и ряда других стероидов А. Виндаус удостоен Нобелевской

премии по химии. В 1967 г. был впервые описан метаболизм витамина D и открыта его активная форма – 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25-(OH)₂D₃). В последние десятилетия доказано, что витамин D имеет свой собственный набор специализированных механизмов, состоящих из транспортных белков, метаболических ферментов и рецептора витамина D (VDR), которые определяют его влияние не только на костную, но и на другие ткани человеческого организма и регулируют множество различных физиологических эффектов [2–4].

Метаболизм витамина D

Витамин D – это групповое название веществ, обладающих активностью и свойствами стерина. Известно более 50 метаболитов витамина D. В настоящее время наиболее изучено 5 природных и 4 синтетических аналога витамина D, классифицируемых как секостероиды: витамин D₁ (люмистерол); витамин D₂ (эргокальциферол); витамин D₃ (колекальциферол) – гормональное соединение, предшественник кальцитриола; витамин D₄ (22-дигидроэргокальциферол); витамин D₅ (ситокальциферол). Ключевую роль в организме человека играют эргокальциферол и колекальциферол. Пул витамина D в организме человека формируется из двух источников: 20% поступает алиментарным путем, 80% синтезируется в коже. В отличие от других витаминов, поступающих только извне, витамин D синтезируется в организме, что доказывает его жизненную необходимость. В продуктах питания он содержится в очень ограниченном количестве (табл. 1) [5–7].

Витамин D₃ (колекальциферол) уникален в сравнении с другими витаминами, так как, помимо поступления с пищей животного происхождения (рыбий жир, сливочное масло, яйца, молоко), он может синтезироваться в кератиноцитах кожи человека из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетового света с длиной волны

Таблица 1
Содержание витамина D в продуктах питания
Table 1
Vitamin D content in food products

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D ₂ или D ₃)
Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
Консервированная скумбрия	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы	10–100 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80–100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	15–45 МЕ на 100 г

290–350 нм. Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в печени и почках. Вначале витамин D связывается с витамин-D-связывающим белком плазмы и транспортируется в печень. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P-450 25-гидроксилазы (CYP2R1) и других изоферментов цитохрома P-450 (CYP2C9 и CYP2D) он подвергается гидроксильрованию и превращается в первый активный метаболит – 25(OH)D₃ (кальцидиол, или 25-гидроксиколекальциферол) – основную транспортную форму витамина D в организме. Уровень этого метаболита в сыворотке крови является лучшим показателем статуса витамина D, так как отражает его суммарное количество, производимое в коже и получаемое из продуктов питания и пищевых добавок. Кальцидиол имеет относительно продолжительный период полураспада в крови – около 15 дней [8].

Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм в основном с пищей растительного происхождения (дрожжи, хлеб, грибы, некоторые овощи) и трансформируется в печени с образованием 25(OH)D₂ (25-гидроксиэргокальциферола) аналогично колекальциферолу.

В последующем в почках при участии 1α-гидроксилазы (CYP27B1) из 25(OH)D образуется основной метаболит витамина D – 1,25(OH)₂D (кальцитриол), который вместе с паратгормоном и тиреокальцитонином обеспечивает фосфатно-кальциевый гомеостаз, процессы минерализации и роста костной ткани (классический эффект). Процесс метаболизма кальцидиола в кальцитриол происходит в различных тканях и клетках организма. 1,25(OH)₂D участвует в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, способствует синтезу интерлейкинов и цитокинов, в том числе кателицидина D – противомикробного полипептида, обеспечивает другие внекостные (неклассические) эффекты витамина D [9, 10].

Основные этапы метаболизма витамина D представлены на рис. 1 [11].

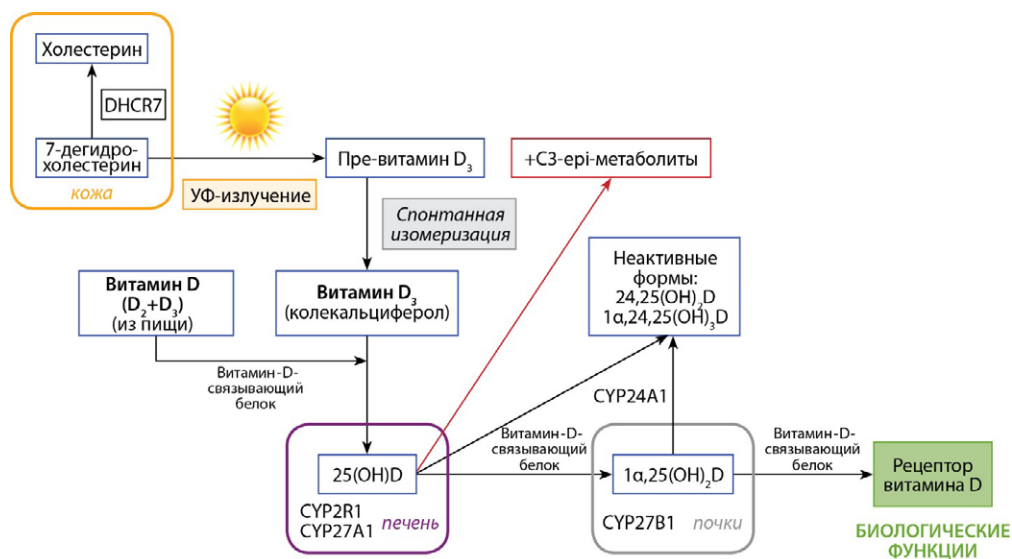


Рис. 1. Метаболизм витамина D в организме человека
Fig. 1. Vitamin D metabolism in the human body

Таблица 2
Рекомендуемая интерпретация концентраций 25(OH)D в сыворотке крови
Table 2
Recommended interpretation of serum 25(OH)D levels

Статус витамина D	Концентрация 25(OH)D
Дефицит	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность	20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л)
Целевой уровень	30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л)
Безопасное превышение целевого уровня	50–60 нг/мл (125–150 нмоль/л)
Превышение целевого уровня (не определено как токсичное)	60–100 нг/мл (150–250 нмоль/л)
Потенциальная токсичность	>100 нг/мл (>250 нмоль/л)

Кальцитриол связывается с рецептором витамина D (VDR) в целевых тканях, родство к которому в тысячу раз выше, чем у предшественника – 25(OH)D. Связываясь с ним, кальцитриол вызывает изменение транскрипции на уровне всего генома. В настоящее время экспрессия гена рецептора VDR установлена практически во всех тканях организма человека (нейроны, лимфоциты, кардиомиоциты, клетки кишечника, β -клетки поджелудочной железы и др.). Этим объясняются неклассические эффекты и повышенная частота различных заболеваний (неонатальная энцефалопатия, респираторные инфекции, системные заболевания соединительной ткани, заболевания кишечника, сахарный диабет и др.) у детей с низкими концентрациями витамина D в сыворотке крови. Молекулярные эффекты активированного VDR включают влияние на уровни гормонов, факторов роста и воспаления, белков и уровня кальция в крови. Доказано значимое влияние активированного VDR на экспрессию более чем 200 генов, и лишь небольшая часть из них (7–10%) кодирует белки, участвующие в фосфорно-кальциевом обмене [12–14].

В Республике Беларусь, как и в Российской Федерации, целевой уровень витамина D определяется как концентрация кальцидиола сыворотки крови 30–50 нг/мл. Градация степени обеспеченности и концентрации 25(OH)D представлены в табл. 2 [15].

■ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Недостаточность и дефицит витамина D широко распространены во всем мире. Согласно данным Суи А. с соавт. (2023), исследования, проведенные с участием 7 947 359 человек из 81 страны, указывают на высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D у взрослых. Низкий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови менее 30, 50 и 75 нмоль/л выявлен у 15,7%, 47,9% и 76,6% обследованных соответственно. У лиц, проживающих в высокоширотных районах, отмечалась более высокая распространенность гиповитаминоза D. Распространенность в зимне-весенний период была в 1,7 раза выше, чем в летне-осенний [16]. По результатам международного исследования Vitamin D Standardization Program, в котором приняло участие 14 стран Европейского союза, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нмоль/л обнаружена у 13% населения, среди детей в возрасте 1–6 лет – у 4–7%, 7–14 лет – у 1–8%, 15–18 лет – у 12–40% [17]. Высокая распространенность недостаточности витамина D регистрируется среди детского населения как в северных, так и в южных странах мира. Концентрация 25(OH)D менее 50 нмоль/л

зафиксирована у 32% детей первых двух лет жизни в Канаде, у 25% – в Норвегии, у 20% – на севере США, у 46,6% – в Иране, у 63,5–81% – в Саудовской Аравии [18–23]. В разных регионах России распространенность гиповитаминоза D у детей раннего возраста варьирует в широких пределах – от 58–63% в Москве и Екатеринбурге до 85–87% в Казани и Владивостоке [13].

Аналогичная ситуация наблюдается и в Беларуси, о чем свидетельствуют различные исследования, проведенные в стране. По данным А.В. Сукало с соавт., в центральной части республики (г. Минск и Минская область) показатель обеспеченности 25(OH)D находился в диапазоне от 30 до 150 нг/мл у 34,8% детей, свыше 150 нг/мл – у 0,3%, менее 30 нг/мл – у 64,9% обследованных (в диапазоне 20–30 нг/мл – у 29,8%, 10–20 нг/мл – у 35,1%, менее 10 нг/мл – у 3,8%). Среднее значение 25(OH)D во всех возрастных группах составило $28,82 \pm 0,33$ нг/мл. У детей раннего и дошкольного возрастов содержание 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл отмечено в 42,2% и 76,4% случаев соответственно, у детей школьного возраста – более 80% [24]. У новорожденных детей г. Минска средний уровень содержания витамина D в сыворотке крови составил $22,32 \pm 2,17$ нг/мл, при этом его недостаточность и дефицит выявлены у 96,8% обследованных [4].

В западных регионах Беларуси (Гродненская область) оптимальный уровень витамина D выявлен у 54,5% детского населения, недостаточность – у 41,0%, дефицит 25(OH)D – у 4,5% [25].

В южной части республики (г. Гомель, Гомельская область) наблюдается схожая ситуация. Нами установлена низкая обеспеченность витамином D новорожденных детей и их матерей, у которых среднее значение уровня 25(OH)D составило $12,97 \pm 0,75$ нг/мл и $17,10 \pm 1,24$ нг/мл соответственно. Целевой уровень витамина D не выявлен ни у одного ребенка, недостаточность – у 3,2%, дефицит – у 96,8%. Во время беременности 45,2% женщин нерегулярно получали витаминные комплексы, содержащие колекальциферол (300–400 МЕ). Средний уровень 25(OH)D у них был достоверно выше, чем у женщин, которые не получали витамин D: $19,78 \pm 1,83$ нг/мл и $14,58 \pm 1,46$ нг/мл соответственно ($p=0,035$). Абсолютное большинство матерей новорожденных детей имели недостаточность (25,8%) или дефицит витамина D (71,0%), целевой уровень 25(OH)D выявлен лишь у 3,2% обследованных [26].

Несмотря на рекомендуемое назначение колекальциферола для профилактики рахита у детей первого года жизни также выявлена недостаточная обеспеченность витамином D; целевой уровень витамина отмечен у 62,8% детей, недостаточность – у 20,9%, дефицит – у 16,3% обследованных (рис. 2). Среднее содержание 25(OH)D у них составило $38,26 \pm 2,48$ нг/мл [4, 27].

По мере роста ребенка снижается целевой уровень витамина D в сыворотке крови (до 25,5%) и возрастают его дефицит (42,9%) и недостаточность (30,8%). Наиболее низкое содержание 25(OH)D отмечается у детей старшего школьного возраста (рис. 3). Потенциальная токсичность витамина D установлена у 5,4% детей в возрастной группе от 1 до 2 лет и у 0,8% детей старшего школьного возраста [4].

Исследования, проведенные нами в 2022 г., указывают на изменение обеспеченности 25(OH)D у детей в зависимости от времени года. Более высокий уровень витамина D определялся у детей в весенне-летний период по сравнению с осенне-зимним ($32,04 \pm 0,82$ нг/мл и $24,2 \pm 1,4$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). В летние месяцы уровень 25(OH)D достоверно выше, чем в весенние – $33,36 \pm 1,13$ нг/мл

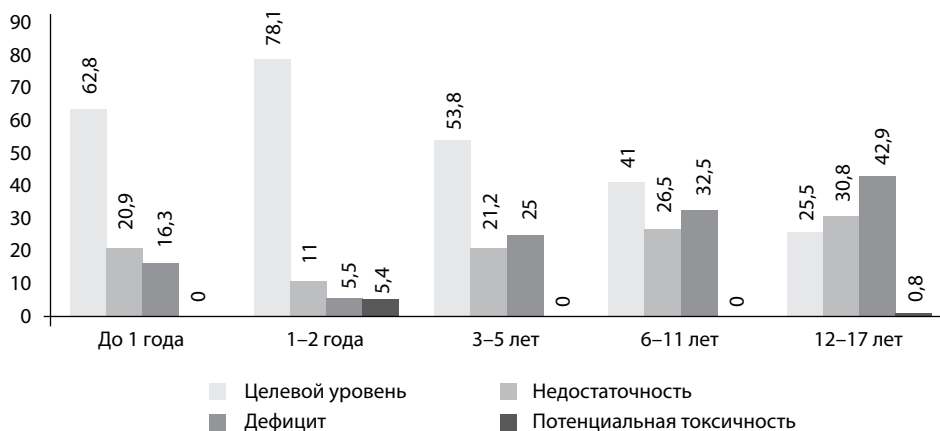


Рис. 2. Обеспеченность детского населения г. Гомеля витамином D (в %)
Fig. 2. Vitamin D supply for children in Gomel (in %)

и $30,19 \pm 1,14$ нг/мл соответственно, $p=0,049$. Установлена четкая зависимость среднего уровня содержания витамина D в сыворотке крови от количества солнечных дней в том или ином месяце года (табл. 3) [4].

Целевой уровень 25(OH)D реже отмечается у детей в зимние месяцы по сравнению с летними (15,3% и 55,2% соответственно, $p<0,001$). Дефицит витамина D чаще диагностируется весной, осенью и зимой по сравнению с летними месяцами (22,4%, 35,4%, 54,8% и 12,4% соответственно, $p<0,05$) [4, 28].

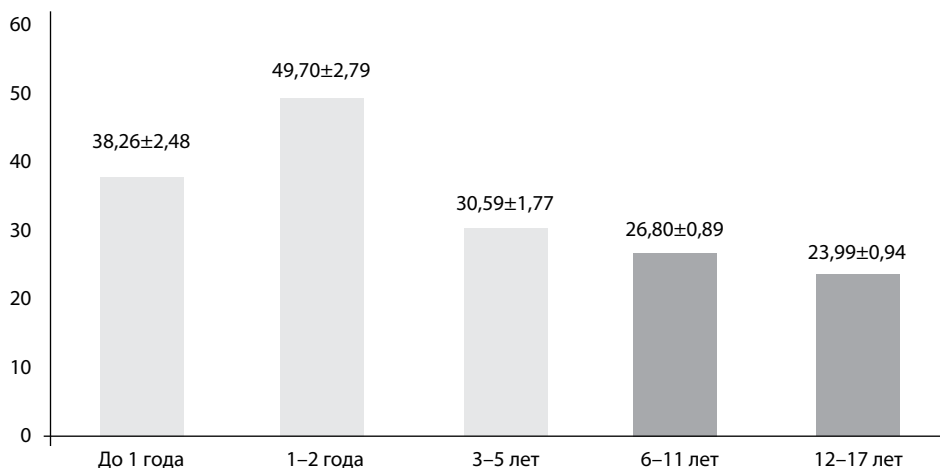


Рис. 3. Среднее содержание 25(OH)D у детей разных возрастных групп, проживающих в г. Гомеле (нг/мл)
Fig. 3. Average 25(OH)D content in children of different age groups living in Gomel (ng/ml)

Таблица 3

Среднее содержание 25(ОН)D в сыворотке крови у детей г. Гомеля и количество солнечных дней в зависимости от месяца года

Table 3

Average content of 25(OH)D in blood serum of children in Gomel, and the number of sunny days depending on the month of the year

Месяц	Содержание 25(ОН)D (нг/мл)	Количество солнечных дней
Январь	21,86±2,44	1
Февраль	19,54±3,97	7
Март	31,57±1,35	12
Апрель	25,67±2,48	3
Май	29,60±3,49	4
Июнь	36,78±2,93	12
Июль	39,62±1,57	8
Август	32,96±1,49	10
Сентябрь	32,01±2,50	2
Октябрь	29,63±4,19	7
Ноябрь	21,70±3,66	1
Декабрь	24,24±2,98	2

■ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Дефицит и недостаточность витамина D в организме ребенка могут быть обусловлены тремя основными типами нарушений [29, 30]:

- I тип – нарушение поступления витамина D в организм;
- II тип – нарушение способности организма усваивать витамин D;
- III – нарушение метаболизма витамина D.

Одной из наиболее частых причин недостаточности и дефицита 25(ОН)D в сыворотке крови у детей является низкое содержание витамина D в большинстве продуктов питания и отсутствие его дотации (табл. 1). Содержание витамина D в грудном молоке крайне низкое (от 15 до 50 МЕ/л) даже у женщин, получающих его в достаточном количестве [31]. Кроме того, риск развития дефицита витамина D становится более вероятным при аллергии на белок коровьего молока, непереносимости лактозы, ововегетарианстве и строгом вегетарианстве [32].

Существенную роль в развитии дефицита и недостаточности витамина D у детей в Республике Беларусь играет географическое положение в северном умеренном поясе (выше 35-й параллели), что приводит к недостаточной инсоляции и снижению синтеза витамина D в коже в связи с уменьшением продолжительности светового дня и угла наклона солнечных лучей. Прохождению ультрафиолетовых лучей препятствует высокая облачность, достигающая в осенне-зимний период 85%, и повышенный уровень загрязнения атмосферы. Влияние на синтез витамина D оказывает цвет кожных покровов. Дети с темным тоном кожи имеют естественную защиту от ультрафиолетового излучения, и им требуется как минимум в 3–5 раз более длительная инсоляция для выработки такого же количества витамина D, как у ребенка со светлой кожей. Применение солнцезащитных кремов также значительно снижает синтез витамина D в коже: нанесение защиты с SPF 8 уменьшает выработку витамина на 95–98% [33, 34].

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови зависит от способности организма к его усвоению. Нарушение метаболизма витамина D наблюдается при заболеваниях кишечника (целиакия, язвенный колит, болезнь Крона и др.), при недостатке магния, низком уровне витамина K₂, низкожировых диетах, нарушении функций печени или почек, ожирении, приеме лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, антиретровирусные, противогрибковые, противоэпилептические препараты и др.) [35].

Нарушение метаболизма витамина D проявляется снижением синтеза 25(OH)D при болезнях печени; снижением продукции 1,25(OH)₂D при хронической болезни почек, гипопаратиреозе, дефиците половых гормонов; снижением деятельности рецепторов витамина D в тканях при дефиците витамина D; повышенной экскрецией 25(OH)D и витамин-D-связывающего белка.

■ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследования, проводимые в мире, свидетельствуют о влиянии активной формы витамина D и недостаточной обеспеченности витамином D на многие физиологические процессы и заболевания, на особенности их течения и исходы (табл. 4). Чаще всего низкие уровни 25(OH)D ассоциированы с более тяжелой патологией и негативными последствиями [13, 36].

Научные публикации последних десятилетий свидетельствуют о влиянии недостаточности и дефицита витамина D у беременных женщин (особенно при уровне менее 20 нг/мл) на развитие центральной нервной системы у плода. Содержание 25(OH)D в пуповинной крови ребенка составляет только 50–80% от его уровня в

Таблица 4
Патофизиологические и клинические эффекты 1,25(OH)₂D
Table 4
Pathophysiological and clinical effects of 1,25(OH)₂D

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них 1,25(OH) ₂ D	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костной ткани	Рахит, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышение риска развития онкологических заболеваний
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышение частоты инфекционных и аутоиммунных заболеваний
β-клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет 2-го типа
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, фибринолиза, свертывания крови, функционирования сердечной мышцы	Почечная гипертензия, повышенный тромбогенез, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Головной мозг	Наличие рецептора витамина D и α ₁ -гидроксилазы в ткани головного мозга	Нарушение поведенческих реакций, повышенный риск болезни Паркинсона, деменции

сыворотке крови матери независимо от срока гестации. Доказано, что при дефиците витамина D в антенатальном и раннем постнатальном периодах могут возникать неонатальная энцефалопатия, задержка речевого развития, детский аутизм, обмороки, эпилепсия, демиелинизирующие заболевания и др. [37–39]. Проведенные нами исследования показали, что у новорожденных детей с неонатальной энцефалопатией отмечался более низкий уровень 25(OH)D по сравнению со здоровыми новорожденными ($17,70 \pm 0,60$ нг/мл и $22,32 \pm 2,17$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Целевой уровень витамина D не выявлен ни у одного ребенка, недостаточность – у 32,9%, дефицит – у 67,1%.

Острые респираторные инфекции лидируют в структуре инфекционной патологии у детей. При этом наиболее весомый вклад в заболеваемость вносят рекуррентные инфекции дыхательных путей. Многократные атаки вирусно-бактериальных возбудителей приводят к напряжению, истощению иммунной системы, к нарушениям компенсаторно-адаптационных механизмов и снижению иммунорезистентности. Доказано влияние 25(OH)D на врожденный клеточный и адаптивный иммунитет. Одним из механизмов противомикробного действия витамина D является активация VDR, расположенных на моноцитах, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, и последующая продукция нейтрофилами антимикробных пептидов (кателицидинов и дефензинов) [40–42]. У детей Гомельской области с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей среднее содержание 25(OH)D в сыворотке крови достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми ($25,11 \pm 1,02$ нг/мл и $31,73 \pm 1,39$ нг/мл соответственно, $p < 0,002$). Целевой уровень витамина D отмечался у 25,7% пациентов с респираторной патологией, недостаточность и дефицит – у 25,7% и 48,6% соответственно [4].

Ювенильный идиопатический артрит является одним из самых частых ревматических заболеваний в педиатрической практике. В Республике Беларусь его распространенность составляет 31,4–35,9 на 100 тыс. детского населения [43]. Среди факторов риска развития этого заболевания – недостаточный уровень витамина D в сыворотке крови. Низкие концентрации витамина D связаны с повышением уровня провоспалительных медиаторов и более активным течением ювенильного идиопатического артрита [44–46]. По нашим данным, у детей с ювенильным идиопатическим артритом из г. Гомеля отмечался достоверно более низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми ($20,52 \pm 1,06$ нг/мл и $29,33 \pm 1,11$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Целевой уровень витамина D был выявлен у 22,9% обследованных, недостаточность – у 11,4%, дефицит – у 65,7% [47].

В последние годы у детей отмечается тенденция к росту и распространенности аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта (целиакия, язвенный колит, болезнь Крона), этиология которых до настоящего времени остается неизвестной.

Установлено, что витамин D влияет на гомеостаз слизистой оболочки кишечника, сохраняя целостность эпителиального барьера и заживляющую способность эпителия, поэтому дефицит витамина приводит к повышенной восприимчивости слизистой оболочки к повреждению и значительно увеличивает риск развития воспалительных заболеваний кишечника [48–50]. Исследования, проведенные нами в Гомельском регионе, свидетельствуют о выраженном снижении уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный

колит, болезнь Крона) ($17,51 \pm 1,88$ нг/мл) и с целиакией ($18,29 \pm 1,51$ нг/мл) по сравнению со здоровыми детьми ($31,73 \pm 1,39$ нг/мл), $p < 0,001$. Целевой уровень витамина D был выявлен у 9,1% обследованных с воспалительными заболеваниями кишечника, недостаточность – у 27,3%, дефицит – у 63,6%. При целиакии диагностированы лишь недостаточность (50%) и дефицит (50%) 25(OH)D [51].

■ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Недостаточность и дефицит витамина D у детей являются показанием для назначения витамина D (колекальциферола) в лечебных дозах (табл. 5) [13, 52].

Лечение проводят в течение 1 месяца или до достижения целевого уровня (30–50 нг/мл) с последующим назначением профилактических доз (табл. 6) [13, 52, 53].

Детям с ожирением, при синдроме мальабсорбции или при приеме лекарственных средств, влияющих на метаболизм витамина D, могут потребоваться более высокие терапевтические дозы колекальциферола (до 6000 МЕ/сутки) [54]. При сохранении уровня 25(OH)D ниже 30 нг/мл после проведенного курса лечения в течение 1 месяца рекомендуется продолжить прием лечебной дозы препарата (в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови) до 45 дней с последующим контролем витамина D в крови [13, 52].

На белорусском рынке имеется большое количество различных форм витамина D: лекарственные средства, содержащие колекальциферол или эргокальциферол в качестве действующего вещества, в водной и масляной форме и биологически активные добавки (БАД), занимающие промежуточное положение между лекарственными средствами и продуктами питания. Согласно нормативной документации,

Таблица 5
Лечебные дозы колекальциферола при недостаточности и дефиците витамина D у детей
Table 5
Therapeutic doses of cholecalciferol for vitamin D insufficiency and deficiency in children

Уровень 25(OH)D в крови (нг/мл)	Лечебная доза
21–29	2000 МЕ/сутки
11–20	3000 МЕ/сутки
10 и менее	4000 МЕ/сутки

Таблица 6
Профилактические дозы колекальциферола у детей
Table 6
Preventive doses of coledalciferol in children

Возраст	Профилактические дозы	Допустимый верхний уровень потребления (МЕ/сутки)
0–6 месяцев	1000	1000
7–12 месяцев		1400
1–3 года	1500	2000
4–10 лет	1000	2000
11–18 лет		4000

суточная доза БАД-источников витамина D не может превышать 400 МЕ/сутки для детей старше 3 лет и 200 МЕ/сутки для детей от 1,5 до 3 лет, что не позволяет использовать их в качестве средств профилактики и лечения дефицита витамина D [52]. При выборе витамина D необходимо ориентироваться на дозу и композиционный состав, а также форму добавки, соответствующую возрастным потребностям и приемлемую для детей.

Эффективность терапии препаратами витамина D определяется биодоступностью действующего вещества из лекарственной формы, которая зависит от физико-химических параметров активной субстанции. Жирорастворимый витамин D всасывается из тонкого кишечника благодаря эмульгации (мицеллообразованию) при участии желчных и жирных кислот. Соли желчных кислот стимулируют мицеллообразование жирных кислот, что обеспечивает всасывание сложных липидов и жирорастворимых витаминов в тонком кишечнике. За счет образования мицелл жирорастворимый витамин D переходит в водорастворимую форму. У детей с неонатальным холестаазом, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся синдромом холестаза, при диете со сниженным содержанием жиров затрудняется мицеллообразование в результате снижения секреции желчных кислот. Кроме того, не все пищевые жиры способствуют всасыванию витамина D, например пальмовое масло и пальмитаты в составе свиного жира. Все эти факторы нарушают мицеллообразование, что приводит к резкому снижению усвоения жирорастворимых витаминов, в том числе и витамина D [55].

В клинических исследованиях представлены бесспорные доказательства, свидетельствующие о преимуществах применения водорастворимой мицеллированной формы витамина D – Аквадетрима. Данная форма витамина содержит компоненты для самостоятельного формирования мицелл и последующей абсорбции в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки, где скорость кишечного всасывания витамина D наиболее высока. Водорастворимые формы витамина D обеспечивают его всасывание независимо от заболеваний желудочно-кишечного тракта, диеты и биосинтеза желчных кислот. Преимуществами мицеллярной формы витамина D являются [13, 55–59]:

- лучшее всасывание из желудочно-кишечного тракта (водный раствор всасывается в 5 раз быстрее, а концентрация в печени в 7 раз выше);
- при всасывании требуется меньшее напряжение ферментных систем кишечника, особенно у недоношенных детей;
- более продолжительный эффект при применении водного раствора (сохраняется до 3 месяцев) по сравнению с масляным (до 1–1,5 месяцев);
- большая активность, быстрое наступление клинического эффекта (через 5–7 дней после назначения);
- удобство дозирования и безопасность лекарственной формы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D высока среди детского населения во всем мире, в том числе и в Республике Беларусь. Своевременное выявление и коррекция указанных нарушений у детей являются актуальными проблемами, решение которых способно повлиять на снижение роста заболеваемости. Системные нарушения, ассоциирующиеся с дефицитом витамина D в организме,

диктуют необходимость скринингового и целенаправленного обследования детей всех возрастных групп на содержание 25(OH)D в сыворотке крови. При дефиците и недостаточности витамина D оптимальным является назначение водной формы витамина D (Аквадетрима) в лечебной дозировке с последующим переходом (после достижения целевого уровня) на профилактические дозы. Длительное применение витамина D служит надежной профилактикой заболеваний, приводит к снижению заболеваемости, сокращению продолжительности болезни, повышению физической и умственной работоспособности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
2. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients.* 2022 Mar 24;14(7):1354. doi: 10.3390/nu14071354
3. Pilkey NG, Novosel O, Roy A, et al. Does Native Vitamin D Supplementation Have Pleiotropic Effects in Patients with End-Stage Kidney Disease? A Systematic Review of Randomized Trials. *Nutrients.* 2023 Jul 7;15(13):3072. doi: 10.3390/nu15133072
4. Kondratyeva EI, Loshkova EV, Melyanovskaya YL, et al. *Vitamin D: From Simple to Complex.* Moscow: PRESSTAIME PLUS; 2024. 431 p. (in Russ.)
5. Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. <https://doi.org/10.17226/13050>
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
7. Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D. A Paradigm Shift.* Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 734 p. (in Russ.)
8. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013 Aug;12(10):976–989. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004
9. Kulda V. *Vitamin D metabolism.* Vnitř Lek. 2012 May;58(5):400–404. Czech.
10. Voiculescu VM, Nelson Twakor A, Jerpelea N, et al. Vitamin D: Beyond Traditional Roles—Insights into Its Biochemical Pathways and Physiological Impacts. *Nutrients.* 2025 Feb 26;17(5):803. doi: 10.3390/nu17050803
11. Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(4):4–26. <https://doi.org/10.14341/osteo12937> (in Russ.)
12. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):491S–499S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S
13. National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow: *Pediatr;* 2021. 116p. (in Russ.)
14. Nikitin IG, Reznik EV, Zayvaya MV, et al. *Chronic Kidney Disease.* Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University; 2019. 136p. (in Russ.)
15. *Vitamin D deficiency. Rickets (2025).* Clinical recommendations. Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/KP%20Рахит%2024.08.2024.pdf> (accessed 07 September 2025) (in Russ.)
16. Cui A, Zhang T, Xiao P, et al. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr.* 2023 Mar 17;10:1070808. doi: 10.3389/fnut.2023.1070808
17. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–1044. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
18. Maguire JL, Birken CS, O'Connor DL, et al. Prevalence and predictors of low vitamin D concentrations in urban Canadian toddlers. *Paediatr Child Health.* 2011;16(2):e11–e15. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/16.2.e11>
19. Petrenya N, Lamberg-Allardt C, Melhus M, et al. Vitamin D status in a multi-ethnic population of northern Norway: the SAMINOR 2 Clinical Survey. *Public Health Nutr.* 2020;23(7):1186–1200. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980018003816> (in Russ.)
20. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr.* 2003;143(4):434–437. doi: [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00410-4](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00410-4)
21. Al-Alyani H, Al-Turki HA, Al-Essa ON, et al. Vitamin D deficiency in Saudi Arabians: A reality or simply hype: A meta-analysis (2008–2015). *J Family Community Med.* 2018;25(1):1–4. doi: https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM_73_17
22. Al-Daghri NM. Vitamin D in Saudi Arabia: Prevalence, distribution and disease associations. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:102–107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.017>
23. Torkaman M, Abolghasemi H, Amirjalali S, et al. Comparison of the Vitamin D Status of Children Younger and Older Than 2 Years in Tehran: Are Supplements Really Necessary? *Int J Endocrinol Metab.* 2016;14(2):e34676. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.34676>
24. Sukalo AV, Bovbel IE, Zhuravleva AM, et al. Vitamin D (25(OH)D) content and seasonal vitamin D status in children of different age groups in Minsk and Minsk region. *Meditsinskie novosti.* 2021;6:37–40. (in Russ.)
25. Paramonova NS, Myslivets MG, Sinitsa LN. Vitamin D level in children with juvenile idiopathic arthritis. *Smolensk Medical Almanac.* 2021;2:13–16. doi: 10.37903/SMA.2021.2.3 (in Russ.)
26. Kozlovsky AA, Kozlovsky DA. Regional features of vitamin D content in the body of newborns and children of the first year of life. *Health and Ecology Issues.* 2023;20(3):61–66. doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-3-08> (in Russ.)
27. Kozlovsky AA, Solodkaya TI, Zimelikhin OA, et al. Provision of vitamin D for children and adults living in Gomel. *Meditsinskie novosti.* 2017;11:70–74 (in Russ.)

28. Kozlovsky AA, Novik TD, Borisova AV. Seasonal variations in vitamin D provision of the children's population of the city of Gomel. In the collection of Congress materials: *Current problems of pediatrics*. Proceedings of the XXIV Congress of Pediatricians of Russia with International participant. 2023;99. (in Russ.)
29. Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, et al. A Comparison of Measured and Calculated Free 25(OH) Vitamin D Levels in Clinical Populations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 May 1;99(5):1631–1637. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3874>
30. Maltsev SV. Modern data on vitamin D – metabolism, role in the organism, and features of application in a doctor's practice. *Practical medicine*. 2020;18(4):8–22. doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-8-22> (in Russ.)
31. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e827–841. doi: 10.1542/peds.2011-3552
32. Pigarova EA, Rozhinskaia Lla, Belaia ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–61. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84> (in Russ.)
33. Holick MF. Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? *Adv Exp Med Biol*. 2020;1268:19–36. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_2
34. Martin-Gorgojo A, Gilaberte Y, Nagore E. Vitamin D and Skin Cancer: An Epidemiological, Patient-Centered Update and Review. *Nutrients*. 2021;13:4292. <https://doi.org/10.3390/nu13124292>
35. Maltsev SV. Current perspectives of using vitamin D in clinical practice. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(3):244–252. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252 (in Russ.)
36. Bucurica S, Prodan I, Pavalean M, et al. Association of Vitamin D Deficiency and Insufficiency with Pathology in Hospitalized Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 6;13(5):998. doi: 10.3390/diagnostics13050998
37. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev*. 2010;68(8):465–477. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00306.x
38. Tylavsky F, Kocak M, Murphy L, et al. Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: a 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients*. 2015;7(12):9918–9930. doi: 10.3390/nu7125499
39. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125–135. doi: 10.1016/j.jsmb.2017.01.021
40. Telcian AG, Zdrenghea MT, Edwards MR, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res*. 2017;137:93–101. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.004
41. Zakharaova IN, Tsutsayeva AN, Klimov LYa, et al. Vitamin D and defensins production in infants. *Medical Council*. 2020;1:153–164. doi:10.21518/2079-701X-2020-1-174-185 (in Russ.)
42. Lokshina EE, Zaytseva OV. The role of vitamin D in the prevention and treatment of acute respiratory infections in children: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;4:310–316. doi: 10.26442/26586630.2022.4.202005 (in Russ.)
43. Myslivets MG, Paramonova NS, Smirnov VY. Determining the risk of juvenile rheumatoid arthritis development in patients with the articular syndrome. *Vestnik VGMU*. 2019;18(2):60–66. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.2.6> (in Russ.)
44. Hajjaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, et al. Evaluation of Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Disease Activity across 15 Countries: "The COMORA Study". *Int J Rheumatol*. 2017;2017:5491676. doi: 10.1155/2017/5491676
45. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 May 16;16(1):34. doi: 10.1186/s12969-018-0250-0
46. Loshkova EV, Kondratyeva EI, Klimov LYa, et al. Association of the VDR gene with clinical manifestations, complications, and vitamin D status in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2023;21(3):42–52. doi: 10.20953/1727-5784-2023-3-42-52 (in Russ.)
47. Kozlovsky AA, Lapitskaya EV. Vitamin D supply for children with juvenile idiopathic arthritis. In the collection of Congress materials: *Current problems of pediatrics*. Proceedings of the XXVI Congress of Pediatricians of Russia with International participant. 2025;51. (in Russ.)
48. Khavkin AI, Nalyotov AV, Masyuta DI, et al. Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: Literature Review. *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current Pediatrics*. 2024;23(2):58–62. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722> (in Russ.)
49. Märginean CO, Meliț LE, Borka Balas R, et al. The Crosstalk between Vitamin D and Pediatric Digestive Disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 27;12(10):2328. doi: 10.3390/diagnostics12102328
50. Sun YH, Tian DD, Zhou JM, et al. Association between vitamin D level and pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023 Apr 24;11:1155004. doi: 10.3389/fped.2023.1155004
51. Kozlovsky AA, Lapitskaya EV, Novik TD, et al. Vitamin D content in children with chronic intestinal diseases. In the collection of conference materials: *Modern Pediatrics. St. Petersburg – White Nights – 2024*. Materials of the IX All-Russian Forum. 2024;34–35. (in Russ.)
52. Melnichenko GA, Namazova-Baranova LS, Gromova OA, et al. Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency: Choosing the Optimal Approach. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2021;20(4):338–345. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2246> (in Russ.)
53. Pludowski P, Kos-Kudla B, Walczak M, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients*. 2023;15(3):695. doi: 10.3390/nu15030695
54. Boas SR, Hageman JR, Ho LT, et al. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Jul;8(4):270–272. doi: 10.1016/j.jcf.2009.04.004
55. Tatarova NA, Airapetian MS. Vitamin D deficiency and iron deficiency anemia in women in menopausal transition period. Clinical case. *Gynecology*. 2020;22(5):87–90. doi: 10.26442/20795696.2020.5.200446 (in Russ.)
56. Dukhanin AS. Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects. *Lechaschi Vrach*. 2022;9(25):66–71. doi: 10.51793/OS.2022.25.9.001 (in Russ.)
57. Desmarchelier C, Margier M, Prévéraud DP, et al. Comparison of the Micellar Incorporation and the Intestinal Cell Uptake of Cholecalciferol, 25-Hydroxycholecalciferol and 1- α -Hydroxycholecalciferol. *Nutrients*. 2017 Oct 23;9(10):1152. doi: 10.3390/nu9101152
58. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204
59. Zakharaova IN, Klimov LI, Kur'ianinova VA, et al. Allergy to cholecalciferol: myths and reality (the results of nationwide multicenter studies). *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;1:21–28. doi: 10.26442/26586630.2019.1.190258 (in Russ.)



Козловский А.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования: Козловский А.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):680–691. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.014>

Подана: 06.09.2025

Принята: 09.12.2025

Контакты: almark@tut.by

Резюме

В статье систематизированы вопросы этиологии, патогенеза острого стенозирующего ларинготрахеита у детей, представлены особенности клинических проявлений, методы диагностики и дифференциальной диагностики заболевания. Рассмотрены возможности этиотропной терапии и назначения антибактериальных препаратов. Указаны показания к госпитализации и тактика ведения пациентов с различными степенями стеноза гортани. Препаратом выбора в неотложной терапии острого стенозирующего ларинготрахеита являются ингаляционные и/или парентеральные глюкокортикостероиды, при неэффективности – ингаляции эпинефрина.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, стенозирующий ларинготрахеит, лечение, неотложная помощь

Kozlovsky A.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Acute Stenosing Laryngotracheitis in Children: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

For citation: Kozlovsky A. Acute Stenosing Laryngotracheitis in Children: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):680–691. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.014>

Submitted: 06.09.2025

Accepted: 09.12.2025

Contacts: almark@tut.by

Abstract

This article systematizes the etiology and pathogenesis of acute stenosing laryngotracheitis in children, presenting clinical manifestations, diagnostic methods, and differential diagnosis of the disease. Opportunities of etiotropic therapy and antibacterial drugs

are discussed. Indications for hospitalization and management strategies for patients with varying degrees of laryngeal stenosis are outlined. Inhaled and/or parenteral glucocorticosteroids are the drugs of choice for emergency treatment of acute stenosing laryngotracheitis; if ineffective, inhaled epinephrine is used.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, stenosing laryngotracheitis, treatment, emergency care

■ ВВЕДЕНИЕ

Частота заболеваний органов дыхания остается одной из актуальных проблем современной педиатрии во всем мире ввиду высокого уровня детской заболеваемости и младенческой смертности [1, 2]. Ежегодно только в России регистрируется свыше 25 млн случаев заболеваний органов дыхания у детей, на долю которых в структуре первичной заболеваемости приходится почти 60%; около 3 тыс. детей становятся инвалидами и почти 2 тыс. умирают от болезней органов дыхания [3].

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – чаще самоограничивающаяся инфекция респираторного тракта, проявляющаяся симптомами катарального воспаления верхних дыхательных путей и протекающая с лихорадкой. Одной из нозологических форм ОРВИ является острый стенозирующий ларинготрахеит, который часто требует проведения неотложной терапии.

Острый стенозирующий ларинготрахеит – воспаление гортани и тканей подскладочного пространства с сужением просвета гортани. В медицинской литературе встречаются и другие синонимические термины: стенозирующий ларингит, острый обструктивный ларингит, вирусный круп, круп.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Острый стенозирующий ларинготрахеит регистрируется круглогодично, чаще в холодное время года и зависит от эпидемической ситуации. Средняя заболеваемость, по результатам российских исследований, составляет 3%, при этом 9% детей нуждаются в проведении интенсивной терапии [4]. По данным А.С. Поляковой с соавт. (2018), ежегодно на долю острого стенозирующего ларинготрахеита у детей приходится 7,5–8,0% случаев от общего числа регистрируемых ОРВИ. Заболевание преимущественно встречается в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, с пиком на втором году жизни, в 2 раза чаще у мальчиков, по сравнению с девочками. В 60% случаев длительность заболевания не превышает 2 суток и редко достигает 5–6 дней. Около 15% пациентов нуждаются в госпитализации, 5% из них может потребоваться интубация [5].

Согласно данным организационно-методического отдела учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница», заболеваемость ОРИ в Гомельской области за десятилетний период возросла с 1180,25 в 2014 году до 1280,32 случая в 2023 году на 1000 детского населения (8,5%) [6]. Увеличилась и доля острого стенозирующего ларинготрахеита в структуре ОРВИ у детей. За последние 5 лет количество госпитализированных в Гомельскую областную детскую клиническую больницу пациентов со стенозом гортани увеличилось на 1,1% (2020 год – 2,6%, 2024 год – 3,7%; $p=0,028$).

■ ЭТИОЛОГИЯ

В связи с тропностью вирусов к эпителию гортани и трахеи причинно-значимыми возбудителями острого стенозирующего ларинготрахеита являются респираторные вирусы: вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, аденовирусы, риновирусы, энтеровирусы, герпес-вирусы, бокавирус, коронавирусы, метапневмовирус, вирусы кори и эпидемического паротита, а также их ассоциации. Наиболее частой причиной развития острого стенозирующего ларинготрахеита является вирус парагриппа, который выявляется у 75–80% детей. В редких случаях причиной заболевания могут быть бактериальные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*) [3, 7, 8].

Вирусы парагриппа относятся к семейству Paramyxoviridae, роду *Respirovirus* (серотипы HPIV-1 и HPIV-3) и роду *Rubulavirus* (серотипы HPIV-2, HPIV-4). Циркулируют обычно поздней осенью и ранней весной, однако отмечаются спорадические случаи в течение всего года. Острый стенозирующий ларинготрахеит связан со всеми серотипами; серотип HPIV-1 в основном циркулирует один раз в 2 года, а серотипы HPIV-2 и HPIV-3 – ежегодно. Источником инфекции являются больные люди с клиническими симптомами заболевания или с бессимптомным течением инфекции. Механизм заражения – аэрогенный, основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Наиболее интенсивно вирус выделяется во внешнюю среду в первые 2–3 дня болезни. После перенесенного заболевания развивается непрочный и непродолжительный типоспецифический иммунитет, поэтому возможны повторные заболевания [9, 10].

Предрасполагающими факторами развития стеноза гортани при остром ларинготрахеите у детей являются [3, 11, 12]:

- анатомо-физиологические особенности гортани и трахеи: малый диаметр, мягкость и податливость хрящевого скелета; короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани; высоко расположенные и непропорционально короткие голосовые складки; гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель; функциональная незрелость рефлексогенных зон и гиперпарасимпатикотония; обилие лимфоидной ткани с большим количеством тучных клеток, сосудов, слабое развитие эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистой основе;
- родовая травма;
- роды путем кесарева сечения;
- искусственная вентиляция легких в периоде новорожденности;
- врожденный стридор;
- аномалии конституции (экссудативно-катаральный, лимфатико-гипопластический диатезы);
- паратрофия;
- рецидивирующие инфекции дыхательных путей;
- лекарственная аллергия и др.

У детей с впервые возникшим острым стенозирующим ларинготрахеитом неблагоприятный преморбидный фон отмечается в 60,5% случаев, при повторном заболевании – в 82% [13].

■ ПАТОГЕНЕЗ

Стеноз гортани при остром ларинготрахеите возникает в результате действия сложных нервно-рефлекторных механизмов, регулирующих функцию дыхания. Он обусловлен тремя основными составляющими [14, 15]:

- отеком слизистой гортани (подскладочное пространство) и трахеи;
- рефлекторным спазмом гладкой мускулатуры гортани;
- гиперсекрецией слизистых желез, скоплением в области голосовой щели вязкой мокроты, приводящей к obturации дыхательных путей.

Обилие лимфоидной ткани с большим количеством тучных клеток и сосудов у детей раннего возраста, слабое развитие эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистой основе быстро приводят к отеку подскладочного пространства и способствуют развитию стеноза гортани, при этом изменения локализуются в субхордальной (подскладочной) области. Распространение воспалительного процесса происходит по направлению к трахее, так как плотно сросшаяся слизистая оболочка с подлежащими тканями в области голосовых складок препятствует распространению процесса вверх [16].

Большое значение в патогенезе рецидивирующего стеноза гортани имеют [17]:

- генетическая предрасположенность, неэффективная защита от инфекций респираторного тракта, замедленный клиренс инфекционных агентов и их антигенов с эпителия дыхательных путей, аллергическое воспаление, в основе которого лежит угнетение отдельных звеньев иммунологической защиты (снижение CD4+-лимфоцитов, макрофагов, уровня интерфероногенеза, снижение числа Th1-лимфоцитов);
- атипичный тип иммунологического реагирования, ведущий к доминированию Th2-лимфоцитов, ИЛ-4 и гиперпродукции IgE;
- повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сочетании с нарушениями микроциркуляторного гемостаза, гиперреактивность дыхательных путей (отек, клеточная инфильтрация, спазм).

■ КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время принята классификация острого стенозирующего ларинготрахеита по степени стеноза гортани (табл. 1) [18].

Таблица 1
Степени стеноза гортани (по В.Ф. Ундрицу, 1969 г.)
Table 1
Laryngeal stenosis grades (according to V.F. Undrits, 1969)

Степень	Клинические проявления
I (компенсация)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, умеренная одышка
II (неполная компенсация)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, выраженная одышка, возбуждение, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, втяжение податливых мест грудной клетки на вдохе, раздувание крыльев носа, цианоз носогубного треугольника, тахикардия
III (декомпенсация)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, беспокойство, страх, возможна апатия, резкая одышка с выраженным втяжением податливых мест грудной клетки, бледность, акроцианоз
IV (терминальная, асфиксия)	Сознание отсутствует, резкая бледность и цианоз, гипотермия, возможны судороги, мидриаз, дыхание частое, поверхностное, артериальная гипотензия, нитевидный пульс. Предшествует остановке дыхания и сердца

Таблица 2
Классификация крупа по степеням тяжести
Table 2
Classification of croup by its severity

Признаки	Степень тяжести			
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	Терминальная
Лающий кашель	Редко	Часто	Часто	Редко в связи с апатией
Стридор	В покое отсутствует или имеет минимальные проявления	Легко слышен в покое	Постоянно слышен на вдохе и периодически на выдохе	Слышен в покое, но может быть тихим или почти неразличимым
Втяжение надключичных и/или межреберных промежутков	Отсутствует или выражено незначительно	Заметно в покое	Выраженное	Может быть незаметно
Дистресс, возбуждение или сонливость (гипоксия ЦНС)	Отсутствуют	Отсутствуют или незначительные	Может быть выраженная сонливость	Выраженная сонливость или нарушение сознания
Цианоз	Нет	Нет	Нет	Бледность и синюшность кожных покровов без дотации кислорода

В зарубежных странах широко используется классификация крупа (стеноза гортани) по степеням тяжести (табл. 2) [19].

■ КЛИНИКА

Выраженность клинических проявлений и степень тяжести течения острого стенозирующего ларинготрахеита у детей зависят от вирусного возбудителя. Выделяют две характерные группы симптомов: признаки основного заболевания и проявления развившегося стеноза гортани.

Острый стенозирующий ларинготрахеит начинается с продромального периода в виде субфебрильной или фебрильной лихорадки и катаральных явлений в течение 1–3 дней. Чаще начало заболевания внезапное, преимущественно в ночное время, что, очевидно, связано с циркадными ритмами уровня кортизола в сыворотке, который увеличивается с 23.00 до 04.00 [3]. Ребенок просыпается от приступа сухого, грубого, лающего кашля, шумного затрудненного дыхания. Клиническая картина стеноза гортани динамична и может быстро прогрессировать (от нескольких минут до 1–2 суток) в зависимости от стадии заболевания вплоть до состояния асфиксии. По мере прогрессирования отека в подскладочном пространстве нарастает дисфония. Дыхание становится шумным с раздуванием крыльев носа, последовательным включением дыхательной мускулатуры и втяжением уступчивых мест грудной клетки. Для стеноза характерен инспираторный стридор – стенотическое дыхание, обусловленное затрудненным прохождением вдыхаемого воздуха через суженный просвет гортани.

Клинические проявления заболевания зависят от степени тяжести стеноза и возраста ребенка. Степень тяжести стеноза гортани определяется наличием или отсутствием стридора в покое, степенью участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, наличием или отсутствием бледности и/или цианоза кожных покровов, психическим состоянием и уровнем сознания пациента.

Таблица 3
Шкала тяжести круп (стеноза гортани) Уэстли (Westley Scale, 2013)

Table 3
Westley's Croup Severity Scale (Westley Scale, 2013)

Признак	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	Нет	Легкое	Умеренное	Выраженное		
Стридор	Нет	При беспокойстве	В покое			
Цианоз	Нет				При беспокойстве	В покое
Сознание	Ясное					Дезориентация
Дыхание	Нормальное	Затруднено	Значительно затруднено			

В клинической практике широко используется шкала Уэстли, позволяющая дать унифицированную объективную оценку клинических симптомов. Степень тяжести определяется исходя из суммы баллов в зависимости от выраженности отдельных симптомов (табл. 3). Суммарная балльная оценка основных признаков от 0 до 17 баллов позволяет оценить тяжесть стеноза гортани: легкий – менее 2 баллов, средней тяжести – от 3 до 7, тяжелый – более 8 [3, 20].

Согласно клиническому протоколу, принятому в Беларуси, выделяют 4 степени стеноза гортани у детей [21]. Суммарная балльная оценка основных признаков по шкале тяжести стеноза гортани составляет при I степени 0–2 балла, при II – 3–7 баллов, при III – 8–11 баллов, при IV – более 12 баллов.

Стеноз гортани I степени клинически характеризуется периодическим грубым, лающим кашлем и осиплостью голоса; стридорозное дыхание нарастает только при беспокойстве ребенка или при физической нагрузке. Может отмечаться слабовыраженное втяжение надключичных ямок и межреберных промежутков при дыхании. Продолжительность – от нескольких часов до 1–2 суток.

При стенозе гортани II степени происходит усиление всех клинических симптомов заболевания. Лающий кашель учащается, стридорозное дыхание сохраняется даже в покое, появляется инспираторная одышка, выраженное втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании в покое. Ребенок периодически возбужден, сон нарушен. Кожные покровы бледные, появляется периоральный цианоз. Постепенно развиваются дыхательный ацидоз и гипоксемия при нагрузке. Явления могут сохраняться до 3–5 дней.

Для стеноза гортани III степени характерны признаки выраженной дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения с развитием гипоксемии, гипоксии, гиперкапнии. Беспокойство ребенка сменяется заторможенностью, угнетением сознания. Одышка постоянная, смешанного характера. По мере нарастания стеноза гортани дыхание становится аритмичным, шумное, глубокое дыхание сменяется тихим, поверхностным. При аускультации над легкими выслушиваются вначале проводные хрипы, затем ослабленное дыхание. Тоны сердца приглушены, тахикардия, возможна артериальная гипотензия. На данной стадии болезни ребенку необходима экстренная медицинская помощь.

Для стеноза гортани IV степени (терминальная стадия) характерно крайне тяжелое состояние. Развивается кома, могут быть судороги, температура тела снижается до нормальных или субнормальных цифр. Дыхание частое, поверхностное или аритмичное с периодическими апноэ. Тоны сердца глухие, брадикардия сменяется асистолией. Гипоксемия и гиперкапния достигают крайних значений, развивается глубокий комбинированный ацидоз.

■ ДИАГНОСТИКА

Диагноз острого стенозирующего ларинготрахеита является клиническим и ставится на основании сочетания симптомов ОРВИ и характерной триады признаков (дисфония, лающий кашель, инспираторная одышка). При поражении трахеи и бронхов возможно развитие обструкции нижних дыхательных путей, при этом одышка будет смешанного характера (инспираторно-экспираторная).

Для уточнения степени тяжести стеноза гортани необходимо проводить исследование газов крови, кислотно-основного состояния и/или пульсоксиметрию [22]:

- при стенозе I степени гипоксемия отсутствует;
- при стенозе II степени сатурация кислорода (SpO_2) составляет 93–95%;
- при стенозе III степени SpO_2 ниже 92%, отмечается компенсированный метаболический ацидоз или декомпенсированный метаболический ацидоз, парциальное давление углекислого газа $PaCO_2$ более 45 мм рт. ст.;
- при стенозе IV степени – выраженная гипоксемия, $PaCO_2$ более 70 мм рт. ст., выраженный декомпенсированный смешанный ацидоз.

Количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка и прокальцитонина, как правило, соответствуют вирусной инфекции.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика острого стенозирующего ларинготрахеита проводится с другими заболеваниями, сопровождающимися стридорозным дыханием, затрудненным, удлинненным вдохом и инспираторной одышкой (табл. 4) [3, 15]. Необходимо дифференцировать обструкцию верхних и нижних дыхательных путей. При обструкции нижних дыхательных путей отмечаются экспираторная одышка, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, физикальные изменения в легких при аускультации (свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация).

■ ОСЛОЖНЕНИЯ

Редкими осложнениями острого стенозирующего ларингита у детей являются пневмония, бактериальный трахеит.

■ ЛЕЧЕНИЕ

В большинстве случаев ОРВИ у детей протекает нетяжело. По данным зарубежной литературы, только 1–8% пациентов с острым стенозирующим ларинготрахеитом нуждаются в госпитализации [23]. Однако в реальной клинической практике около 80% пациентов с данной патологией госпитализируются, что не исключает

Таблица 4
Дифференциальная диагностика острого стенозирующего ларинготрахеита
Table 4
Differential diagnosis of acute stenosing laryngotracheitis

Диагноз	Клинические особенности и результаты обследования
Врожденный стридор	Возникает с первых дней жизни ребенка. Усиливается при плаче, на фоне ОРВИ. Уменьшается в положении лежа на животе и по мере роста ребенка
Папилломатоз гортани	Средний возраст детей – 2,5–4 года. Отмечается постепенное нарастание осиплости голоса вплоть до афонии. Характерны приступообразный кашель, отказ от еды, нарастание признаков стеноза гортани. При проведении прямой ларингоскопии выявляется папилломатоз гортани. Необходимо гистологическое подтверждение диагноза
Спазмофилия, ларингоспазм	Может возникать в возрасте от 3 месяцев до 2 лет у детей с рахитом и другими проявлениями повышенной нервно-мышечной возбудимости. Характерны повторные приступы несколько раз в день. Отмечаются затруднение вдоха и «петушиный крик» на выдохе. Положительные симптомы Хвостека, Труссо. Возможно развитие судорог. В биохимическом анализе крови гипокальциемия
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Для детей первого года жизни характерны патологические срыгивания, дисфагия, задержка темпов физического развития (отставание прибавок массы тела). При проведении прямой ларингоскопии выявляется рефлюкс-ларингит
Аспирация инородного тела	Симптомы развиваются внезапно, на фоне полного здоровья, как правило, в дневное время суток, во время игры или еды. Может развиваться стридорозное дыхание и приступообразный кашель. При проведении трахеобронхоскопии обнаруживается инородное тело в трахее
Эпиглоттит	Средний возраст детей – 3–4 года. На фоне нарастающей интоксикации с гипертермией происходит быстрое прогрессирование симптомов стенозирования дыхательных путей (в течение 8–12 часов) на фоне выраженной дисфагии, сильной боли в горле. При осмотре задней стенки глотки – темно-вишневая инфильтрация корня языка, иногда увеличенный, вишневого цвета надгортанник. При проведении рентгенографии в боковой проекции – надгортанник в виде «большого пальца»
Заглоточный абсцесс	Средний возраст детей – от 6 месяцев до 4 лет. Заболевание начинается остро с высокой температуры. Появляются невнятная речь с носовым оттенком, храпящее дыхание. Характерны затрудненное болезненное глотание, полуоткрытый рот. Возможен тризм жевательной мускулатуры. При осмотре задней стенки глотки – отек мягких тканей. При проведении рентгенографии – расширение тени мягких тканей шеи
Анафилаксия (аллергический отек гортани)	Характерныотягощенный аллергологический анамнез, указание на контакт с аллергеном в анамнезе. Стеноз гортани развивается молниеносно. У пациентов возможны крапивница или отек Квинке

возможности дополнительного инфицирования, назначения антибактериальных препаратов [11].

Присоединение стеноза гортани при остром ларинготрахеите у детей требует оказания скорой и неотложной медицинской помощи. Показаниями для обязательной госпитализации являются [12]:

- возраст детей до 1 года независимо от степени стеноза;
- стеноз гортани II–IV степени;
- невозможность проведения адекватной терапии в домашних условиях;
- отсутствие эффекта от проводимой терапии;
- прогрессирующее ухудшение состояния;
- невозможность обеспечить наблюдение за ребенком и его лечение в домашних условиях.

При стенозе гортани I–II степени госпитализация пациентов осуществляется в инфекционное отделение, при II–IV степени – в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Своевременность и адекватность медицинской помощи улучшает исход острого стенозирующего ларинготрахеита и уменьшает число осложнений. Основными направлениями лечения в острый период являются: этиотропная терапия с использованием противовирусных препаратов, противовоспалительная терапия, симптоматическое лечение, а также общетерапевтические меры (постельный режим, обильное питье, диета, богатая витаминами) [24].

В амбулаторной педиатрической практике часто наблюдаются полипрагмазия и избыточное использование антибактериальных препаратов (до 70% и выше), применяемых врачами с первых дней болезни ребенка без учета этиологического фактора. Известно, что назначение антибиотиков в дебюте ОРВИ утяжеляет течение инфекционного процесса и способствует развитию осложнений [1, 25].

Показаниями к назначению антибактериальной терапии при остром стенозирующем ларинготрахеите являются [26]:

- клинико-лабораторные признаки бактериальных осложнений или сопутствующих состояний (пневмония, отит, синусит, инфекция мочевыводящих путей и др.);
- фебрильная лихорадка свыше 5 дней без видимого очага инфекции;
- наличие лабораторных признаков бактериальной инфекции (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ, увеличение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина);
- течение заболевания, особенно у детей младше 1 года (терапия назначается из-за невозможности исключить участие бактериальной флоры).

Лечение острого стенозирующего ларинготрахеита должно быть направлено на коррекцию патогенетических механизмов воспаления и профилактику осложнений. С этой целью назначается этиотропная противовирусная терапия, эффективность которой доказана при назначении в первые 12–48 часов от начала заболевания [27, 28].

У детей арсенал лекарственных средств для лечения ОРВИ ограничен, так как у большинства используемых противовирусных препаратов отсутствует доказательная база [29]. Одним из современных препаратов, обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием, является инозин пранобекс (Гроприносин) [30]. Препарат проявляет выраженную прямую противовирусную активность в отношении большого количества ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Механизм противовирусного действия связан с прямым ингибированием вирусов и усилением специфического и неспецифического иммунитета. Иммуномодулирующий эффект обеспечивается за счет выработки интерферона, который позволяет справиться с вирусно-бактериальными ассоциациями [31, 32].

В настоящее время накоплен достаточно убедительный положительный опыт применения инозина пранобекса (Гроприносина), подтверждающий его высокую клиническую эффективность, широкий спектр противовирусной и иммуномодулирующей активности и благоприятный профиль безопасности [33–37].

Гроприносин в Беларуси зарегистрирован как противовирусное средство прямого действия с иммуномодулирующей активностью и разрешен для применения в педиатрической практике у детей от одного года и старше. Детям препарат назначается

из расчета суточная доза 50 мг/кг массы тела ребенка за 3–4 приема. Продолжительность курса лечения при респираторных вирусных инфекциях негерпетической этиологии обычно составляет 5 дней, однако при сохранении клинической симптоматики заболевания его можно продлить до 10 дней.

Лечебные мероприятия при стенозе гортани должны быть направлены на восстановление дыхательной функции и предупреждение прогрессирования стеноза гортани. Патогенетически обосновано назначение глюкокортикостероидов, которые обладают противовоспалительным действием, уменьшают отек гортани и экссудацию, снижают проницаемость капилляров.

Оценка степени стеноза гортани определяет тактику ведения пациента [3, 21].

При стенозе гортани I степени необходимо обеспечить эмоциональный и психический покой, доступ холодного влажного воздуха (открыть окно в холодное время года, открыть холодильник, включить кондиционер), комфортное положение для ребенка. Жаропонижающие препараты назначаются строго по показаниям. Проводятся ингаляции с эпинефрином (раствор для инъекций 1,8 (1,82) мг/мл необходимо развести в 5 мл физиологического раствора) через небулайзер 2–3 раза в сутки; продолжительность сеанса не должна превышать 5–10 минут. Оценка эффективности терапии с динамическим мониторингом жизненно важных функций (частота сердечных сокращений, частота дыхания, пульсоксиметрия) проводится через 20 минут после оказания медицинской помощи.

При стенозе гортани II–III степени показана оксигенотерапия через маску (FiO_2 0,5–1,0). Назначается дексаметазон из расчета 0,5–0,6 мг/кг или преднизолон 2–3 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Проводятся ингаляции эпинефрина (см. выше) и/или будесонида (детям до 1 года – 0,2 мг в сутки или по 0,1 мг с интервалом в 30 минут; в возрасте от 2 до 7 лет – 0,2–0,4 мг в сутки в 2–4 приема, старше 7 лет – 0,2–0,8 мг в 2–4 приема; максимальная суточная доза не должна превышать 0,8 мг). Оценка эффективности терапии с динамическим мониторингом жизненно важных функций проводится через 15–20 минут после оказания медицинской помощи.

Стеноз гортани IV степени требует проведения реанимационных мероприятий. Назначается оксигенотерапия через маску (FiO_2 1,0), дексаметазон из расчета 0,6 мг/кг или преднизолон из расчета 5 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Проводится интубация трахеи (трубкой диаметром на 0,5 мм меньше возрастного размера) или коникотомия с предварительным введением 0,1% раствора атропина сульфата 10 мкг/кг (0,05 мл/год жизни) и диазепама 0,3–0,5 мг/кг внутривенно.

При стенозе гортани не рекомендуются медицинские вмешательства, которые не доказали свою эффективность [5]:

- антибактериальные средства (исключение составляют показания к назначению – см. выше);
- ингаляции (паровые; щелочные; β_2 -агонистов и M-холинолитиков (исключение составляет сопутствующая бронхиальная обструкция); растворов эуфиллина, гидрокортизона, преднизолона, антигистаминных препаратов, лекарственных трав);
- увлажненный кислород (при SpO_2 выше 92%);
- седативные и противокашлевые препараты.

■ ПРОГНОЗ

Исход острого стенозирующего ларинготрахеита у детей при своевременной диагностике и адекватной терапии всегда благоприятный. В случае несвоевременного обращения за медицинской помощью при стенозе гортани III–IV степени и невозможности проведения интубации или трахеостомии возможна смерть от асфиксии. По данным Д.Ю. Овсянникова с соавт. (2019), летальность среди интубированных пациентов составляет менее 0,5% [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

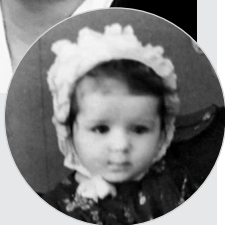
Острый стенозирующий ларинготрахеит как один из вариантов течения острой респираторной инфекции достаточно часто встречается в педиатрической практике. Наиболее частой причиной заболевания являются респираторные вирусы. Своевременное оказание квалифицированной помощи на догоспитальном этапе является важным условием оптимизации лечения острого стенозирующего ларинготрахеита. Необоснованная антибактериальная терапия способствует более частому развитию осложнений и удлинению сроков выздоровления. Назначение противовирусных препаратов с широким спектром действия на респираторные ДНК- и РНК-содержащие вирусы (Гроприносин) поможет избежать указанных негативных явлений.

Таким образом, внедрение современных алгоритмов оказания медицинской помощи пациентам со стенозом гортани позволит уменьшить в структуре заболеваемости декомпенсированные формы заболевания, сократить сроки лечения и исключить необоснованное назначение антибактериальных препаратов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nikolaeva S., Khlypovka Yu., Gorelov A. Effect of various treatment regimens on the course of viral respiratory infections in children. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):713–717. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-1 (in Russ.)
2. Khales P., Razizadeh M.H., Ghorban S., et al. Prevalence of respiratory viruses in children with respiratory tract infections during the COVID-19 pandemic era: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2025;25:135. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03587-z>
3. Blokhin B., Lobushkova I., Prokhorova A., et al. Acute stenosing laryngotracheitis in children. Diagnosis and emergency treatment. Lecture. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;4:18–22. doi: 10.26442/26586630.2019.4.190738 (in Russ.)
4. Baranov A., Tatochenko V., Bakradze M. *The feverish child*. Protocols of diagnostics and treatment. Moscow: Pediatrician. 2017:53–61. (in Russ.)
5. Polyakova A., Bakradze M., Tatochenko V. Croup syndrome in children: preju dices and evidence-based medicine. *Farmateka*. 2018;1:15–22. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.1.15-22> (in Russ.)
6. Kozlovsky A. An Integrated Approach to the Medical Rehabilitation of Children with Recurrent Respiratory Tract Infections. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):652–660. Available at: <https://doi.org/10.34883/PE.2024.12.4.013> (in Russ.)
7. Pawelczyk M., Kowalski M.L. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):16. doi: 10.1007/s11882-017-0685-2
8. Wall S.R., Wat D., Spiller O.B., et al. The viral aetiology of croup and recurrent croup. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):359–360. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.142984>
9. Bjornson C.L., Johnson D.W. Croup in children. *CMAJ*. 2013;185(15):1317–23. doi: 10.1503/cmaj.121645
10. Litusov N. *Paramyxoviruses (viruses of parainfluenza, mumps, and measles): Illustrated textbook*. Yekaterinburg: USMU; 2018:23. (in Russ.)
11. Tsarkova S. Acute stenosing laryngotracheitis in children. *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2016;1:96–103. (in Russ.)
12. Geppe N., Kolosova N., Malakhov A., et al. Acute obstructive laryngitis (croup) in children: diagnosis and treatment (based on clinical guidelines). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2014;14:1006–1009. (in Russ.)
13. Karavaev V. Acute stenosing laryngotracheitis in respiratory infections in children. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2007;12(1–2):7–83. (in Russ.)
14. Kuzmenko L., Ovsyannikov D., Kiseleva N. *Children's infectious diseases*. Moscow: Academy, 2009:528. (in Russ.)
15. Ovsyannikov D., Kuzmenko L., Alekseeva O., et al. Viral and recurrent croup in children. *Meditinsky Sovet*. 2019;2:100–105. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-100-105> (in Russ.)
16. *Croup in children (acute obstructive laryngitis) ICD-10 J 05.0: clinical guidelines*. Moscow: Original-maket, 2015:32. (in Russ.)
17. Tsarkova S., Lipina V. *Acute airway obstruction in children. Clinical guidelines*. Ekaterinburg: UGMU, 2014:130. (in Russ.)

18. Baranov A., Daikhes N., Kozlov R., et al. Modern Approaches to the Management of Children with Acute Obstructive Laryngitis and Epiglottitis. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):45–55. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2373> (in Russ.)
19. Bjornson C.L., Johnson D.W. Croup in children. *CMAJ*. 2013;185(15):1317–1323. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.121645>
20. Darras K., Roston A., Yewchuk L. Imaging Acute Airway Obstruction in Infants and Children. *Radiographics*. 2015;35(7):2064–2079.
21. *Clinical guidelines Providing Emergency and Urgent Medical Care to Pediatric Patients* (2023). RUBRICTOR of clinical recommendations. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП_Оказание_экстренной_неотложной_медпомощи_пациентам_дет_возраста_пост_М3_17.08.2023_118.pdf (accessed 23 September 2025). (in Russ.)
22. Kuzmenko L., Ovsyannikov D., Kiseleva N. *Children's infectious diseases*. Moscow: Academy, 2009:528. (in Russ)
23. Fitzgerald D.A., Kilham H.A. Croup: assessment and evidence-based management. *Med J Aust*. 2003;179(7):372–377. doi: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05597
24. Kozlovsky A. Acute Respiratory Viral Infections in Outpatient Pediatric Practice. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):152–168. Available at: <https://doi.org/10.34883/PE.2024.12.1.014> (in Russ.)
25. Lazareva N., Shikh E., Rebrova E., et al. Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions. *Current Pediatrics*. 2019;18(3):212–218. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2039 (in Russ.)
26. *Clinical guidelines Diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections (children)* (2023). RUBRICTOR of clinical recommendations. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП_Диагностика_лечение_острых_респираторных_вирусных_инфекций_дет_нас_пост_М3_08.12.2023_192.pdf (accessed 23 September 2025). (in Russ.)
27. Vikulov G. New and reemerging respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms. *RMJ. Medical Review*. 2018;8(1):5–11. (in Russ.)
28. Budnevsky A. What's new in the etiotropic therapy of coronavirus infection? *Lechaschi Vrach*. 2022;9(25):32–33. doi: 10.51793/OS.2022.25.9.005 (in Russ.)
29. Baranov A., Namazova-Baranova L., Lobzin Y., et al. Modern Approaches to the Management of Children with Acute Respiratory Viral Infection. *Pediatric pharmacology*. 2023;20(2):162–174. doi: 10.15690/pf.v20i2.2539 (in Russ.)
30. Mizernitsky Y., Melnikova I. Acute respiratory infections in children: problem of polypharmacy. *Meditsinsky Sovet*. 2016;16:64–67. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-64-67 (in Russ.)
31. Savenkova M., Balakireva G., Rummyantseva I. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;4:52–55 (in Russ.)
32. Serhiyenka E. Application Gropinosin in pediatric practice: a review of the literature *Meditsinskie novosti*. 2016;9:37–40. (in Russ.)
33. Chernenkov Yu., Kurmacheva N., Lobanov M., et al. Clinical efficacy of inosine pranobex in children with acute respiratory viral infections of the upper respiratory tract. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2025;8(2):142–148. doi: 10.32364/2618-8430-2025-8-2-8 (in Russ.)
34. Ruzhentsova T., Babachenko I., Odinaeva N., et al. Resolution of the Council of Experts. Current challenges and treatment options for upper respiratory tract infections in children. *Infectious Diseases*. 2023;21(3):127–136. doi: 10.20953/1729-9225-2023-3-127-136 (in Russ.)
35. Borges M., Borges J., Bastidas R. Experimental study: management of metisoprinol in patient with COVID-19. *Universidad Ciencia Y Tecnologia*. 2020;24(103):41–50. doi: 10.47460/uct.v24i103.356
36. Beran J., Špajdel M., Sliva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses*. 2021;13(11):2246. doi: 10.3390/v13112246
37. Ruzhentsova T., Ploskireva A., Aleshina N., et al. Increasing treatment efficacy in children with acute respiratory viral infections. *Infectious diseases*. 2019;17(2):46–52. doi: 10.20953/1729-9225-2019-2-46-52 (in Russ.)



ТАТЬЯНА ЛЕОНИДОВНА НАСТАУШЕВА

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко

- **Как и когда начался Ваш путь в педиатрию?**
- Я считаю, что мой путь в педиатрию начался с первого курса Воронежского государственного медицинского института имени Н.Н. Бурденко. Моя мама была врачом-лаборантом. После школы я приходила к ней на работу, рассматривала мазки крови под микроскопом, считала лейкоцитарную формулу. В то время забор крови из пальца для анализа был очень болезненным. И я думала, что если стану врачом, то обязательно педиатром, чтобы находить способы уменьшить страдания детей.

- **Кого Вы считаете своим Учителем в профессии?**
- Моим основным учителем в профессии была заведующая кафедрой госпитальной педиатрии профессор Ситникова Валентина Пантелеевна.

- **Какие пункты клятвы Гиппократы наиболее значимы лично для Вас?**
- Все слова клятвы Гиппократы значимы для врача любой специальности. Главным пунктом считаю следующее: «Я направлю режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости». Это значит делать все возможное на благо пациента. В одной из больниц в США я увидела на халате врачей значок со словами «Пациент – это главное». Это девиз каждого врача.

- **Каким главным качеством, на Ваш взгляд, должен обладать врач?**
- Я думаю, главным качеством врача должна быть честность.

- **Какова сфера Ваших научных интересов?**
- Мои научные интересы в педиатрии сосредоточены на нефрологии и ревматологии. Моя кандидатская диссертация была посвящена иммунологическим аспектам в нефрологии. Поэтому интересуюсь достижениями в этой области, особенно системой комплемента. Считаю, что именно этой системе принадлежит ведущая роль в патогенезе многих нефропатий.
- **Что Вы больше всего цените в своей нынешней работе?**
- Возможность учить студентов и лечить детей.
- **Что доставляет Вам наибольшее удовольствие в жизни?**
- Время, проведенное с родными, друзьями, и путешествия.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описание клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.