

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

2026, том 14, № 2

Восточная Европа

Pediatrics Eastern Europe

International Scientific Journal

2026 Volume 14 Number 2



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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

International Scientific Journal
Pediatrics Eastern Europe
PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by

2026, том 14, № 2

2026 Volume 14 Number 2

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

Заместитель директора А.В. Жабинский

Начальник отдела рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Заведующий редакционно-корректорским бюро А.В. Лейман

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: 16.06.2026

Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)

Печать офсетная

Тираж 1 000 экз.

Заказ №

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 №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Педиатрия Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов

издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2026

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2026

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",

El "Belarusian State Medical University"

Editorial office:

Director L. Evtushenko

Deputy director A. Zhabinski

Head of advertising and marketing department M. Koval

Head of the editorial and proofreading bureau A. Leiman

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 "Kriativ 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: 16.06.2026

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", 2026

© Design and decor of UE "Professional Editions", 2026

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)

Медицинский статистик:

Пахомова В.П., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, 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)

Атякшин Д.А., д.м.н., Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (Москва, Россия)

Белосуова 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)

Волинец Г.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)

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

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

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

Зинченко Р.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова (Москва, Россия)

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)

Ларионова В.И., д.м.н., проф., Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 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)

Николаева Е.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)

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)
Саванович И.И., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
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)
Эмирова Х.М., д.м.н., проф., Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко Российского университета медицины (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Василевский И.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Вялькова 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., Институт материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета 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., Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (Москва, Россия)
Ляликов С.А., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Петрайкина Е.Е., д.м.н., проф., Институт материнства и детства, Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Прибушена 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)
Савенкова Н.Д., д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия)
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., чл.-корр. 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

2026, том 14, № 2

2026 Volume 14 Number 2

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: 16.06.2026
Дата выхода в свет: 26.06.2026
Формат 70×100 1/16 (165×240 mm)
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», 2026

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,
Avtozemzavod 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 "Kriativ 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: 16.06.2026
Release date: 26.06.2026
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", 2026

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)

Viktoria 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)

Medical Statistician

Victoria P. Pakhomova, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Editorial Board:

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

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

Atyakshin D., Dr. of Med. Sci., Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

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

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

Belousova E., 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)

Emirova Kh., Dr. of Med. Sci., Prof., N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

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

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

Keshishyan E., 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)

Larionova V., Dr. of Med. Sci., Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

Leontyeva I., 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)

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

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

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

Mizernitsky Yu., 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)

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

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

Nikolaeva E., 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)

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

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

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

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

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

Sakharova E., 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)

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

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

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

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

Volynets G., 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)

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

Zhuravleva L., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus)

Zinchenko R., Dr. of Med. Sci., Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Editorial Council:

Drozдовski K., Cand. of Med. Sci., Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery (Minsk, Belarus)
Gerasimenko M., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Gnedko T., Dr. of Med. Sci., Prof., National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Grozьnova O., Dr. of Med. Sci., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Ilyenko L., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Motherhood and Childhood of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Iourov I., Dr. of Biol. Sci., Prof., Corresponding Member 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)
Kilchevsky A., 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)
Kovalev I., Dr. of Med. Sci., Prof., A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)
Lyalikov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Petryaykina E., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Motherhood and Childhood, Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Pribushenya O., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Minsk, Belarus)
Romanova O., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Savenkova N., Dr. of Med. Sci., Prof., St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia)
Shalkevich L., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Shumilov P., Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Solntsa A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk, Belarus)
Ulezko E., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Minsk, Belarus)
Vasilevsky I., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Vyalkova A., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of the Russian Academy of Natural Sciences, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Zaitseva O., 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., Фирсова А.Г., Семейко Г.В.,
Самойлович Е.О.
Инфекционно-опосредованные
тромботические микроангиопатии:
этиологический спектр, механизмы
развития и эпидемиологические тренды 195

Оригинальные исследования

Балашова Е.А., Чадаева М.Н.
Риск саркопенического ожирения у детей220

Жиронкина А.Б., Донюш Е.К., Бельмер С.В.
Сравнительный анализ концентрации
сывороточного тромбозина для
дифференциальной диагностики
иммунной тромбоцитопении
и апластической анемии у детей228

Грынчак В.П., Байко С.В., Батян Г.М.
Клинико-лабораторные особенности
болезни Kawasaki и мультисистемного
воспалительного синдрома,
ассоциированного с COVID-19,
у детей: сравнительный анализ239

Панкратова С.А., Васильева Т.А.,
Мартыненко Н.А., Ленина О.Р.,
Ионова С.А., Олькова М.В., Зинченко Р.А.
Изучение молекулярно-генетических
механизмов сочетанных форм
ихтиозов и их фенотипических
проявлений у пациентов249

Присуха И.Н., Аверин В.И., Аксельров М.А.,
Белоцерковцева Л.Д., Ивликова Т.В.,
Васильев И.Л., Присуха М.И.
Неонатальный острый гематогенный
остеомиелит: диагностика
и результаты лечения265

Лим М.В., Хусаинова В.Д., Узбеков А.Х.
Оптимизация микроклимата
в комплексном лечении острого сте-
нозирующего ларинготрахеита у детей280

Обзоры и лекции

Саркисян Е.А., Зизюкина К.С., Соколов И.В.,
Ушакова А.И., Морозов С.Л., Саркисян М.А.,
Шумилов П.В.
Особенности течения норовирусной
инфекции у новорожденных и детей
раннего возраста: обзор литературы287

Моторенко Н.В., Титова Н.Д., Винник А.В.
Современный взгляд
на воронкообразную деформацию
грудной клетки у детей:
обзор литературы298

Клинический случай

Пыков М.И., Валялов К.А., Полещук Л.А.,
Морозов С.Л., Дорофеева М.Ю.
Эхографический полиморфизм
изменений почек у детей
с различными генетическими
вариантами туберозного склероза:
серия клинических наблюдений311

Ходулева С.А., Ромашевская И.П.,
Новикова И.А., Демиденко А.Н.,
Мицура Е.Ф., Борисова Е.В.,
Надуха Ахмед, Зула Ахмед Маник
Тромбоцитоз у детей: всегда ли он
реактивный? Клинические случаи322

Сафонова М.П., Серебрякова О.А.,
Воинова В.Ю., Пристяжнюк И.Е.,
Морозова К.Н., Балева Л.С.
Клинический случай синдрома
Козна у девочки из загрязненной
радионуклидами территории332

Применение лекарственных средств

Козловский А.А.
Дифференциальная диагностика
и рациональная терапия гриппа
и других острых респираторных
вирусных инфекций
в педиатрической практике:
обзор литературы343

Матвеев В.А., Шевцова В.В.
Современная иммунопрофилактика
респираторно-синцитиальной
вирусной инфекции у детей раннего
возраста: обзор литературы358

Педиатрия в лицах

Марина Евгеньевна Аксенова370

Leading Article

- Baiko S., Firsova A., Semeiko G., Samoilovich E.*
Infection-Mediated Thrombotic
Microangiopathies: Etiological
Spectrum, Pathogenesis, and
Epidemiological Trends (a Literature
Review)196

Original Research

- Balashova E., Chadaeva M.*
Risk of Sarcopenic Obesity in Children221

- Zhironkina A., Donyush E., Belmer S.*
Comparative Analysis of Serum
Thrombopoietin Levels for
Differential Diagnosis of Immune
Thrombocytopenia and Aplastic
Anemia in Children229

- Hrynychak V., Baiko S., Batsian G.*
Clinical and Laboratory Features
of Kawasaki Disease versus
Multisystem Inflammatory Syndrome
Associated with COVID-19 in Children:
A Comparative Analysis240

- Pankratova S., Vasilyeva T.,
Martynenko N., Lenina O., Ionova S.,
Olkova M., Zinchenko R.*
Molecular Genetic Mechanisms
of Combined Ichthyosis Phenotypes
and their Clinical Manifestations251

- Prisukha I., Averin V., Akselrov M.,
Belotserkovtseva L., Ivlyukova T.,
Vasiliev I., Prisukha M.*
Neonatal Acute Hematogenous
Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment
Results267

- Lim M., Khusainova V., Uzbekov A.*
Microclimate Optimization
in the Comprehensive Treatment
of Acute Stenosing Laryngotracheitis
in Children281

Reviews and Lectures

- Sarkisyan H., Zizyukina K., Sokolov I.,
Ushakova A., Morozov S., Sarkisyan M.,
Shumilov P.*
Special Features of Norovirus Infection
Course in Newborns and Young
Children: A Literature Review288

- Motorenko N., Titova N., Vinnik A.*
A Modern View of Pectus Excavatum
in Children: A Literature Review299

Case Report

- Pykov M., Valyalov K., Poleshchuk L.,
Morozov S., Dorofeeva M.*
Ultrasonographic Polymorphism
of Renal Changes in Children with
Different Genetic Variants of Tuberous
Sclerosis: A Series of Clinical Case
Observations312

- Khoduleva S., Romashevskaya I.,
Novikova I., Demidenko A., Mitsura E.,
Borisova E., Nadhuha Ahmed, Zuha Ahmed Manik*
Thrombocytosis in Children: Is It Always
Reactive? Case Reports323

- Safonova M., Serebryakova O., Voinova V.,
Pristyazhnyuk I., Morozova K., Baleva L.*
Cohen Syndrome in a Girl from
a Radionuclide-Contaminated Territory:
A Case Report333

The Use of Medicines

- Kozlovsky A.*
Differential Diagnosis and Rational
Treatment of Influenza and Other Acute
Respiratory Viral Infections in Pediatric
Practice: A Literature Review344

- Matveev V., Shevtsova V.*
Modern Immunoprophylaxis
of Respiratory Syncytial Virus Infection
in Children of the First Years of Life:
A Literature Review359

Уважаемые читатели!

Второй номер журнала «Педиатрия Восточная Европа» за 2026 год в полной мере отражает многогранность современной педиатрии и ее неразрывную связь с фундаментальными и клиническими дисциплинами. География авторов вновь подтверждает высокий статус издания: в создании номера приняли участие исследователи и практикующие врачи из разных городов Беларуси и России – Минска, Москвы, Самары, Гомеля, Витебска, Сургута, Тюмени, а также из Узбекистана. Такое широкое представительство позволяет всесторонне освещать наиболее актуальные проблемы охраны здоровья детей.

В номере представлены оригинальные исследования, обзоры литературы и разборы клинических случаев. Особого внимания заслуживают работы по саркопеническому ожирению у детей и дифференциальной диагностике иммунной тромбоцитопении и апластической анемии с использованием уровня тромбopoэтина.

Актуальные вопросы инфекционной патологии рассмотрены в статьях о дифференциальной диагностике гриппа и других ОРВИ, о современных возможностях иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной инфекции. Представлены также сравнительный анализ болезни Кавасаки и мульти-системного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, и результаты лечения неонатального острого гематогенного остеомиелита.

Передовая статья посвящена такой актуальной клинической проблеме, как инфекционно-опосредованные тромботические микроангиопатии. Обзоры касаются особенностей норовирусной инфекции у новорожденных и воронкообразной деформации грудной клетки. Логичным продолжением становится обращение к молекулярно-генетическим аспектам: показана роль высокотехнологичных методов в диагностике сочетанных форм ихтиозов; представлены также клинические случаи синдрома Коэна и туберозного склероза. Практический интерес вызывает работа об оптимизации микроклимата в палатах как дополнении к терапии острого стенозирующего ларинготрахеита.



Уверен, что материалы этого номера будут полезны педиатрам, неонатологам, инфекционистам, гематологам, генетикам и всем специалистам, стремящимся повысить качество медицинской помощи детям. Желаю вам интересного и плодотворного чтения, новых клинических идей и успехов в вашей благородной работе!

Главный редактор в Беларуси
Сергей Валерьевич Байко



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.014>



Байко С.В.¹ ✉, Фирсова А.Г.¹, Семейко Г.В.², Самойлович Е.О.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Инфекционно-опосредованные тромботические микроангиопатии: этиологический спектр, механизмы развития и эпидемиологические тренды

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Байко С.В., Фирсова А.Г. – обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Семейко Г.В., Самойлович Е.О. – концепция и окончательное редактирование.

Для цитирования: Байко С.В., Фирсова А.Г., Семейко Г.В., Самойлович Е.О. Инфекционно-опосредованные тромботические микроангиопатии: этиологический спектр, механизмы развития и эпидемиологические тренды. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):195–219. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.014>

Подана: 17.02.2026

Принята: 25.05.2026

Контакты: baiko@yandex.ru

Резюме

Постинфекционный гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается ведущей причиной острого повреждения почек у детей и представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения, особенно в контексте вспышек, связанных с контаминацией пищевых продуктов.

Целью настоящего обзора является систематизация современных представлений об этиологии, патогенезе и эпидемиологии постинфекционного ГУС.

В статье представлена эволюция классификации тромботических микроангиопатий (ТМА), в рамках которой ГУС определяется как инфекционно-опосредованная ТМА с преимущественным поражением почек. Детально рассмотрен патогенез наиболее распространенной формы – STEC-ГУС, вызываемого продуцирующей шига-токсин *Escherichia coli* (STEC). Основное внимание уделено характеристикам различных серотипов STEC, молекулярной организации токсинов (типы Stx1/Stx2 и их подтипы), механизмам их цитотоксичности, а также ключевой роли высоковирулентного токсина Stx2 и ассоциированных с ним серотипов (O157:H7, O26). Отдельно описаны варианты ГУС, ассоциированные с другими патогенами: *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусами гриппа А и SARS-CoV-2. Обобщены данные глобальной и региональной эпидемиологии STEC-ГУС с выделением наиболее уязвимых возрастных групп по заболеваемости. Проанализирована эпидемиологическая цепочка: от основных резервуаров (крупный рогатый скот) через пути передачи (пищевой, водный, контактный) к характеристике крупнейших зарегистрированных вспышек. Таким образом, ассоциированный со штаммами STEC постинфекционный ГУС сохраняет высокую медико-социальную значимость из-за риска неблагоприятных исходов и необходимости существенных экономических затрат на лечение со стороны государства. Эпидемиологическая картина зависит от региона, сельскохозяйственных практик и пищевых привычек населения, что определяет необходимость

комплексной профилактики, основанной на контроле безопасности пищевых продуктов, воды и соблюдении гигиенических норм.

Ключевые слова: постинфекционный гемолитико-уремический синдром, инфекционно-опосредованная тромботическая микроангиопатия, STEC-ГУС, шига-токсины, этиология, эпидемиология, профилактика

Baiko S.¹ ✉, Firsova A.¹, Semeiko G.², Samoilovich E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Minsk, Belarus

Infection-Mediated Thrombotic Microangiopathies: Etiological Spectrum, Pathogenesis, and Epidemiological Trends (a Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Baiko S., Firsova A. – literary sources processing, text writing and final editing; Semeiko G., Samoilovich E. – concept and final editing.

For citation: Baiko S., Firsova A., Semeiko G., Samoilovich E. Infection-Mediated Thrombotic Microangiopathies: Etiological Spectrum, Pathogenesis, and Epidemiological Trends (a Literature Review). *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):195–219. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.014>

Submitted: 17.02.2026

Accepted: 25.05.2026

Contacts: baiko@yandex.ru

Abstract

Postinfectious hemolytic uremic syndrome (HUS) remains the leading cause of acute kidney injury in children and represents a significant public health concern, particularly in the context of outbreaks associated with food contamination.

The review aims to systematize current knowledge on the etiology, pathogenesis, and epidemiology of postinfectious HUS.

The article describes the evolution of the classification of thrombotic microangiopathies (TMAs), where HUS is defined as an infection-mediated TMA with predominant kidney involvement. The pathogenesis of the most common form, STEC-HUS, caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC), is discussed in detail. Particular attention is paid to the characteristics of various STEC serotypes, the molecular structure of the toxins (types Stx1/Stx2 and their subtypes), their mechanisms of cytotoxicity, as well as the key role of the highly virulent Stx2 toxin and the serotypes associated with it (O157:H7, O26). HUS variants associated with other pathogens, such as *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, and influenza A and SARS-CoV-2, are separately described. Global and regional epidemiological data on STEC-HUS are summarized, highlighting the most vulnerable age groups. The epidemiological chain is analyzed: from main reservoirs (cattle) through transmission routes (foodborne, waterborne, contact) to the characteristics of the largest recorded outbreaks.

Consequently, post-infectious HUS associated with STEC strains remains of high medical and social importance due to the risk of adverse outcomes and considerable economic burden on the state for their treatment. The epidemiological landscape varies depending on the region, agricultural practices, and dietary habits of the population, underscoring the need for comprehensive prevention based on food and water safety control and adherence to hygiene standards.

Keywords: postinfectious hemolytic uremic syndrome, infection-mediated thrombotic microangiopathy, STEC-HUS, Shiga toxins, etiology, epidemiology, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся триадой признаков: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острым повреждением почек (ОПП) [1–3]. В основе его развития лежит генерализованное поражение эндотелия мелких сосудов с последующим тромбообразованием – тромботическая микроангиопатия (ТМА) [1]. ГУС является наиболее частой причиной ТМА в детской популяции и одной из ведущих причин ОПП, требующей заместительной почечной терапии у детей раннего возраста [4].

С этиологической точки зрения ГУС подразделяется на типичный (ранее называвшийся «диарея плюс» (Д+), «постдиарейный»), атипичный (комплемент-опосредованный) и вторичный [1, 5, 6]. Подавляющее большинство случаев (до 90%) у детей приходится на типичный ГУС, который развивается как осложнение кишечной инфекции [7]. Несмотря на смену научных приоритетов и направления большинства исследований в сторону изучения атипичного ГУС, постинфекционный ГУС продолжает оставаться актуальной проблемой педиатрии и инфектологии в связи с потенциально тяжелым течением, риском летального исхода и формирования хронической болезни почек.

В последние десятилетия накоплены обширные данные о многообразии инфекционных агентов, способных инициировать развитие ГУС. Безусловно, доминирующим патогеном являются продуцирующие шига-токсин (Stx) штаммы *Escherichia coli* (STEC), прежде всего серотип O157:H7 [8–12]. Однако эпидемиологический ландшафт постоянно меняется: регистрируются вспышки, вызванные не-O157-серотипами *E. coli* (O104:H4, O26, O111 и др.), отмечается циркуляция новых подтипов шига-токсинов, изменяются основные пути и факторы передачи инфекции [13–15]. Помимо STEC, к развитию ГУС могут приводить *Shigella dysenteriae* типа 1 [16], *Streptococcus pneumoniae* [17, 18], а также ряд других микроорганизмов и вирусов, включая грипп А [19] и SARS-CoV-2 [20], что расширяет спектр диагностического поиска.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация современных представлений об этиологии, патогенезе и эпидемиологии постинфекционного ГУС на основе анализа актуальной научной литературы.

■ ЭВОЛЮЦИЯ КЛАССИФИКАЦИЙ ГУС/ТМА

Классификация ГУС и ТМА претерпела значительную эволюцию за последние 60 лет, отражая прогресс в понимании их патогенеза. Этот путь можно разделить на 3 ключевых этапа.

1. Эра клинико-ассоциативных классификаций (1960-е – 1990-е годы)

Изначально классификация была основана на наличии продромального симптома – диареи:

- диарея плюс ГУС (ГУС Д+): ассоциирован с предшествующей диареей, часто кровавой. Эпидемиологические исследования 1980-х годов окончательно связали эту форму с *E. coli*, продуцирующей шига-токсин (STEC) [21];
- диарея минус ГУС (ГУС Д–): не связан с диареей. Это была «остаточная» категория, объединявшая гетерогенную группу пациентов с различным течением и часто с неблагоприятным прогнозом.

Классификация была чисто описательной. Термин «атипичный» (ГУС Д–) не давал информации о причине болезни, что затрудняло выбор терапии и прогнозирование исхода.

2. Эра патофизиологического разделения (конец 1990-х – 2010-е годы)

Открытие роли системы комплемента и ADAMTS13 привело к переосмыслению всей группы ТМА:

- выделение тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). В 1998 году было обнаружено, что причиной ТТП является тяжелый дефицит (<10% активности) металлопротеиназы ADAMTS13, обусловленный либо генетическими мутациями (синдром Апшоу – Шульмана), либо аутоантителами [22]. Это четко отделило ТТП от ГУС в рамках общего патологического процесса – ТМА;
- выделение атипичного ГУС (аГУС) как отдельной нозологической единицы. Параллельные исследования показали, что у значительной части пациентов с ГУС Д– имеется генетическая или приобретенная дисрегуляция альтернативного пути комплемента (мутации в генах *CFH*, *CFI*, *CD46/MCP*, *C3*, *CFB* или антитела к фактору H) [5];
- формирование концепции первичных ТМА. Сформировалась триада основных заболеваний: шига-токсин-ассоциированный ГУС (Stx-ГУС) – инфекционно-обусловленный [23, 24]; ТТП – ADAMTS13-обусловленная [2, 22]; аГУС – комплемент-опосредованная ТМА [5].

Это был значимый прорыв в подходах, так как каждая форма требовала принципиально разной терапии: инфузионная поддержка при Stx-ГУС, плазмообмен при ТТП и ингибиторы комплемента (экулизумаб) при аГУС.

3. Эра интегративных молекулярно-этиологических классификаций (2010-е годы – настоящее время)

Современные классификации стремятся отражать первопричину заболевания, интегрируя клинические, лабораторные и генетические данные. Они применимы ко всей группе ТМА.

Ключевые принципы современных классификаций ГУС/ТМА [6, 25–29]:

- отказ от терминов «типичный»/«атипичный» ГУС в пользу этиологического определения. Это рекомендовано международными экспертами во избежание путаницы [29];

- ГУС рассматривается как подтип ТМА с преимущественным поражением почек;
- основой является разделение по патогенетическому механизму.

По мере совершенствования классификаций изменились подходы к терминологии, патогенетическим механизмам развития и вариантам лечения постинфекционного ГУС/ТМА.

1. От бинарности к спектру: раньше [6, 25] было четкое разделение – STEC-ГУС (типичный) против всего остального (атипичного); сейчас [28, 29] инфекционно-опосредованная ТМА (ИО-ТМА) – это широкий спектр заболеваний с разными патогенами и механизмами, где STEC-ГУС является лишь одним, хоть и самым частым, представителем.
2. От причины к роли: раньше [6, 25] инфекция рассматривалась в первую очередь как прямая причина (особенно для STEC-ГУС); сейчас [29] признается двойственная роль инфекции:
 - основная причина (патоген-опосредованная ТМА, например, STEC-ГУС);
 - триггер/провокатор, который выявляет лежащую в основе предрасположенность (например, комплементопатию, аутоиммунное заболевание). Это критически важно для выбора терапии.
3. Рост числа значимых патогенов: если раньше фокус был на STEC и пневмококке, то теперь в списках фигурируют многие вирусы (ВИЧ, ЦМВ, SARS-CoV-2) и грибы. Пандемия COVID-19 подчеркнула важность вирус-индуцированных ТМА [20].
4. Влияние на терапию (практический вывод): старый подход при STEC-ГУС [6] – поддерживающая терапия, при других инфекциях – лечение инфекции; современный подход [28, 29]: необходимо быстро разграничить, является ли ТМА прямым следствием инфекции (тогда лечение инфекции + поддержка) или инфекция спровоцировала комплемент-опосредованную ТМА (КО-ТМА) (тогда может потребоваться экулизумаб даже на фоне инфекции).

Главный посыл последнего экспертного совета: диагноз «инфекционно-опосредованная ТМА» недостаточен и необходимо стремиться к формулировке, отражающей ведущий механизм (например, «комплемент-опосредованная ТМА на фоне пневмококковой инфекции» или «пневмококк-опосредованная ТМА») [29].

Таким образом, в современных классификациях инфекционно-опосредованные ТМА перестали быть просто отдельной рубрикой. Они стали сложным диагностическим узлом, ставящим вопрос: «Инфекция – это болезнь или триггер для болезни?», ответ на который будет определять стратегию лечения.

■ ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ ТМА

STEC-опосредованная ТМА / ГУС (STEC-ТМА/STEC-ГУС) (ранее использовавшиеся названия «ГУС Д+», «типичный», «постдиарейный») – наиболее часто встречающийся и основной представитель ИО-ТМА, запускается воздействием шига-токсина на организм человека при инфицировании микроорганизмами, продуцирующими шига-токсин.

ИО-ГУС вызывается специфическими возбудителями инфекции у пациентов без выявленных мутаций генов или аутоантител, связанных с развитием КО-ТМА. Основными этиологическими агентами постинфекционного ГУС выступают продуцирующие шига-токсин бактерии. Ведущая роль принадлежит энтерогеморрагической *Escherichia coli* и *Shigella dysenteriae* типа 1, тогда как другие патогены

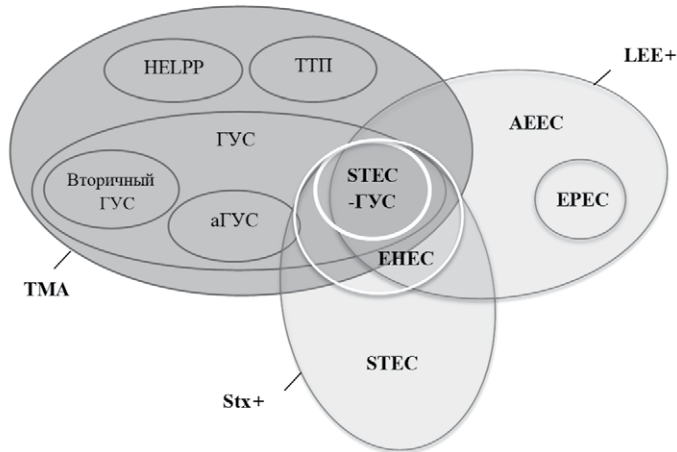
(*Shigella* spp., *S. flexneri*, *S. sonnei*, *Salmonellas* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp.) ассоциированы с ГУС значительно реже [30]. На долю STEC-TMA приходится более 80% случаев постинфекционного ГУС [7–11, 30].

■ ШИГА-ТОКСИН: СТРУКТУРА, КЛАССИФИКАЦИЯ И РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТМА

Продуцирующие шига-токсин *E. coli* относятся к штаммам *E. coli*, которые приобрели способность вырабатывать шига-токсин вследствие переноса бактериофагами гена этого токсина в их геном. Однако не все STEC являются патогенными для человека, а та часть из них, которая вызывает заболевание (геморрагический колит, ГУС), называется энтерогеморрагическими *E. coli* (EHEC) [10, 15, 31]. Патогенность большинства EHEC обусловлена наличием участка хромосомы, который называется локусом энтероцитарного стирания (LEE) и кодирует систему секреции типа 3, адгезин, называемый интимином, и его рецептор (см. рисунок). Интимин, кодируемый геном *eae*, обеспечивает тесное прикрепление бактерии к эпителию кишечника, вызывая специфическое гистопатологическое повреждение «прикрепления и удаления» микроворсин энтероцитов. *Eae* является одним из генов, используемых в настоящее время для молекулярной диагностики энтеропатогенных *E. coli* (EPEC). EHEC, несущая LEE, относится к типичной, а без LEE – к атипичной STEC (см. рисунок) [10, 15, 31]. Атипичные EHEC обладают другими факторами адгезии, такими как аутоагглютинирующий адгезин (Saa) или регулятор транскрипции AggR, который характерен для энтероагрегационной кишечной палочки (EAEC) и присущ штамму O104: H4 EHEC (гибридный штамм EAEC и EHEC), приведшему к вспышке ГУС в Германии в 2011 году [10, 15, 31, 32]. Также сообщалось о других гибридных штаммах, продуцирующих шига-токсин, включая штаммы EPEC/EHEC, ETEC (энтеротоксигенные *E. coli*) / EHEC, ETEC/STEC, STEC/UPEC (уропатогенные штаммы *E. coli*) [33].

Шига-токсин является центральным патогенетическим звеном в развитии STEC-ГУС [30]. История его открытия относится к 1898 году, когда японский бактериолог Kiyoshi Shiga впервые описал бактерию, вызывающую массовые случаи дизентерии (*Shigella dysenteriae* тип 1). Позже было установлено, что этот штамм продуцирует мощный экзотоксин, который в последующем был назван в честь Kiyoshi Shiga шига-токсином. Этот токсин рассматривался как фактор вирулентности именно шигелл [34]. В 1977 году J. Konowalchuk и соавт. впервые описали цитотоксическое воздействие некоторых штаммов *Escherichia coli* на культуру клеток Vero (почечные клетки африканских зеленых макак), введя термин «веротоксин». Это было первое свидетельство продукции шига-подобного токсина бактериями, не являющимися шигеллами [35]. В 1983–1985 годах М.А. Karmali с соавт. изучали вспышки геморрагического колита и ГУС у детей, выделив штаммы *E. coli* (позже названные энтерогеморрагическими – EHEC), продуцирующие веротоксин, и доказали его антигенное сходство с шига-токсином [21, 36]. Последующие биохимические и генетические исследования показали, что веротоксин EHEC и шига-токсин *Shigella dysenteriae* структурно и функционально идентичны или очень схожи. Термины «шига-токсин», «веротоксин» и «шига-подобный токсин» стали синонимами [23, 30].

Шига-токсин, вызывающий ИО-ТМА, подразделяется на 2 основных типа – Stx1 и Stx2. Эти типы представляют собой 2 эволюционные ветви семейства шига-токсинов,



Номенклатура тромботических микроангиопатий и патогенных *E. coli* [10, 15]

Примечания: ТМА – тромботическая микроангиопатия; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС – гемолитико-уремический синдром; аГУС – атипичный ГУС; HELPP – синдром, включающий гемолиз (Hemolysis), повышение уровня ферментов печени (Elevated Liver enzymes), тромбоцитопению (Low Platelets); STEC-ГУС – ГУС, ассоциированный с *Escherichia coli*, продуцирующими шига-токсин; Stx+ – бактерии, продуцирующие шига-токсин; ЕНЕС – энтерогеморрагическая *E. coli* (представлена патогенными для человека серотипами STEC); LEE+ – бактерии, экспрессирующие локус энтеротоксина, *E. coli*, экспрессирующие гены Stx и LEE (типичный STEC); АЕЕС – *E. coli* прикрепления и удаления микроворсин энтероцитов; ЕРЕС – энтеропатогенные *E. coli*.

Nomenclature of thrombotic microangiopathies and pathogenic *E. coli* [10, 15]

которые, имея общую структурную организацию и механизм действия, не обладают перекрестной нейтрализацией гетерологичными антителами (антитела к Stx1 не нейтрализуют Stx2, и наоборот) [37].

По своей функции Stx относятся к семейству рибосом-инактивирующих протеинов. Stx1 и Stx2 состоят из одной каталитической субъединицы А и пентамерной рецептор-связывающей субъединицы В. Пентамерная субъединица В обеспечивает связывание с рецепторами глоботриаозилцерамидом (Gb3), глоботетраозилцерамидом (Gb4) или глобопентаозилцерамидом (Gb5), которые экспрессируются на мембранах эукариотических клеток. В организме человека рецепторы Gb3 экспрессированы на подоцитах, мезангиальных клетках, эпителиоцитах проксимальных канальцев почек и кишечника, эндотелиальных клетках микрососудистого русла (с максимальной плотностью в клубочках почек и головном мозге), тромбоцитах, В-лимфоцитах зародышевого центра, первичных макрофагах, эритроцитах (где он известен как редкий антиген Рк) и нейронах. Наличие функционального рецептора Gb3 на мембране делает эти клетки мишенями для связывания Stx [10, 15, 23]. Одним из важных патогенетических звеньев является взаимодействие токсина с подоцитами: недавние исследования на трансгенных мышах показали, что связывание Stx с рецепторами подоцитов приводит к снижению продукции фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-А), что вызывает потерю гликокаликса клубочковыми эндотелиальными клетками и нарушение связывания ингибитора комплемента – фактора Н. Это

запускает локальную активацию комплемента, что и объясняет избирательную уязвимость почечного клубочка при ГУС [38]. Далее комплекс Stx/Gb3 интернализуется в клетку, где субъединица А каталитически инактивирует рибосомы, ингибируя синтез белка и запуская апоптоз. Помимо прямого цитотоксического действия, Stx стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [10, 15]. Продукция значительных количеств TNF- α , GM-CSF и IL-8 моноцитами в ответ на действие Stx усугубляет эндотелиальную дисфункцию и усиливает повреждение органов. Кроме того, Stx способен напрямую активировать систему комплемента, ингибируя фактор комплемента H и его регуляторные белки [10, 15].

Токсины представлены множественными аллельными вариантами и обозначаются цифрами и буквами (Stx1a, Stx1c, Stx1d; Stx1e; Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f, Stx2g, Stx2h, Stx2i, Stx2j, Stx2k, Stx2l, Stx2m, Stx2n, Stx2o) (табл. 1). Стандартизация номенклатуры всех типов Stx была проведена в 2012 году Ф. Шойцем и соавт. [10, 37]. Согласно этой классификации, шига-токсины делятся на типы, подтипы и варианты. Исторически термин «Stx» (без цифры) применялся для обозначения токсина, кодируемого *Shigella* spp. (включая *Shigella dysenteriae* тип 1). У продуцирующих шига-токсин бактерий, включая *E. coli*, используются арабские цифры для обозначения типа токсина (Stx1, Stx2) и латинские буквы для обозначения подтипа (например, Stx1a, Stx2a) в зависимости от филогенетического анализа аминокислотной последовательности. Обозначения «Stx1» и «Stx2» без букв следует использовать только в тех случаях, когда подтип неизвестен. С целью оптимизации номенклатуры прототипические токсины Stx *Shigella* spp. и Stx1 были объединены в один новый подтип Stx1a [33, 37]. Варианты включают токсины, отличающиеся от прототипа одной или несколькими аминокислотами, и обозначаются подтипом токсина, O-группой (если *E. coli*) или родовым названием бактерии-хозяина, за которым следует название или номер штамма, из которого был выделен этот токсин (например, Stx2a-Acinetobacter haemolyticus-DS9B, Stx1a-O157-EDL933) [33].

Идентичность аминокислотной последовательности токсинов Stx1 и Stx2 достигает 57% [33]. Несмотря на структурное сходство и связывание с одним рецептором, Stx2 обладает значительно более высокой токсичностью по сравнению со Stx1, что обусловлено более высоким сродством к рибосомам и большей каталитической активностью [33]. Эти 2 семейства отличаются и по клиническим проявлениям. Серотипы, продуцирующие Stx2, являются значительно более вирулентными и ассоциированы с развитием геморрагической диареи, более тяжелым течением заболевания, высоким риском ГУС и большей потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [13, 33]. Патогены, секретирующие только Stx1, относятся к группе низкого риска и обычно вызывают лишь обычную диарею, редко приводя к развитию ГУС (за исключением иммунокомпрометированных пациентов). Среди подтипов Stx1 штаммы, экспрессирующие Stx1c и Stx1d (табл. 1), реже вызывают инфекции человека, чем штаммы, продуцирующие Stx1a [33]. По данным глобального эпидемиологического анализа QIAsphere Insights за 2023 год, частота выявления Stx2-продуцирующих STEC (1,9% от общего числа образцов) почти в 3 раза превышает таковую для Stx1 (0,7%) [39]. Анализ вспышек STEC в США (CDC, 2010) показал, что ГУС развивался у 7,0% пациентов, инфицированных Stx2-положительными не-O157:H7 STEC, по сравнению с 0,8% среди инфицированных Stx1-продуцирующими штаммами ($p < 0,001$) [14].

Таблица 1

Характеристика типов и подтипов шига-токсина, микроорганизмов, их продуцирующих, особенностей передачи и клинических проявлений [33, 37]

Table 1

Characteristics of Shiga toxin types and subtypes, their producing microorganisms, transmission features and clinical manifestations [33, 37]

Семейство шига-токсинов		Штамм микроорганизма	Особенности и клинические проявления
Stx типы	Stx подтипы		
Stx1	Stx1a	<i>S. dysenteriae</i> типа 1	Геморрагический колит, ГУС
		<i>E. coli</i> O157:H7	Геморрагический колит, ГУС
	Stx1c	<i>E. coli</i> O128:H2	Неосложненная диарея / бессимптомное носительство. Выделен у овец, оленей, реже у человека
	Stx1d	<i>E. coli</i> O104:H4 O157:H7	Редко у человека. Неосложненная диарея
	Stx1e	<i>Enterobacter cloacae</i>	ГУС
Stx2	Stx2a	<i>E. coli</i> O157:H7	Гемоколит, диарея, ГУС
	Stx2b	<i>E. coli</i> O118:H12 <i>E. coli</i> OX3:H21	Низкая патогенность для человека. ГУС
	Stx2c	<i>E. coli</i> O157:H7	Гемоколит, ГУС. Часто экспрессируется совместно с Stx2a
	Stx2d (Stx2d _{activatable})	<i>E. coli</i> O91:H21	Гемоколит, ГУС
	Stx2e	<i>E. coli</i> O139	Отечная болезнь свиней. Редко диарея или ГУС у человека
	Stx2f	<i>E. coli</i> O128:H2	Выделен из голубиноного помета. ГУС
	Stx2g	<i>E. coli</i> O2:H25	Выделен из фекалий здорового скота. Легкое течение инфекции у человека
	Stx2h	<i>E. coli</i> O102:H18	Выделен от сурков
	Stx2i	<i>E. coli</i> O157:H25	Выделен из креветки
	Stx2j	<i>E. coli</i> O158:H23 <i>E. coli</i> O33:H14	Выделен из свежей зелени (салат латук). Редко выделитель – человек
	Stx2k	O48, O159, O100, O22 и O93	Выделен от человека, из сырого мяса. Диарея
	Stx2l	O8:H9, O8:H19 и O8:H30	Диарея
	Stx2m	O148:H39 O96:H19	Диарея. Бессимптомное носительство
	Stx2n	O23 и O1 O1:K22:H4 O23:H15	
	Stx2o	<i>E. coli</i> O85:H1	Человек

В настоящее время среди подтипов Stx2 (табл. 1) наиболее клинически значимыми являются Stx2a (ранее Stx2), Stx2c, Stx2d и Stx2b [15, 33]. Токсин Stx2e в основном ассоциирован с отежной болезнью свиней и редко поражает человека. Stx2f, впервые выделенный у диких голубей, долгое время считался малозначимым для человека. Однако в последние годы наблюдается тревожная тенденция: подтип Stx2f все чаще выявляется у пациентов с тяжелым гастроэнтеритом. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и Агентство по здравоохранению

Великобритании (UKHSA) официально признали Stx2f значимой неотложной угрозой. Это создает проблему для диагностики, так как из-за генетической вариабельности стандартные ПЦР-праймеры могут не выявлять этот подтип, приводя к гиподиагностике [40, 41]. В целом подтипы Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e и Stx2f могут быть ассоциированы с тяжелым течением, однако наибольший риск развития ГУС несет именно Stx2a [33].

По результатам некоторых крупных когортных исследований ставится под сомнение наибольшая патогенность Stx2a. Проспективное исследование, проведенное в Австралии (2018–2020 годы, 111 пациентов), не выявило значимой корреляции между конкретным генотипом Stx (включая Stx2a) и развитием тяжелых симптомов или осложнений. В этом исследовании лишь у одного пациента (0,9%) развился ГУС, что подчеркивает важность других факторов вирулентности и восприимчивости хозяина [42]. Кроме того, аргентинское многоцентровое исследование (2021 год, 280 детей с ГУС), где доминирующим генотипом был Stx2a/Stx2c (63,9% штаммов) и серотип O157 (73,6%), также не обнаружило прямой связи между конкретным генотипом токсина или серотипом и тяжестью заболевания (включая неврологические осложнения, длительный диализ или летальность) [43]. Эти данные указывают на то, что патогенность является многофакторной и не определяется исключительно наличием того или иного подтипа Stx.

■ ПАТОГЕННОСТЬ СЕРОТИПОВ STEC: ОТ КЛАССИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ К СОВРЕМЕННЫМ ДАННЫМ

Патогенность серотипов STEC определяется комплексом факторов, среди которых ключевую роль играет тип экспрессируемого шига-токсина (Stx1, Stx2 или их комбинация), а также уровень продукции токсина, зависящий от аллельного генотипа бактерии. Однако, как показывают современные исследования, вирулентность не сводится исключительно к токсину: огромное значение имеют также генетический фон штамма, наличие дополнительных факторов адгезии (например, интимин, кодируемый геном eae), иммунный статус и генетическая предрасположенность хозяина [44].

Серотипирование штаммов *E. coli* базируется на свойствах О-антигена (липолисахарид, соматический антиген) и Н-антигена (жгутиковый белок), экспрессируемых на поверхности бактериальной клетки. Исторически первым был выделен и наиболее детально охарактеризован серотип O157:H7, который на протяжении десятилетий считался «золотым стандартом» патогенности среди STEC. Однако эпидемиологическая картина динамично меняется, и, наряду с O157:H7, все большее клиническое значение приобретают не-O157-серотипы (табл. 1), которые в ряде регионов начинают доминировать. К основным клинически значимым не-O157-серотипам, ассоциированным с развитием STEC-ГУС, относятся: *E. coli* O26, O45, O91, O103, O104, O111, O113, O117, O118, O121, O128, O145, а также высокопатогенный гибридный клон O104:H4, ставший причиной крупной вспышки в Европе в 2011 году [33, 45]. Эти серотипы объединяет способность продуцировать Stx2 (часто в комбинации с другими факторами вирулентности) и во многих случаях экспрессировать интимин – белок, обеспечивающий тесную адгезию к энтероцитам.

Риск развития ГУС существенно колеблется между серотипами. В педиатрической популяции этот риск для O157:H7 составляет от 8 до 15% [13]. Когортное исследование, проведенное в Германии, показало, что инфицирование *E. coli* O157:H7

сопряжено с более чем десятикратным повышением риска ГУС по сравнению с не-O157 STEC (8–15% против <1%) [46]. Как правило, инфекции, вызванные большинством не-O157-серотипов, протекают мягче, реже связаны со вспышками, чаще ассоциируются с международными поездками и реже осложняются ГУС (1% против 11% для O157:H7, $p < 0,001$) [47].

Однако есть и исключения из этого правила. Среди не-O157-штаммов STEC наибольший риск развития ГУС и наиболее тяжелое клиническое течение связаны со штаммами так называемой большой шестерки (Big Six), а также с гипервирулентным штаммом O104:H4. Министерство сельского хозяйства США (USDA-FSIS) в 2012 году официально признало эти 6 серогрупп (O26, O45, O103, O111, O121, O145) опасными патогенами в сырой говядине наравне с известным штаммом O157:H7 [48, 49]:

- O26 (преимущественно O26:H11): считается наиболее распространенным не-O157-серотипом, вызывающим ГУС во всем мире, особенно у детей. Риск развития ГУС высокий, так как многие современные изоляты этого штамма приобрели ген *Stx2a*, который напрямую коррелирует с тяжестью поражения почек;
- O111: второй по частоте выявляемости не-O157-штамм, часто вызывает крупные вспышки, обладает малой инфицирующей дозой (10–100 микроорганизмов). Риск по частоте развития кровавой диареи и последующего ГУС сопоставим с O157:H7;
- O145 (преимущественно O145:H25/H28): штаммы этой группы часто обладают геном интимина (*eae*), что позволяет им эффективно колонизировать кишечник. Исследования показывают, что среди не-O157-штаммов серогруппа O145 имеет один из самых высоких относительных рисков госпитализации [50];
- O121 и O103: вызывают тяжелые геморрагические колиты. O121 часто ассоциируется со вспышками, связанными с мукой и овощами.

На штаммы большой шестерки приходится подавляющее большинство (около 70–80%) всех случаев заражения не-O157-STECS в США [49].

Традиционный подход, при котором оценка вирулентности инфекции базируется исключительно на серотипе возбудителя (например, O157:H7), оказался несостоятельным по результатам анализа возбудителя крупнейшей вспышки кишечной инфекции в Европе (преимущественно в Германии) в 2011 году [51]. Штамм *E. coli* O104:H4, ставший причиной этой эпидемии, не принадлежал к классическому энтерогеморрагическому фенотипу (EHEC). Напротив, геномный анализ показал, что исходно он относился к энтероагрегативным *E. coli* (EAEC) – патовару, который исторически не ассоциировался с высоким риском ГУС. Патогенность этого штамма кардинально изменилась после горизонтального переноса профага, кодирующего *Stx2a* (табл. 2) [51].

Это событие горизонтального обмена генетическим материалом привело к появлению принципиально нового гибридного патовара, обозначенного как энтероагрегативная геморрагическая *E. coli* (EAHEC) [52]. Ключевым отличием EAHEC O104:H4 от классических EHEC является отсутствие локуса энтероцитарного стирания (LEE) и интимина, наличие фимбрий агрегативной адгезии (*aggregative adherence fimbriae*, AAF/I), что не только обеспечивало эффективную колонизацию кишечника, но и способствовало транслокации токсина *Stx2a* через кишечный эпителий [53]. Появление EAHEC O104:H4 изменило саму парадигму патогенности STEC: стало очевидно, что потенциально опасный штамм может возникнуть в результате передачи гена токсина в изначально мало- или непатогенный микроорганизм. Эпидемиологический

Таблица 2
Продуцирующие шига-токсин микроорганизмы, ассоциированные с постинфекционным гемолитико-уремическим синдромом
Table 2
Shiga toxin-producing microorganisms associated with post-infectious hemolytic-uremic syndrome

Возбудители	Подтип микро-организма	Подтип Stx	Типичные про-явления	Регионы с выявленны-ми случаями
Род Shigella, в развитии ГУС могут участвовать все 4 вида	S. dysenteriae, серо-тип 1 и 4, S. flexneri, S. sonnei и S. boydii	Stx1a Stx1	Диарея с при-месью крови, геморрагический колит, ГУС	Карибский бассейн (Гаити и Доминиканская Республика, Фоголари, Пунта-Кана), Африкан-ский континент
E. coli: EHEC, EAEC, гибриды штаммов EAEC и EHEC, EPEC/EHEC, ETEC/EHEC, ETEC/STEC, STEC/UPEC (уропатогенные штам-мы E. coli)	O104:H4 (гибрид штаммов EAEC и EHEC)			Повсеместно
	O157 He-O157 (O26:NM, O26:H11, O45, O55, O80, O91, O103, O111, O121, O145) He-O157 (O26, O45, O103, O104, O111, O113, O117, O118, O121, O128, O130, O145) Другие не-O157	Stx2 Stx2/ Stx1	Тяжелые случаи ГУС Более легкие, неосложненные случаи	
Citrobacter	C. freundii	Stx2c Stx1	ГУС, гемоколит Диарея	Повсеместно
Enterobacter cloacae		Stx2 Stx1	ГУС Диарея неослож-ненная	Повсеместно
Aeromonas spp.		Stx1	Гастроэнтерит	Таиланд Япония
Acinetobacter hemolyticus		Stx2	Гемоколит, ГУС	Повсеместно
E. albertii		Stx2f Stx2a	Гастроэнтерит ГУС	Бразилия Норвегия
Campylobacter			Гастроэнтерит	
Salmonella enterica		Stx2f	Гастроэнтерит ГУС	Великобритания
Listeria monocytogenes		Stx1a	Гастроэнтерит	США

профиль данной вспышки характеризуется, по различным данным, от 3842 до более чем 4000 случаев заражения в 16 странах мира, 908 случаев ГУС и более 50 леталь-ных исходов [54, 55].

Таким образом, концепция патогенности STEC претерпела принципиальную эво-люцию: от упрощенного взгляда на O157:H7 как на «главного патогена» до призна-ния сложного, многокомпонентного пейзажа. В этой новой парадигме отдельные не-O157-серотипы не только не уступают классическому O157:H7 по вирулентности, но и в ряде регионов занимают лидирующее положение. Это требует пересмотра ди-агностических алгоритмов, приоритетом в которых должно стать генотипирование

токсина в сочетании с поиском маркеров агрегативной адгезии, что позволит своевременно идентифицировать гибридные и высоковирулентные штаммы.

■ ГУС, АССОЦИИРОВАННЫЙ С SHIGELLA И ДРУГИМИ НЕ-STEC-БАКТЕРИЯМИ: СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ

Shigella dysenteriae типа 1 (SD1) является родоначальником названия «шига-токсин», и продуцируемый ею экзотоксин структурно идентичен подтипу Stx1a, продуцируемому *E. coli* [34, 56]. Однако клиническая картина и течение при шигеллезе, вызванном SD1, зачастую оказываются существенно более тяжелыми. Ключевое различие заключается в инвазивности: SD1 проникает в эпителиоциты кишечника, вызывая выраженное воспаление и системную инвазию, вплоть до бактериемии. Высвобождающийся в процессе инвазии липополисахарид может потенцировать риботоксический эффект шига-токсина, усугубляя тяжесть заболевания [57]. Об этом свидетельствуют данные эпидемии дизентерии 1994–1996 годов в Южной Африке, где из 81 случая ГУС летальность составила 17,3% [58]. Среди грозных осложнений, зафиксированных в этой выборке, были энцефалопатия (37%), перфорация кишечника (9,9%) и ДВС-синдром (21%) [58]. Частота развития ГУС как осложнения дизентерии, вызванной SD1, чрезвычайно вариабельна и, по данным обзорных исследований, может составлять от 6 до 45% (медиана – 13%) [16].

Необходимо подчеркнуть, что тяжелое течение ГУС с высокой летальностью может наблюдаться при инфицировании не только SD1, но и другими видами шигелл: *S. flexneri*, *S. sonnei* и *S. boydii* (табл. 2), что опровергает представление об SD1 как об исключительной причине постдизентерийного ГУС. В исследовании W.A. Khan и соавт., включавшем 792 ребенка с шигеллезом, ГУС чаще развивался при инфицировании *S. dysenteriae* типа 1 в сравнении с другими видами *Shigella* (8% против 1%), а летальность от ГУС составила 10% и была сопоставима между видами шигелл [59].

Спектр бактериальных возбудителей, способных продуцировать шига-токсин или шига-подобные токсины и потенциально вызывать ГУС, не ограничивается *E. coli* и шигеллами. Всесторонний обзор, опубликованный в 2024 году в журнале *Microorganisms*, систематизировал данные о видах бактерий, у которых были обнаружены гены Stx, подчеркивая их распространенность в различных экологических нишах и хозяевах [33]. Помимо уже упомянутых *Acinetobacter haemolyticus*, *Citrobacter freundii*, *Aeromonas* spp., *Vibrio vulnificus*, *Campylobacter* spp. и *Enterobacter cloacae* (табл. 2), в этот список также входят некоторые штаммы *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp. и другие энтеробактерии [15, 30, 33]. Хотя эти случаи остаются редкими в клинической практике, они подтверждают, что способность продуцировать Stx является важным фактором вирулентности, который может распространяться среди бактерий путем горизонтального переноса, и требуют учета при дифференциальной диагностике ГУС [33].

Отдельного внимания заслуживает патогенез ГУС, ассоциированного со *Streptococcus pneumoniae* (pГУС). В его основе лежит не действие бактериального токсина, а ферментативная активность пневмококковой нейраминидазы, которая отщепляет остатки N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты от гликопротеинов и гликолипидов на поверхности клеток крови и эндотелия. После удаления сиаловой кислоты обнажается скрытый антиген – Т-антиген, который в норме не доступен для иммунной системы. В плазме большинства людей (особенно взрослых) циркулируют

естественные холодовые анти-Т IgM-антитела. Эти антитела связываются с обнаженным Т-антигеном на: 1) эритроцитах, вызывая иммунный гемолиз и положительную пробу Кумбса; 2) тромбоцитах, приводя к их агглютинации и разрушению; 3) эндотелиальных клетках почечных клубочков, запуская каскад повреждений эндотелия, активацию тромбоцитов и системы свертывания, формирование микротромбов и ТМА [60, 61].

Современная диагностика рГУС базируется на 2 ключевых элементах: 1) подтверждении инвазивной пневмококковой инфекции (выделение *S. pneumoniae* из крови, ликвора, плеврального выпота); 2) лабораторном выявлении Т-активации на эритроцитах, «золотой стандарт» – тест с лектином арахиса (PNA-тест) [62]. Однако PNA-тест редко используется в рутинной клинической практике (по данным A. Loupias и соавт., только у 11% пациентов [63]). В его отсутствие диагноз «рГУС» устанавливается на основании комбинации критериев: подтвержденная инвазивная пневмококковая инфекция (посев или ПЦР); клинико-лабораторная триада ГУС: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек; исключение других причин ГУС/ТМА: STEC-инфекции, аГУС, ТТП и др.; положительная прямая проба Кумбса (не является обязательным диагностическим критерием, но часто наблюдается при рГУС) [62].

■ РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ГУС/ТМА

Вирус-индуцированные ТМА долгое время оставались в тени бактериальных инфекций, но сегодня представления об этиологии ГУС существенно расширились. Стало очевидно, что острые вирусные инфекции, а также некоторые виды вирусной терапии выступают мощными триггерами в развитии этого тяжелого состояния [64, 65]. Центральная роль в этих процессах отводится неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента.

Обобщенные данные по спектру возможных вирусных триггеров ТМА приведены в табл. 3 [13, 33, 66]. Для ряда указанных вирусов ниже представлена более подробная информация:

- грипп. Долгое время считалось, что основная роль вируса гриппа – лишь создавать фон для бактериальной суперинфекции (например, пневмококковой), которая и запускает ГУС. Однако ряд данных указывает на способность вируса гриппа А (в том числе пандемического штамма H1N1) выступать самостоятельным триггером. Обзор более чем 25 случаев показал, что у значительной части пациентов с грипп-ассоциированной ТМА были обнаружены генетические мутации в белках системы комплемента (фактор H, MCP и др.), что и предопределило развитие болезни [67, 68];
- вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). В основе развития ВЭБ-ассоциированной ТМА лежат многофакторные механизмы: прямое повреждение эндотелия вирусом, запускающее тромбообразование в микроциркуляторном русле, а также дисрегуляция системы комплемента, при которой инфекция выступает триггером для реализации скрытых генетических дефектов альтернативного пути. К числу дополнительных патогенетических факторов относят иммунокомплексное повреждение, гемофагоцитарный синдром (при котором гиперцитокинемия напрямую повреждает эндотелий), а также перекрестный аутоиммунный ответ, развивающийся вследствие молекулярной мимикрии между вирусными белками и антигенами эндотелия [64, 69–71];

- вирус ветряной оспы (VZV). Описаны случаи, когда острая ветряночная инфекция запускала манифестацию аГУС у детей с ранее не диагностированными нарушениями в системе комплемента (например, при наличии мутаций в гене белка MCP или антител к фактору H) [72];
- ВИЧ-инфекция. ВИЧ-ассоциированная нефропатия может проявляться широким спектром повреждений почек, включая ТМА. Механизмы включают прямое цитопатическое воздействие вируса на почечные клетки, косвенное влияние на эндотелиальные клетки секретируемых цитокинов или протеинов ВИЧ (Tat, gp120, p24) и вторичную активацию комплемента и коагуляции на фоне иммунной дисрегуляции [64, 73];
- COVID-19. Патогенез и течение ГУС при COVID-19 оказались многогранными. У детей на фоне мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, описаны случаи вторичной ТМА. Клиницисты предлагают рассматривать COVID-19-ассоциированный ГУС как вторичную ТМА, подобно таковой при ВИЧ. В то же время у взрослых инфекция SARS-CoV-2 выступает мощным, подчас фатальным, триггером аГУС на фоне генетически обусловленной дисфункции альтернативного пути комплемента [64, 74–76].

Представленные в табл. 3 вирусы относятся к возбудителям со слабой этиологической ассоциацией с ГУС/ТТП [64].

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ STEC И STEC-ГУС, ДРУГИХ НЕ-STEC-ГУС

Первый систематический обзор глобального бремени инфекций, вызванных продуцирующей шига-токсин *E. coli*, был опубликован в 2014 году [77]. Согласно этому анализу, базирующемуся на данных за 2010 год, ежегодное число случаев острых STEC-заболеваний в мире достигает 2 801 000. В возрастной структуре заболевших преобладают лица 16–59 лет (974 тыс.) и дети до 5 лет (809 тыс.); на группы 5–15 лет и старше 60 лет приходится 554 тыс. и 464 тыс. случаев соответственно. Особую клиническую значимость представляют тяжелые осложнения инфекции: ежегодно регистрируется 3890 эпизодов ГУС и 270 случаев терминальной хронической болезни почек (тХБП). Наибольшее количество этих осложнений отмечается в возрастной группе 0–4 года (1630 случаев ГУС и 110 случаев тХБП). Летальность составляет 230 исходов в год, при этом основная доля смертей фиксируется среди лиц старше 60 лет (130) и детей раннего возраста (70) [77].

Согласно систематическому обзору и метаанализу U. De Silva D'Souza (2024), включившему 189 350 случаев STEC-инфекции, средний риск развития ГУС составил 8,22% (95% ДИ 7,82–8,61%). При этом наблюдалась выраженная вариабельность показателей в зависимости от возраста, пола и региона: в группе детей 0–4 лет риск возрастал до 17,82%, среди лиц женского пола – до 13,03%, а максимальный региональный риск был зафиксирован в европейском регионе ВОЗ (12,66%) [78].

Эпидемиологический профиль заболеваемости STEC-ГУС характеризуется U-образной зависимостью: максимальные риски отмечаются в детском возрасте, снижаются у молодых взрослых и вновь существенно возрастают в популяции пожилых пациентов [77]. Подавляющее большинство случаев диагностируется у детей младше 10 лет, при этом основной кластер заболеваемости приходится на возрастную категорию до 5 лет. На сегодня STEC-ГУС относится к одной из ведущих причин ОПП, требующего ЗПТ в педиатрической практике [15]. Согласно данным крупномасштабного

Таблица 3
Взаимосвязь вирусных инфекций с развитием ГУС/ТТП и предполагаемый механизм патогенеза [64]
Table 3
Correlation between viral infections and HUS/TTP, and the presumed pathogenesis mechanism [64]

Семейство вирусов	Род/представители	Тип ТМА	Механизм патогенеза
РНК-содержащие вирусы	Retroviridae	ВИЧ	ТТП/ГУС – Прямое повреждение эндотелия – Дефицит ADAMTS13? – Другие механизмы?
		Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа	ТТП – Ингибирование ADAMTS13
	Flaviviridae	Вирус гепатита С	ТТП – Образование антикардиолипидных антител – Ингибирование ADAMTS13
		Вирус лихорадки Денге	
	Reoviridae	Ротавирус	ГУС – Механизм неизвестен
	Caliciviridae	Норавирус	ГУС – Механизм неизвестен
	Bunyaviridae	Вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки	ТТП – Эндотелиальное повреждение, вызванное цитокиновым штормом
	Picornaviridae	Вирус гепатита А	ГУС – Механизм неизвестен
		Коксаки, энтеровирусы	ГУС – Прямое повреждение эндотелия
	Orthomyxoviridae	Вирус гриппа А	ТТП/ГУС/аГУС – Прямое повреждение эндотелия – Ингибирование ADAMTS13 – Дисрегуляция системы комплемента
ДНК-содержащие вирусы	Herpesviridae	Coronaviridae [75, 76] Коронавирус	аГУС/ТТП/ГУС – Прямое повреждение эндотелия – Ингибирование ADAMTS13 – Дисрегуляция системы комплемента – Эндотелиальное повреждение, вызванное цитокиновым штормом
		Вирус варицелла-зостер	аГУС – Прямое повреждение эндотелия – Дисрегуляция системы комплемента
		ЦМВ	ТТП/ГУС – Эндотелиальное повреждение, вызванное цитокиновым штормом – Прямое повреждение эндотелия
		Герпес-вирус 6-го типа	ТТП – Эндотелиальное повреждение, вызванное цитокиновым штормом – Прямое повреждение эндотелия
		Вирус Эпштейна – Барр	ГУС – Механизм неизвестен
	Adenoviridae	Герпес-вирус 8-го типа	ТТП – Прямое повреждение эндотелия
		Аденовирус	ТТП/ГУС – Модуляция эндотелиальных внутриклеточных факторов – НК-цитотоксичность
		Parvoviridae Parvovirus B19	ТТП/ГУС – Прямое повреждение эндотелия – Опосредованно через иммунные комплексы
	Polyomaviridae	ВК-вирус	ТТП – Прямое повреждение эндотелия

ретроспективного исследования, ГУС развивался у 15% детей (до 18 лет), госпитализированных в отделения интенсивной терапии со STEC-инфекцией и клиникой геморрагического колита [79]. Показатели летальности у детей в острой фазе STEC-ГУС варьируют в пределах 2–5% от общего числа заболевших [15].

В глобальном масштабе заболеваемость, связанная со STEC и STEC-ГУС, значительно колеблется в зависимости от географической зоны, уровня развития сельского хозяйства, систем эпидемиологического надзора и питания. STEC является эндемичной в зонах с умеренным климатом и в районах с высокой плотностью скотоводства, таких как Аргентина, тихоокеанский северо-запад США, провинция Альберта в Канаде, Шотландия.

Аргентина традиционно занимает одно из первых мест в мире по заболеваемости STEC-ГУС. Так, в 2002 году заболеваемость среди детей до 5 лет достигала 12,2 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста (днсв), что примерно в 10 раз превышало показатели других развитых стран [80]. Согласно данным Национальной системы эпидемиологического надзора (SNVS) Аргентины, в период с 2012 по 2023 год наблюдалась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости ГУС как в общей популяции (медиана – 350 случаев в год (276–413)), так и среди детей до 5 лет (медиана – 266 случаев в год (216–346)). При этом заболеваемость в возрастной группе до 5 лет варьировала от 9,24 (2014) до 5,84 (2021) на 100 тыс. днсв, что по-прежнему многократно превышает аналогичные показатели в большинстве стран Европы и Северной Америки [81]. Заболеваемость постдиарейным ГУС (Д+, типичным, STEC-ГУС) у детей в зависимости от географического региона и периода наблюдения представлена в табл. 4.

Данные по Африке, Южной Азии и ряду стран Ближнего Востока ограничены, что связано с трудностями диагностики и надзора. В этих регионах значительную долю может составлять ГУС, ассоциированный с *Shigella dysenteriae*.

STEC-ГУС является классическим примером болезни, которая, помимо спорадических случаев, имеет выраженную тенденцию к развитию вспышек. Эпидемическая вспышка определяется как возникновение в определенной популяции, географическом регионе или сезоне большего числа случаев этого заболевания, чем обычно ожидается, что проявляется в виде четкой связи между заболевшими во времени и пространстве [98]. Наиболее крупные вспышки STEC и STEC-ГУС у детей в мире за последние 20 лет представлены в табл. 5.

Анализ описанных выше событий показывает, что изучение вспышек имеет фундаментальное значение для понимания ГУС. Полученные данные не только позволили идентифицировать основные пути передачи инфекции, но и послужили мощным толчком для совершенствования систем эпидемиологического надзора и правил безопасности пищевых продуктов по всему миру.

■ ИСТОЧНИКИ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ STEC-ИНФЕКЦИИ

Заболеваемость STEC-инфекцией напрямую связана с взаимодействием человека с окружающей средой, причем значимый вклад вносит сельскохозяйственная деятельность. Исследование, проведенное в провинции Онтарио (Канада), показало, что распространенность антител к Stx выше у детей из сельских районов по сравнению с городскими, что указывает на более ранний или более частый контакт с возбудителем у сельского населения [30].

Таблица 4
Заболееваемость ГУС у детей в зависимости от географического региона и периода наблюдения
Table 4
Incidence of HUS in children depending on the geographic region and observation period

Регион	Временные перио- ды, годы	Возраст, лет	Заболееваемость на 100 тыс. днсв	Источник
Северная Америка				
США	2000–2007	<18	0,78	[82]
Канада	1986–1988	<5 (<15)	3,11 (1,44)	[83]
Канада (Южная Альберта)	1980–1992	<18	3,33	[84]
	1994–2006	<5 (<18)	6,57 (2,58)	
Латинская Америка				
Аргентина	2002	<5	12,2	[80]
	2014		9,24	[81]
	2021		5,84	
Чили	2000–2002	<15	3,4	[85]
Перу	2015	<5	0,42	[86]
	2022		0,67	
	2019 (в Лиме)		3,08	
Европа				
Ирландия	2011–2014	<16	1,29	[87]
Великобритания	1985–1988		0,79	[88]
	2011–2014		0,78	[87]
Норвегия	1999–2008	<5 (<15)	1,3 (0,5)	[89]
Финляндия	2000–2016	<17	0,57	[90]
Бельгия	1996	<5 (<15)	4,3 (1,8)	[91]
	2009–2015		4,5 (3,2)	
Германия	1997–2000	<5 (<15)	1,71 (0,71)	[92]
Австрия	1997–2000	<5 (<15)	0,51 (0,36)	
Швейцария	04.1997–03.2003	≤16	1,42	[93]
Франция	2007–2016	<15	~1,0	[94]
Италия	2020–2021	<15	0,64	[95]
Польша	2014–2022	<5 (<18)	1,2 (0,39)	[96]
Беларусь	2005–2014	<5 (<15)	3,8 (1,4)	[97]
	2015–2019		5,0 (2,3)	
	2021		10,6 (5,0)	

Крупный рогатый скот является бессимптомным носителем STEC и одним из наиболее значимых факторов риска инфицирования человека. Среди животных этого вида выделяют категорию супервыделителей – особей, выделяющих с фекалиями концентрацию *E. coli* O157:H7 $\geq 10^4$ колониеобразующих единиц / г. Пик заболеваемости STEC-инфекцией у людей приходится на период с апреля по сентябрь, что совпадает с более высокой колонизацией крупного рогатого скота STEC в теплые месяцы [15]. Наибольшее выделение возбудителя наблюдается у телят в первые 6 месяцев жизни, после чего интенсивность выделения снижается по мере взросления и резко падает после 2 лет.

Таблица 5
Крупные вспышки STEC и STEC-ГУС в мире у детей (2006–2025)
Table 5
Large outbreaks of STEC and STEC-HUS in children worldwide (2006–2025)

Географический регион, период времени [источник]	Источник заражения	Штамм (Stx-тип)	STEC, n	STEC-ГУС, n	Риск STEC-ГУС	Летальность при STEC-ГУС
Норвегия, 02–04.2006 [99]	Колбаса из баранины	E. coli O103:H25 (Stx2)	17	10 (дети)	60%	1/10 (10%)
Германия, 05–06.2011 [54, 55]	Пажитник	E. coli O104:H4 (Stx2; STEC/EAEC)	3842	855 (90 детей)	22,2 %	54/855 (6,3%)
						Дети 1/90 (1,1 %)
Великобритания, 07.2014 [100]	–	E. coli O55:H7 (Stx2a)	31 (20 детей)	13 (11 детей)	42%	0/31 (0%)
Франция, 03–04.2019 [101]	Мягкий сыр из сырого молока	E. coli O26:H11 (Stx2)	–	20 (дети)	–	0/20 (0%)
Беларусь, 09–10.2022 [97, 102]	–	E. coli O111 (64%), O145 (9%), O104 (9%)	–	45	–	1/45 (2,2%)
Канада, 08–09.2023 [103]	Мясной рулет из говядины	E. coli O157:H7 (Stx1 + Stx2)	359 (285 детей)	21 (дети)	7,4%	0/21 (0%)
Великобритания, 10.2023–09.2024 [104]	Сухофрукты	E. coli O26:H11 (Stx2)	40	19 (дети)	47,5%	0/19 (0%)

Хотя крупный рогатый скот служит основным резервуаром STEC, накоплено достаточно данных, подтверждающих, что овцы и козы также могут быть источниками вспышек [105]. Зарегистрировано несколько вспышек, связанных с употреблением зараженной баранины или ягнятины [33]. Как и у крупного рогатого скота, STEC-инфекция у овец обычно протекает бессимптомно. Штаммы E. coli, носителями которых являются козы, способны передаваться человеку через нестерилизованное козье молоко или молочные продукты. Кроме того, источником вспышек может служить загрязненное мясо оленей.

STEC-штаммы, ассоциированные с отечной болезнью свиней (серотипы O138:H14, O139:H1 и O141:H4), как правило, не встречаются у людей [33]. Тем не менее употребление инфицированной свинины связывали с несколькими задокументированными вспышками STEC-инфекции у людей. Например, в Канаде зарегистрирована вспышка, в ходе которой у 29 пациентов возникли желудочно-кишечные симптомы, а у 6 развилась диарея с примесью крови [33].

В отличие от человека, для которого STEC высокопатогенен и вызывает поражение желудочно-кишечного тракта различной степени тяжести, вплоть до ГУС, у большинства животных отсутствуют соответствующие рецепторы к шига-токсину, что препятствует развитию патологического процесса и появлению характерных симптомов. Исключение составляют свиньи, обладающие сосудистыми рецепторами, чувствительными к Stx: после колонизации кишечника штаммами STEC, продуцирующими Stx2e, у них может развиваться отечная болезнь. Изучение и мониторинг популяций животных, которые могут служить резервуарами STEC и способствовать передаче инфекции человеку через загрязнение продуктов питания и воды

инфицированными фекалиями, имеют критическое значение для профилактики заболеваемости и эпидемиологического контроля.

Основной резервуар STEC – крупный рогатый скот и его навоз, загрязняющий пищевые продукты и питьевую воду. К другим значимым резервуарам относят жвачных животных: овец, коз, оленей, буйволов, лосей, американских бизонов, а также диких свиней и кабанов. Изучается роль лам, альпак, антилоп и яков, которые могут передавать инфекцию человеку при прямом контакте с содержащимися в неволе животными или опосредованно – через фекальное загрязнение источников воды, овощных полей, зон отдыха, а также при употреблении мяса этих животных. Лошади и слоны не являются резервуарами, но могут выступать переносчиками.

Переносчиками STEC могут быть и другие инфицированные млекопитающие (кролики, собаки, кошки, еноты). Сообщалось о носительстве STEC у домашней птицы. Эпидемиологические данные указывают на то, что птицы (голуби, скворцы, воробьи, вьюрки, гуси) способны переносить возбудителя, в том числе на большие расстояния. Переносчиками также являются грызуны (крысы, мыши). Рыбы и моллюски могут подвергаться контаминации STEC при загрязнении среды их обитания фекалиями инфицированных млекопитающих, однако нет доказательств того, что водные организмы передают возбудителя другим животным; они выступают в качестве тупиковых хозяев, передавая микроорганизм только при употреблении в пищу. Насекомые могут играть важную роль в передаче и распространении STEC в окружающей среде. STEC O157:H7 выделяли из организма домашних мух (*Musca domestica*), мух-навозников (*Hydrotaea aenescens*) и жуков-навозников (*Catharsius molossus*), обитающих на животноводческих фермах и ярмарках, что делает их значимыми переносчиками [106].

Наконец, переносчиком и распространителем инфекции может быть и сам человек. Зарегистрированы случаи бессимптомного носительства – лица без клинических проявлений болезни, но способные инфицировать других. Период выделения STEC у взрослых обычно составляет около одной недели или менее, тогда как у детей он, как правило, более продолжительный. Во время вспышки O104:H4 в Германии бессимптомное выделение STEC у детей отмечалось в среднем в течение 30 дней после обнаружения возбудителя, в то время как у взрослых длительность бактериовыделения парадоксальным образом достигала 13 недель [106]. Наиболее благоприятная среда для передачи STEC от человека к человеку – детские сады и дома престарелых [102].

Особенности распределения подтипов шига-токсина STEC у различных хозяев и человека приведены в табл. 6.

Передача STEC человеку возможна следующими основными путями:

- 1) алиментарный (пищевой) – употребление в пищу мяса, молочных продуктов, а также сельскохозяйственных культур (пшеница, овощи, зелень), загрязненных фекалиями животных;
- 2) алиментарный (водный) – употребление питьевой воды, содержащей примеси отходов животных;
- 3) контактный – прямая передача от человека к человеку или от животного к человеку, что обусловлено крайне низкой инфицирующей дозой [15]. В подтверждение низкой инфицирующей дозы можно привести примеры из документально зафиксированных вспышек: менее одной клетки *E. coli* O111 на 10 г

Таблица 6
Характеристика подтипов шига-токсинов STEC в зависимости от источника выделения [33]
Table 6
Characteristics of STEC Shiga toxin subtypes depending on the source of isolation [33]

Носители STEC	Подтипы шига-токсинов
Человек	Stx1a Stx2a Stx2b Stx2c Stx2d
Крупный рогатый скот	Stx1a Stx1c Stx2a Stx2b Stx2c Stx2d Stx2g Stx2e
Овца	Stx1a Stx1c Stx2a Stx2b Stx2k
Коза	Stx1a Stx1c Stx2a Stx2b Stx2c Stx2d Stx2k
Олень	Stx1a Stx1c Stx2a Stx2b Stx2c Stx2d Stx2g
Свинья	Stx2a Stx2e
Куры, утки, голуби, чайки, гуси	Stx2f Stx1
Двустворчатые моллюски, креветки	Stx2i
Дикие сурки	Stx2h

Примечание: жирным шрифтом обозначены наиболее часто выделяемые подтипы токсинов.

ферментированной колбасы во время вспышки в Австралии (1996) [107] и около 68 клеток *E. coli* O157:H7 на котлету для гамбургера во время вспышки на западе США (1993) [108]. К значительным факторам риска также относится посещение ферм, зоопарков и других мест содержания сельскохозяйственных животных, где возможен прямой контакт человека с носителями STEC.

Хотя пищевые продукты не могут рассматриваться как истинные самостоятельные резервуары STEC, они играют ключевую роль в фекально-оральной передаче возбудителя. Большинство вспышек STEC связано с продуктами, не прошедшими достаточную термическую обработку, включая говядину, коровье молоко, баранину, свинину, оленину, козье молоко, а также овощи, соки и орехи [33]. Говядина длительное время оставалась ведущим источником STEC, однако в последние годы ее доля, по-видимому, уменьшается. Современные вспышки все чаще ассоциируются с продуктами, содержащими сырое молоко, со шпинатом, водопроводной водой, ростками фасоли (вспышка в Сакаи), салатом или пажитником [30, 33]. Рост числа вспышек, связанных с фруктами и овощами (ростки, шпинат, латук, капуста, салат), объясняется их контаминацией на этапах выращивания или переработки в результате контакта с фекалиями домашних или диких животных. *E. coli* способна сохранять жизнеспособность в окружающей среде в течение нескольких месяцев, что создает потенциал для загрязнения свежих продуктов и возникновения новых вспышек.

Бактерии STEC также обнаруживаются в водоемах (прудах, реках, озерах), колодцах и поилках для скота. Зарегистрированы случаи передачи инфекции как через загрязненную питьевую воду, так и через воду, используемую для рекреационных целей.

Данные из базы геномных последовательностей патогенов NCBI (The National Center for Biotechnology Information; доступны по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/>) отражают разнообразие штаммов *E. coli*, несущих аллельные варианты генов Stx, выделенных из различных источников (включая пищевые продукты),

Таблица 7
Подтипы шига-токсинов, выделенных из продуктов питания
Table 7
Subtypes of Shiga toxins isolated from food

Подтипы Stx	Продукты питания
Stx1a	Говядина, коровье молоко и сливки, овощи, мука, свинина, баранина, сыр, оленина, козий сыр и молоко, сок, орехи, колбаса, мясо медведя, зерно
Stx1c	Говядина, молоко, сыр, овощи, свинина, баранина, козий сыр и молоко
Stx1d	Говядина, коровье молоко, мука, овощи
Stx2a	Говядина, молоко, сыр, мороженое, овощи, свинина, мука
Stx2b	Говядина, молоко, баранина, овощи, оленина, козий сыр и молоко, мясо цыпленка
Stx2c	Говядина, молоко, сыр, овощи, баранина, свинина, мука, оленина, козий сыр и молоко, мясо цыпленка, орехи, колбаса, десерт
Stx2d	Мясо, овощи, молоко коровье, баранина
Stx2e	Говядина, овощи, мука, свинина, баранина, сыр, продукты из кукурузы
Stx2f	Овощи
Stx2g	Овощи, мука, морепродукты, речная вода

которые сами по себе не являются хозяевами-резервуарами. В табл. 7 приведены подтипы шига-токсинов и соответствующие продукты, из которых были изолированы продуцирующие их штаммы STEC.

В июле 2025 года в базе было представлено около 486 335 изолятов *E. coli* и *Shigella*. Доля STEC-патогенов составляла приблизительно 30–35% от общего числа изолятов. Прирост количества новых изолятов *E. coli* / *Shigella* за период с августа 2023 года по июль 2025 года оценивается примерно в 150 000–160 000.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Знание этиологии и эпидемиологии постинфекционного ГУС лежит в основе первичной профилактики STEC-инфекции. На индивидуальном уровне основные модифицируемые факторы риска включают отказ от употребления сырой или недостаточно термически обработанной говядины, непастеризованных молочных продуктов, плохо вымытых овощей, зелени и фруктов, а также воды из открытых источников. Эти меры особенно актуальны для детей младшего возраста – группы наивысшего риска развития ГУС.

Ключевое значение имеют гигиена рук и правильная кулинарная обработка продуктов. Учитывая крайне низкую инфицирующую дозу STEC, при выявлении вспышки необходимо незамедлительное исключение заболевших из детских или рабочих коллективов и предотвращение их контактов с членами семьи.

Повышение осведомленности медицинских работников о ранней диагностике и лечении постинфекционного ГУС, а также просвещение населения (особенно в сельских и животноводческих регионах) в вопросах личной гигиены и безопасного обращения с пищей позволят минимизировать риск инфицирования продуктов питания и воды, ограничить распространение инфекции и в конечном счете уменьшить заболеваемость.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(7):654–666. doi: 10.1056/NEJMra1312353
- Besbas N., Karpman D., Landau D., et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006;70(3):423–431. doi: 10.1038/sj.ki.5001581
- Ariceta G., Besbas N., Johnson S., et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24(4):687–696. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1
- Scheiring J., Andreoli S.P., Zimmerhackl L.B. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr. Nephrol.* 2008;23(10):1749–1760. doi: 10.1007/s00467-008-0935-6
- Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(17):1676–1687. doi: 10.1056/NEJMra0902814
- Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016;31(1):15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
- Tarr P.I., Gordon C.A., Chandler W.L. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9464):1073–1086. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2
- Karmali M.A. Infection by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *Mol. Biotechnol.* 2004;26(2):117–122. doi: 10.1385/MB:26:2:117
- Emirova Kh., Tolstova E.M., Kagan M., et al. Hemolytic uremic syndrome associated with shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(2):18–32. (In Russ.)
- Baiko S.V. Epidemiology and pathophysiology of hemolytic uremic syndrome associated with shiga toxin (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(3):36–42. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-36-42> (In Russ.)
- Gunkova E.V., Vyalkova A.A., Zorin I.V. Hemolytic-uremic syndrome in children, associated with diarrhea (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(3):43–51. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-43-51> (In Russ.)
- Semeiko G., Samoilovich E., Baiko S., et al. Etiological Diagnostics of Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome in Children Using TaqMan Array Cards. *Pediatrics Eastern Europe.* 2022;10(4):510–519. doi: 10.34883/PE.2022.10.4.006
- Freedman S.B., van de Kar N.C.A.J., Tarr P.I. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* and the Hemolytic-Uremic Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2023;389(15):1402–1414. doi: 10.1056/NEJMra2108739
- Luna-Gierke R.E., Griffin P.M., Gould L.H., et al. Outbreaks of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection: USA. *Epidemiol. Infect.* 2014;142(11):2270–2280. doi: 10.1017/S0950268813003233
- Joseph A., Cointe A., Mariani Kurkdjian P., et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel).* 2020;12(2):67. doi: 10.3390/toxins12020067
- Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2012;106(7):395–399. doi: 10.1016/j.trstmh.2012.04.001
- Copelovitch L., Kaplan B.S. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics.* 2010;125(1):e174–e182. doi: 10.1542/peds.2007-2017
- Baiko S.V., Strelchenia E.S., Reut S.U. Hemolytic uremic syndrome associated with Streptococcus pneumoniae. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(6):134–141. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-134-141> (In Russ.)
- Watanabe T. Hemolytic uremic syndrome associated with influenza A virus infection. *Nephron.* 2001;89(3):359–360. doi: 10.1159/000046102
- Jhaveri R., Schneider T., Hidalgo C., et al. COVID-19-Associated Thrombotic Microangiopathy: An Uncommon Complication of a Common Disease. *Kidney Med.* 2022;4(11):100548. doi: 10.1016/j.kme.2022.100548
- Karmali M.A., Petric M., Lim C., et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 1985;151(5):775–782. doi: 10.1093/infdis/151.5.775
- Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(22):1578–1584. doi: 10.1056/NEJM199811263392202
- Baiko S.V. Non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinical features, diagnostic, and treatment Review. Part I. *Nephrology and Dialysis.* 2007;9(4):370–377. (In Russ.)
- Baiko S.V. Non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinical features, diagnostic, and treatment (review) part II. *Nephrology and Dialysis.* 2007;9(4):377–386. (In Russ.)
- Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017;390(10095):681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
- Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;13(2):300–317. doi: 10.2215/CJN.00620117
- Aigner C., Schmidt A., Gaggli M., et al. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin. Kidney J.* 2019;12(3):333–337. doi: 10.1093/ckj/sfz040
- Genest D.S., Patriquin C.J., Licht C., et al. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am. J. Kidney Dis.* 2023;81(5):591–605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014
- Nester C.M., Feldman D.L., Burwick R., et al. An expert discussion on the atypical hemolytic uremic syndrome nomenclature-identifying a road map to precision: a report of a National Kidney Foundation Working Group. *Kidney Int.* 2024;106(3):326–336. doi: 10.1016/j.kint.2024.05.021
- Bitzan M., Lapeyraqe A.L. Postinfectious Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Kidney Disease.* 2016;653–731. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_26
- Croxen M.A., Finlay B.B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity [published correction appears in Nat Rev Microbiol 2013;11(2):141]. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(1):26–38. doi: 10.1038/nrmicro2265
- Bielaszewska M., Mellmann A., Zhang W., et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):671–676. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70165-7
- Wang X., Yu D., Chui L., et al. A Comprehensive Review on Shiga Toxin Subtypes and Their Niche-Related Distribution Characteristics in Shiga-Toxin-Producing *E. coli* and Other Bacterial Hosts. *Microorganisms.* 2024;12(4):687. doi: 10.3390/microorganisms12040687
- Trofa A.F., Ueno-Olsen H., Oiwa R., et al. Dr. Kiyoshi Shiga: discoverer of the dysentery bacillus. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1303–1306. doi: 10.1086/313437
- Konowalchuk J., Speirs J.L., Stavaric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1977;18(3):775–779. doi: 10.1128/iai.18.3.775-779.1977
- Karmali M.A., Steele B.T., Petric M., et al. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet.* 1983;1(8325):619–620. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91795-6
- Scheut F., Teel L.D., Beutin L., et al. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *J Clin Microbiol.* 2012;50(9):2951–2963. doi: 10.1128/JCM.00860-12
- Bowen E.E., Hurcombe J.A., Barrington F., et al. Shiga toxin targets the podocyte causing hemolytic uremic syndrome through endothelial complement activation. *Med.* 2023;4(11):761–777.e8. doi: 10.1016/j.medj.2023.09.002
- QIASphere Insights. Available at: <https://www.qiagen.com/us/applications/syndromic-testing/products/insights> (accessed 05.05.2026).

40. European Centre for Disease Prevention and Control. STEC infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/STEC_AER_2022_Report.pdf (accessed 05.05.2026)
41. Research and analysis Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) data: UKHSA 2023. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/escherichia-coli-e-coli-o157-annual-totals/shiga-toxin-producing-escherichia-coli-stec-data-2023> (accessed 05.05.2026).
42. Kiss C., Kotsanas D., Francis M.J., et al. Molecular epidemiology, clinical features and significance of Shiga toxin detection from routine testing of gastroenteritis specimens. *Pathology*. 2023;55(5):656–662. doi: 10.1016/j.pathol.2023.03.005
43. Alconcher L.F., Balestracci A., Coccia P.A., et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in Argentina: update of serotypes and genotypes and their relationship with severity of the disease. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2811–2817. doi: 10.1007/s00467-021-04988-y
44. Onishchenko G.G., Dyatlov I.A., Svetoch E.A., et al. Molecular-genetic characterization of shiga-toxin producing Escherichia coli isolated during a food-borne outbreak in St. Petersburg in 2013. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(1):70–81. (in Russ.)
45. Cointe A., Birgy A., Mariani-Kurkdjian P., et al. Emerging Multidrug-Resistant Hybrid Pathotype Shiga Toxin-Producing Escherichia coli O80 and Related Strains of Clonal Complex 165, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(12):2262–2269. doi: 10.3201/eid2412.180272
46. Preußel K., Höhle M., Stark K., et al. Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 is more likely to lead to hospitalization and death than non-O157 serogroups – except O104. *PLoS One*. 2013;8(11):e78180. doi: 10.1371/journal.pone.0078180
47. Gould L.H., Mody R.K., Ong K.L., et al. Increased recognition of non-O157 Shiga toxin-producing Escherichia coli infections in the United States during 2000–2010: epidemiologic features and comparison with E. coli O157 infections. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10(5):453–460. doi: 10.1089/fpd.2012.1401
48. Press release: USDA Targeting Six Additional Strains of E.coli in Raw Beef Trim Starting Monday. Available at: <https://www.usda.gov/about-usda/news/press-releases/2012/05/31/usda-targeting-six-additional-strains-ecoli-raw-beef-trim-starting-monday> (accessed 05.05.2026)
49. Alharbi M.G., Al-Hindi R.R., Esmael A., et al. The "Big Six": Hidden Emerging Foodborne Bacterial Pathogens. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(11):356. doi: 10.3390/tropicalmed7110356
50. Guerra J.A., Zhang C., Bard J.E., et al. Comparative genomic analysis of a Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) O145:H25 associated with a severe pediatric case of hemolytic uremic syndrome in Davidson County, Tennessee, US. *BMC Genomics*. 2020;21(1):564. doi: 10.1186/s12864-020-06967-3
51. Muniesa M., Hammerl J.A., Hertwig S., et al. Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4: a new challenge for microbiology. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(12):4065–4073. doi: 10.1128/AEM.00217-12
52. Beutin L., Hammerl J.A., Reetz J., et al. Shiga toxin 2A-encoding bacteriophages in enteroaggregative Escherichia coli O104:H4 strains. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1567–1568. doi: 10.3201/eid2009.131373
53. Laing C.R., Zhang Y., Gilmour M.W., et al. A comparison of Shiga-toxin 2 bacteriophage from classical enterohemorrhagic Escherichia coli serotypes and the German E. coli O104:H4 outbreak strain. *PLoS One*. 2012;7(5):e37362. doi: 10.1371/journal.pone.0037362
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Escherichia coli O104:H4 infections associated with sprout consumption – Europe and North America, May–July 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(50):1029–1031.
55. Frank C., Werber D., Cramer J.P., et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771–1780. doi: 10.1056/NEJMoa1106483
56. Strockbine N.A., Jackson M.P., Sung L.M., et al. Cloning and sequencing of the genes for Shiga toxin from Shigella dysenteriae type 1. *J Bacteriol*. 1988;170(3):1116–1122. doi: 10.1128/jb.170.3.1116-1122.1988
57. Lee M.S., Yoon J.W., Tesh V.L. Editorial: Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Shiga Toxin-Producing Shigella and Escherichia coli. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:620703. doi: 10.3389/fcimb.2020.620703
58. Bhimma R., Rollins N.C., Coovadia H.M., et al. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of Shigella dysenteriae in KwaZulu/Natal. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(5):560–564. doi: 10.1007/s004670050338
59. Khan W.A., Griffiths J.K., Bennish M.L. Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of childhood shigellosis in a region where all four species of Shigella are endemic. *PLoS One*. 2013;8(5):e64097. doi: 10.1371/journal.pone.0064097
60. Agarwal H.S., Latifi S.Q. Streptococcus pneumoniae-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in the Era of Pneumococcal Vaccine. *Pathogens*. 2021;10(6):727. doi: 10.3390/pathogens10060727
61. Scobell R.R., Kaplan B.S., Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1585–1591. doi: 10.1007/s00467-019-04342-3
62. Copelovitch L., Kaplan B.S. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1951–1956. doi: 10.1007/s00467-007-0518-y
63. Loupiac A., Elayan A., Cailliez M., et al. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1045–1049. doi: 10.1097/INF.0b013e31829ee872
64. Lopes da Silva R. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2011;4(2):51–59. doi: 10.5144/1658-3876.2011.51
65. Bayer G., von Tokarski F., Thoreau B., et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557–566. doi: 10.2215/CJN.11470918
66. Mody R.K., Luna-Gierke R.E., Jones T.F., et al. Infections in Pediatric Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome: Factors Associated With Identifying Shiga Toxin–Producing Escherichia coli. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(10):902–909. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.471
67. Bitzan M., Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(11):2009–2025. doi: 10.1007/s00467-017-3783-4
68. Allen U., Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS-more than just another trigger? *Pediatr Nephrol*. 2011;26(1):3–5. doi: 10.1007/s00467-010-1690-z
69. Ohashi A., Uemura Y., Yoshimori M., et al. The Plasma Level of Interleukin-1 β Can Be a Biomarker of Angiopathy in Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Front Microbiol*. 2022;13:874998. doi: 10.3389/fmicb.2022.874998
70. El Amani M., Belkaid F., Haidouri S., et al. Concurrent Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Thrombotic Microangiopathy Induced by Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Co-infection in an Immunocompetent Young Adult: A Case Report. *Cureus*. 2025;17(9):e92654. doi: 10.7759/cureus.92654
71. Fallahzadeh M.A., Fallahzadeh M.K., Derakhshan A., et al. A case of atypical hemolytic uremic syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(4):341–343.
72. Kwon T., Belot A., Ranchin B., et al. Varicella as a trigger of atypical haemolytic uremic syndrome associated with complement dysfunction: two cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2752–2754. doi: 10.1093/ndt/gfp166
73. Rassokhin V.V., Bobrovitskaya T.M. Kidney lesions in HIV patients: epidemiology, approaches to classification, and principal clinical manifestations. Part 1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;10(1):25–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-25-36>
74. Mocanu A., Bogos R.A., Lazaruc T.I., et al. Pitfalls of Thrombotic Microangiopathies in Children: Two Case Reports and Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(7):1228. doi: 10.3390/diagnostics13071228
75. Masuda E., Fukushima K., Hebisawa Y., et al. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange and antihypertensive therapy in a patient with HIV: A case report with literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(41):e35469. doi: 10.1097/MD.00000000000035469

76. Tiwari N.R., Phatak S., Sharma V.R., et al. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res.* 2021;202:191–198. doi: 10.1016/j.thromres.2021.04.012
77. Majowicz S.E., Scallan E., Jones-Bitton A., et al. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis.* 2014;11(6):447–455. doi: 10.1089/fpd.2013.1704
78. Estimating the proportion of hemolytic uremic syndrome cases in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* cases – A systematic review and proportional meta-analysis (Theses requirement for the degree of Master of Science). Available at: <https://dspacemainpr01.lib.uwaterloo.ca/server/api/core/bitstreams/189542b3-aadf-423d-809b-debfa1de8f10/content> (accessed 10.05.2026)
79. McKee R.S., Schnadower D., Tarr P.I., et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Replacement Therapy in Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*-infected Children. *Clin Infect Dis.* 2020;70(8):1643–1651. doi: 10.1093/cid/ciz432
80. Rivas M., Miliwebsky E., Chinen I., et al. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión [The epidemiology of hemolytic uremic syndrome in Argentina. Diagnosis of the etiologic agent, reservoirs and routes of transmission]. *Medicina (B Aires).* 2006;66 Suppl. 3:27–32.
81. Situación epidemiológica 2013/2023 del síndrome urémico hemolítico en Argentina y hasta la SE 14/2024. Available at: <https://www.prosaia.org/2024/05/31/sindrome-uremico-hemolitico-4/> (accessed 11.05.2026)
82. Ong K.L., Apostol M., Comstock N., et al. Strategies for surveillance of pediatric hemolytic uremic syndrome: Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2000–2007. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 5(Suppl 5):S424–S431. doi: 10.1093/cid/cis208
83. McLaine P.N., Rowe P.C., Orrbine E. Experiences with HUS in Canada: what have we learned about childhood HUS in Canada? *Kidney Int Suppl.* 2009;112:S25–S28. doi: 10.1038/ki.2008.614
84. Grisaru S., Midgley J.P., Hamiwka L.A., et al. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr Child Health.* 2011;16(6):337–340. doi: 10.1093/pch/16.6.337
85. Prado J.V., Cavañaro S.M.F.; Grupo de Estudio de Infecciones por STEC. Síndrome hemolítico urémico asociado a infección intestinal por *Escherichia coli* productora de shigatoxina (STEC) en pacientes chilenos: aspectos clínicos y epidemiológicos [Hemolytic uremic syndrome associated to shigatoxin producing *Escherichia coli* in Chilean children: clinical and epidemiological aspects]. *Rev Chilena Infectol.* 2008;25(6):435–444.
86. Perú: incidencia en la infancia del síndrome urémico hemolítico y su atención predominante en la red hospitalaria estatal. Available at: <https://siic.salud.com/noticias/nota/1849> (accessed 11.05.2026).
87. Byrne L., Douglas A., Launders N., et al. Haemolytic uraemic syndrome in children England, Wales, Northern Ireland, and Ireland: A prospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e160. doi: 10.1017/S0950268823001413
88. Lynn R.M., O'Brien S.J., Taylor C.M., et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(4):590–596. doi: 10.3201/eid1104.040833
89. Jenssen G.R., Hovland E., Bjerre A., et al. Incidence and etiology of hemolytic-uremic syndrome in children in Norway, 1999–2008 – a retrospective study of hospital records to assess the sensitivity of surveillance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:265. doi: 10.1186/1471-2334-14-265
90. Ylinen E., Salminen S., Halkilahti J., et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(9):1749–1759. doi: 10.1007/s00467-020-04560-0
91. Jacquinet S., De Raauw K., Pierard D., et al. Haemolytic uremic syndrome surveillance in children less than 15 years in Belgium, 2009–2015. *Arch Public Health.* 2018;76:41. doi: 10.1186/s13690-018-0289-x
92. Gerber A., Karch H., Allerberger F., et al. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis.* 2002;186(4):493–500. doi: 10.1086/341940
93. Schifferli A., von Vigier R.O., Fontana M., et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997–2003. *Eur J Pediatr.* 2010;169(5):591–598. doi: 10.1007/s00431-009-1079-9
94. Bruyand M., Mariani-Kurkdjian P., Le Hello S., et al. Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Euro Surveill.* 2019;24(8):1800068. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800068
95. Istituto Superiore di Sanità (2022) Italian haemolytic uraemic syndrome registry. Report / 1 December 2020 – 30 November 2021. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/en/hus/epidemiology-italy> (accessed 11.05.2026)
96. Zagózdźon I., Szczepańska M., Leszczyńska B., et al. Changing Epidemiology and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome in Children: A Prospective National Cohort Study from the Polish Pediatric HUS Registry and the Polish Registry of Renal Replacement Therapy in Children. *J Clin Med.* 2024;13(21):6499. doi: 10.3390/jcm13216499
97. Baiko S., Samoilovich E., Semeiko G., et al. Outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome in Children in Belarus: Epidemiology, Features of Clinic al Course and Laboratory Changes, and Outcomes. *Pediatrics Eastern Europe.* 2022;10(3):301–310. doi: 10.34883/PL.2022.10.3.001 (In Russ.)
98. Gupta S.K., Kant S., Sharma J.K. *Disease Outbreak Management: Hospital Administrators' Perspective (1st ed.)*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2013. doi: 10.5005/jp/books/11737
99. Schimmer B., Nygard K., Eriksen H.M., et al. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Norway caused by stx2-positive *Escherichia coli* O103:H25 traced to cured mutton sausages. *BMC Infect Dis.* 2008;8:41. doi: 10.1186/1471-2334-8-41
100. McFarland N., Bundle N., Jenkins C., et al. Recurrent seasonal outbreak of an emerging serotype of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC O55:H7 Stx2a) in the south west of England, July 2014 to September 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(36):30610. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.36.30610
101. Minary K., Tanne C., Kwon T., et al. Outbreak of hemolytic uremic syndrome with unusually severe clinical presentation caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11 in France. *Arch Pediatr.* 2022;29(6):448–452. doi: 10.1016/j.arcped.2022.05.011
102. Semeiko G.V., Kolodkina V.L., Baiko S.V., et al. O- and N-typing of Shigatoxin-producing *E. coli* in children with post-diarrheal hemolytic-uremic syndrome in Belarus. *Medical Journal.* 2025;1(1):97–103. <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2025.1.97> (In Russ.)
103. Eltoriki M., Ajayi O.O., Seok J., et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Outbreak in Canadian Daycare Centers. *JAMA Netw Open.* 2026;9(3):e261278. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2026.1278
104. Learnings from UK Drug-Resistant *E. coli* Outbreak that Gave 19 Kids HUS. <https://www.food-safety.com/articles/11170-learnings-from-uk-drug-resistant-e-coli-outbreak-that-gave-19-kids-hus>
105. Ogden I.D., Hepburn N.F., MacRae M., et al. Long-term survival of *Escherichia coli* O157 on pasture following an outbreak associated with sheep at a scout camp. *Lett Appl Microbiol.* 2002;34(2):100–104. doi: 10.1046/j.1472-765x.2002.01052.x
106. Persad A.K., LeJeune J.T. Animal Reservoirs of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr.* 2014;2(4):EHEC-0027-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.EHEC-0027-2014
107. Paton A.W., Ratcliff R.M., Doyle R.M., et al. Molecular microbiological investigation of an outbreak of hemolytic-uremic syndrome caused by dry fermented sausage contaminated with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 1996;34(7):1622–1627. doi: 10.1128/JCM.34.7.1622-1627.1996
108. Tuttle J., Gomez T., Doyle M.P., et al. Lessons from a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections: insights into the infectious dose and method of widespread contamination of hamburger patties. *Epidemiol Infect.* 1999;122(2):185–192. doi: 10.1017/S0950268898001976



Балашова Е.А. ✉, Чадаева М.Н.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Риск саркопенического ожирения у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Балашова Е.А. – концепция и дизайн исследования, написание статьи; Чадаева М.Н. – сбор данных, написание статьи.

Для цитирования: Балашова Е.А., Чадаева М.Н. Риск саркопенического ожирения у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):220–227. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.015>

Подана: 09.01.2026

Принята: 23.04.2026

Контакты: mine22@yandex.ru

Резюме

Введение. Детское ожирение является глобальной проблемой. Саркопеническое ожирение (СО) ассоциируется с высоким риском кардиометаболических осложнений и неблагоприятных исходов, но остается практически неизученным в детском возрасте.

Цель. Изучение частоты СО у детей старше 10 лет и его ассоциации с функциональными возможностями.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование детей 10–17 лет, находившихся на диспансерном наблюдении с диагнозом «ожирение» в детских поликлинических отделениях г. Самары. Детям определена мышечная сила кистевым динамометром с расчетом силового индекса (СИ). Оценка риска саркопении осуществлялась по русскоязычной версии опросника SARC-F. Функциональное состояние оценивалось тестами «Встань и иди» (TUG) и «Сесть-встать за 1 минуту» (1-MSTST).

Результаты. Всего в исследование включены 48 пациентов (мальчиков 25 – 52,1%) с медианным возрастом 15 (13–16) лет. Медианный ИМТ обследованных детей – 30,25 (28,15–34,5), тяжелое ожирение выявлено у 16 (33,3%). Значение мышечной силы у всех детей находилось в пределах нормы. Медианное значение СИ – 33% (30–42%), по значению СИ выделены 3 группы: с низким СИ (группа 1, n=11), СИ ниже среднего (группа 2, n=22) и средним значением СИ (группа 3, n=15). Низкие показатели СИ достоверно чаще встречались у девочек: в группе 1 и 2 девочек было 7 (63,6%) и 14 (63,6%) соответственно, тогда как в группе 3 – 2 (13,3%) ($p_{1-3}=0,014$ и $p_{2-3}=0,003$). Низкий СИ чаще выявлен у детей с тяжелым ожирением ($p_{1-3}=0,004$ и $p_{2-3}=0,431$). Средний ИМТ у детей в 1-й группе был достоверно выше, чем в 3-й: $35,09 \pm 5,42$ против $30,15 \pm 3,83$, $p=0,018$. СИ отрицательно коррелировал с окружностью талии: $r=-0,321$, $p=0,026$. Медианная сумма баллов по опроснику SARC-F составила 2 (1–2), 1 ребенок получил значимую сумму баллов. Медианный результат теста TUG составил 13,5" (12–14) без достоверных различий между группами. У 44 (91,7%) детей результаты теста 1-MSTST были <2,5 перцентиля, достоверных различий между группами не выявлено.

Заключение. Снижение мышечной силы при ожирении выявляется у 23% детей. Потенциальными факторами риска являются женский пол, высокий ИМТ и большая окружность талии.

Ключевые слова: дети, ожирение, саркопения, саркопеническое ожирение, мышечная сила

Balashova E. ✉, Chadaeva M.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Risk of Sarcopenic Obesity in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Balashova E. – study concept and design, text writing; Chadaeva M. – data collection, text writing.

For citation: Balashova E., Chadaeva M. Risk of Sarcopenic Obesity in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):220–227. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.015>

Submitted: 09.01.2026

Accepted: 23.04.2026

Contacts: mine22@yandex.ru

Abstract

Introduction. Childhood obesity is a global issue. Sarcopenic obesity (SO) is associated with a high risk of cardiometabolic complications and adverse outcomes, but remains largely understudied in the pediatric population.

Purpose. To investigate the prevalence of sarcopenic obesity in children and its association with functional capacity.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted among children diagnosed with obesity aged 10–17 years who underwent follow-up visits in pediatric outpatient clinics in Samara. The handgrip strength was measured using a hand dynamometer with calculation of strength index (SI). The risk of sarcopenia was assessed using the Russian version of the SARC-F questionnaire. The functional capacity was evaluated using the Timed Up and Go (TUG) test and the 1-minute sit-to-stand test (1-MSTST).

Results. A total of 48 patients were included (of them, 25 boys (52.1%)) with median age of 15 (13–16) years. The median BMI was 30.25 (28.15–34.5); severe obesity was identified in 16 children (33.3%). The handgrip strength was within the normal ranges in all children. The median SI was 33% (30–42%). Based on SI values, three groups were identified: low SI (group 1, n=11), below-average SI (group 2, n=22), and average SI (group 3, n=15). Low SI values were significantly more common in girls: in the groups 1 and 2, girls accounted for 7 (63.6%) and 14 (63.6%), respectively, whereas the group 3 included only 2 girls (13.3%) ($p_{1-3}=0.014$ and $p_{2-3}=0.003$). Low SI was more frequently observed in children with severe obesity ($p_{1-3}=0.004$ and $p_{2-3}=0.431$). The mean BMI in the group 1 was significantly higher than in the group 3 (35.09 ± 5.42 vs 30.15 ± 3.83 , $p=0.018$). SI was negatively correlated with waist circumference ($r = -0.321$, $p=0.026$). The median SARC-F score was 2 (1–2); only one child had a clinically significant score. The median TUG test result was 13.5 s (12–14), with no significant differences between groups. In 44 children (91.7%), 1-MSTST results were below 2.5th percentile, with no significant differences between groups.

Conclusion. Reduced muscle strength in children with obesity was identified in 23% of cases. Potential risk factors include female sex, high BMI, and increased waist circumference.

Keywords: children, obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, handgrip strength

■ ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире отмечается драматический рост распространенности детского ожирения: если в 1990 году среди детей 5–19 лет доля детей с избыточной массой тела и ожирением составляла 8%, то к 2022 году их доля достигла 20%, что соответствует 390 миллионам [1]. В Российской Федерации, несмотря на внедрение программ профилактики, распространенность избыточной массы тела у детей и подростков достигает 18%, а ожирения – 9% [2]. При этом рост распространенности ожирения ассоциирован с ростом сопутствующих заболеваний, затрагивающих практически все органы и системы [3]. Саркопеническое ожирение (СО) является относительно новой нозологической формой ожирения и представляет собой, в зависимости от используемых критериев, сочетание ожирения с уменьшением количества или ухудшением качества мышечной массы и/или мышечной силы [4]. СО ассоциируется с более высоким риском кардиометаболических осложнений и неблагоприятных исходов, но обычно считается патологией, характерной для пожилого и старческого возраста. В детском и подростковом возрасте данная патология остается практически неизученной: саркопения в детском возрасте преимущественно рассматривается в контексте тяжелой соматической патологии [5, 6]. Тем не менее, по данным метаанализа, в зависимости от используемых критериев, распространенность СО составляет от 5,66 до 69,7% у девочек и от 7,2 до 81,3% у мальчиков [3]. С учетом данных о влиянии СО на риск развития преддиабета, метаболического синдрома, неалкогольной жировой дистрофии печени [7, 8], а также крайне высокой вероятности сохранения детского и подросткового ожирения во взрослом возрасте [9] необходимы исследования распространенности и факторов риска СО у детей и подростков.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты СО у детей старше 10 лет и его ассоциации с функциональными возможностями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование детей, находившихся на диспансерном наблюдении эндокринолога в детских поликлинических отделениях ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 15» и ГБУЗ СО «Городская поликлиника ГП № 3 г. Самары» в период с 01.07.2025 по 30.08.2025 включительно.

Критерии включения – возраст от 10 до 17 полных лет, нахождение на диспансерном наблюдении с установленным диагнозом «ожирение», согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения – синдромальное ожирение, невыполнение инструкций при проведении тестов.

Сбор анамнеза осуществлялся по специально разработанной анкете, в которой отмечались особенности раннего развития и питания, семейный анамнез, наличие

сопутствующих заболеваний и осложнений ожирения, проводимая медикаментозная терапия, способы снижения веса и субъективная оценка их эффективности, уровень физической активности. Всем детям проводились стандартные антропометрические измерения (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии, плеча, бедра, икры) с дальнейшей оценкой методом z-score с использованием программы ВОЗ WHO AnthroPlus. Оценка ИМТ на момент осмотра производилась в соответствии с критериями Американской академии педиатрии: избыточная масса тела устанавливалась при ИМТ в пределах от ≥ 85 до < 95 перцентиля для соответствующего пола и возраста, ожирение – при ИМТ ≥ 95 перцентиля, тяжелое ожирение – при ИМТ $\geq 120\%$ 95 перцентиля [10]. Также всем детям проведено однократное измерение артериального давления (АД) с оценкой в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии [11]. Мышечную силу определяли кистевым динамометром ДМЭР-120-0,5 путем трехкратного измерения с фиксацией максимального результата. Силовой индекс (СИ) был рассчитан по формуле: $СИ = \text{мышечная сила} / m \times 100\%$. В связи с отсутствием стандартов СИ в детском возрасте низким СИ считался при значении $< 30\%$, ниже среднего – $< 40\%$ [12]. Оценка риска саркопении осуществлялась по русскоязычной версии опросника SARC-F. Функциональное состояние оценивалось тестами «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG) и «Сесть-встать за 1 минуту» (1-Minute Sit-to-Stand, 1-MSTST).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$; $Q3$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна – Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми, если p-значение было меньше уровня значимости 0,05. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование включены 48 пациентов (мальчиков 25 – 52,1%) в возрасте от 10 до 17 лет (медианный возраст 15 (13–16) лет). Рост всех детей был в пределах средних значений. Медианный ИМТ обследованных детей составил 30,25 (28,15–34,5), при этом тяжелое ожирение, согласно вышеуказанным критериям, выявлено у 16 (33,3%). Еще 4 (8,3%) ребенка на момент обследования снизили вес и перешли в категорию избыточной массы тела. Окружность талии >90 центиля установлена у 39 (81,3%) детей.

Сопутствующие заболевания наблюдались у 20 (41,7%) детей, при этом структура заболеваний не отличалась от таковой в общей детской популяции – наиболее часто встречались заболевания дыхательной системы (хронический тонзиллит и аденоидит – 12 (25,0%), бронхиальная астма – 3 (6,3%)). Заболевания глаза и его придаточного аппарата установлены у 8 (16,7%) детей, заболевания опорно-двигательной системы – у 5 (10,4%), патология ЖКТ – у 4 (8,3%). В 3 (6,3%) случаях у детей с ожирением установлены другие заболевания эндокринной системы: гипотиреоз, эндемический зоб и тиреоидит, из них 1 (2,1%) пациент получал заместительную терапию. Осложнение ожирения в виде преддиабета установлено 3 (6,3%) детям, артериальной гипертензии – 7 (14,6%).

Важным фактором развития детского ожирения, повышающим его риск не менее чем в 2 раза, является избыточный вес или ожирение у родителей [13]. При изучении семейного анамнеза и анамнеза жизни установлено, что для обследуемых детей характерна крайне высокая наследственная отягощенность. Так, наличие родственников первой линии родства с избыточным весом или ожирением выявлено у 41 (85,4%) ребенка. Также крайне высока отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (37 – 77,1%) и сахарному диабету (29 – 60,4%) у родственников первой и второй линии родства, что существенно повышает риски тяжелого ожирения и формирования метаболического синдрома [14].

В последние годы большое внимание уделяется задержке внутриутробного развития как возможному фактору риска ожирения в дальнейшем [15]. Среди обследованных детей с ожирением в нашем исследовании доля рожденных недоношенными или маловесными была выше, чем по РФ в целом [16]. Так, рожден недоношенным был 1 (2,1%) ребенок, маловесными (вес при рождении <2400 г для девочек и 2500 г для мальчиков или ИМТ <–2SD) – 7 (14,6%). При этом частота макросомии (>4000 г) составила 6 (12,5%), что не отличается от общей популяции [16]. Также для детей с ожирением характерна широкая распространенность искусственного вскармливания, которое является известным фактором риска детского ожирения: с рождения или в первые 3 месяца на искусственном вскармливании находились 20 (41,7%) детей.

Анализ анамнеза заболевания показал, что в большинстве случаев (30 – 62,5%) дебют заболевания приходился на возраст предпубертата. В младшем школьном возрасте ожирение возникло у 12 (25,0%) детей. При этом для большинства (35 – 72,9%) детей характерна постепенная прибавка веса, скачкообразный рост отмечался только у трети детей.

Почти все дети (46 – 95,8%) предпринимали попытки снизить вес различными методами. Наиболее часто дети прибегали к физическим нагрузкам как к способу контроля веса – 36 (75,0%), из них 6 (12,5%) – без изменений в питании. Вторым по популярности методом снижения веса были различные варианты ограничительных диет,

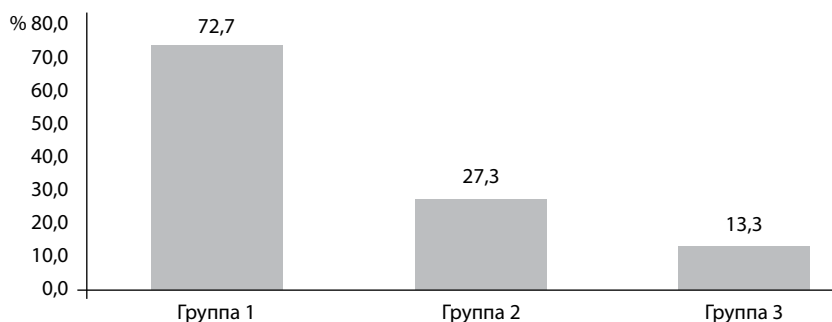
к ним прибегали 25 (52,1%) детей. Ограничение порций и подсчет калорийности отмечены в 13 (27,1%) случаях, голодание или экстремальное ограничение калорийности – в 9 (18,8%), «правильное питание» – в 4 (8,3%). К медикаментозной терапии ожирения были вынуждены прибегнуть 5 (10,4%) детей, из них получают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – 2 (4,2%). Субъективное восприятие детьми результатов попыток снижения веса показало, что треть детей (17 – 35,4%) отмечала положительный эффект. На неполный или недостаточный эффект указали 5 (10,4%) детей, на временный эффект с последующим набором веса – 9 (18,8%). Эффект от попыток снижения веса полностью отсутствовал по мнению 16 (33,3%) детей.

Общая продолжительность физической активности у детей составила 15 (8,5–21,15) часов в неделю, из них высокой интенсивности 0 часов (всего любой продолжительности – 11 (22,9%), медианная продолжительность – 1 (0,65–2,5) час в неделю), умеренной интенсивности 0 (0–2) часов (всего любой продолжительности – 16 (33,3%), медианная продолжительность – 2 (2–5,5) часа в неделю), низкой интенсивности 14,5 (7,5–20) часа в неделю.

Медианное значение мышечной силы составило 29,75 (25–40,25) дН и у всех детей находилось в пределах нормы для соответствующего возраста и пола, что отвечает данным исследований, показывающим прямую зависимость данного показателя от веса [17]. При этом медианное значение СИ составило всего 33% (30–42%). Низкий СИ обнаружен у 11 (22,9%) детей, ниже среднего – у 22 (45,8%).

По значению СИ дети разделены на 3 группы: с низким СИ (группа 1, $n=11$), СИ ниже среднего (группа 2, $n=22$) и средним значением СИ (группа 3, $n=15$). При сравнении групп обнаружено, что низкие показатели СИ достоверно чаще встречались у девочек: в группе с низким и ниже среднего СИ девочек было 7 (63,6%) и 14 (63,6%) соответственно, тогда как в группе со средним СИ – 2 (13,3%) ($p_{1-3}=0,014$ и $p_{2-3}=0,003$). Низкий СИ чаще выявлен у детей с тяжелым ожирением (см. рисунок) ($p_{1-3}=0,004$ и $p_{2-3}=0,431$), и средний ИМТ у детей в 1-й группе был достоверно выше, чем в 3-й группе: $35,09 \pm 5,42$ против $30,15 \pm 3,83$, $p=0,018$. Также СИ отрицательно коррелировал с окружностью талии: $r=-0,321$, $p=0,026$.

При этом группы не отличались по большинству клинико-анамнестических особенностей (см. таблицу). Несмотря на тенденцию к большему уровню физической активности, в том числе как способу контроля веса, достоверных различий между группами не получено.



Частота тяжелого ожирения у детей с различным значением СИ
Frequency of severe obesity in children with different handgrip strength index

Клинико-anamnestические характеристики детей с разным СИ
History and clinical presentation of children with different handgrip strength index

Клинико-anamnestические особенности	Группа 1, n=11	Группа 2, n=22	Группа 3, n=15	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Отягощенный семейный анамнез					
Ожирение	9 (81,8%)	19 (86,4%)	13 (86,7%)	1,0	1,0
Заболевания сердечно-сосудистой системы	9 (81,8%)	14 (63,6%)	14 (93,3%)	0,556	0,056
Сахарный диабет	7 (63,6%)	12 (54,5%)	10 (66,7%)	1,0	0,514
Использование медикаментозного лечения					
Пероральные гипогликемические средства	1 (9,1%)	2 (9,1%)	1 (6,7%)	1,0	1,0
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	1 (9,1%)	0	1 (6,7%)	1,0	1,0
Артериальная гипертензия					
В анамнезе	2 (18,2%)	1 (4,5%)	2 (13,3%)	1,0	0,554
2-й степени по результатам осмотра	6 (54,5%)	11 (50,0%)	8 (53,3%)	1,0	1,0
Способы снижения веса					
Контроль размера порций	4 (36,3%)	5 (22,7%)	4 (26,7%)	0,683	1,0
Ограничительные диеты	6 (54,5%)	13 (59,1%)	6 (40,0%)	0,692	0,325
Дополнительная физическая активность	7 (63,6%)	17 (77,3%)	12 (80,0%)	0,407	1,0
Субъективная оценка попыток снижения веса					
Отсутствие эффекта	6 (54,5%)	7 (31,8%)	3 (20,0%)	0,103	0,480
Временный эффект	2 (18,2%)	3 (13,6%)	4 (26,7%)	1,0	0,408
Неполный эффект	1 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (13,3%)	1,0	1,0
Наличие эффекта	2 (18,2%)	9 (40,9%)	6 (40,0%)	0,395	1,0
Уровень физической активности, час/неделю					
Высокой интенсивности	0 (0–0,1)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,833	1,0
Средней интенсивности	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–2)	0,310	0,200
Низкой интенсивности	9 (6–13,75)	15 (10–20)	15 (8–30)	0,168	0,840

Медианная сумма баллов по опроснику SARC-F составила 2 (1–2), при этом только 1 (2,1%) ребенок получил значимую сумму баллов, что говорит, вероятно, о низкой чувствительности опросника и соответствует результатам исследований на других популяциях пациентов [18].

Медианный результат теста TUG составил 13,5" (12–14), у 10 (20,8%) человек время прохождения теста было ≥ 14 ", достоверных различий по группам обнаружено не было. Затруднения при выполнении теста (неуверенная походка, потеря равновесия, короткие шаги, отсутствие движений руками, придерживается за стены или предметы, шарканье, поворот головы, туловища и таза единым блоком) испытывали 9 (81,8%) детей 1-й группы, 12 (54,5%) 2-й группы и 8 (53,3%) 3-й группы ($p > 0,05$).

Тест 1-MSTST из-за боли в колене не смог выполнить 1 (2,1%) пациент (1-я группа). У 44 (91,7%) детей результаты были $< 2,5$ перцентилей для соответствующего пола и возраста, медианный результат – 25 (22,5–30) повторений, достоверных различий между группами не выявлено. Для использованных функциональных тестов установлена отрицательная корреляция ($r = -0,322$, $p = 0,027$). Кроме того, тест TUG коррелировал с продолжительностью физической активности низкой

интенсивности ($r = -0,317$, $p = 0,028$). Полученные результаты в целом соответствуют крайне ограниченным данным других исследований. Например, по результатам обследования 95 детей с ожирением оказалось, что тест 6-минутной ходьбы негативно коррелирует с процентом жировой массы, определенной методом биоимпедансометрии, и ИМТ, тогда как тест TUG положительно коррелирует с процентом жировой массы, ИМТ и индексом талия – бедра [19].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение мышечной силы при ожирении выявляется у 23% детей. Потенциальными факторами риска являются женский пол, высокий ИМТ и большая окружность талии. При этом скрининговые опросники для взрослых являются мало подходящим инструментом для выявления детей с возможной саркопенией. Для абсолютного числа детей с ожирением характерно снижение функциональных показателей, которое отрицательно коррелирует с продолжительностью бытовой активности низкой интенсивности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *Noncommunicable diseases: childhood overweight and obesity*. 2025.
2. Martinchik A.N., Laikam K.E., Kozyreva N.A., et al. Prevalence of overweight and obesity in children. *Problems of Nutrition*. 2022;91(3):64–72. (In Russ.) doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-3-64-72
3. Zembura M., Matusik P. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:914740. Published 2022 Jun 1. doi: 10.3389/fendo.2022.914740
4. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046
5. Kiosis G., Ioannou D., Skourtsidis K., et al. Newer Insights on the Occurrence of Sarcopenia in Pediatric Patients with Cancer: A Systematic Review of the Past 5 Years of Literature. *Cancers (Basel)*. 2025;17(19):3188. Published 2025 Sep 30. doi: 10.3390/cancers17193188
6. Ferrara I.R., Sadowsky C.L. Muscle Mass as a Biomarker for Health Status and Function in Pediatric Individuals with Neuromuscular Disabilities: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2024;11(7):815. Published 2024 Jul 3. doi: 10.3390/children11070815
7. Cheng G., Zhou Y., Wang Y., et al. The relationship between sarcopenic obesity and prediabetes in adolescents: Analysis of the national health and nutrition examination survey from 2011 to 2016. *J Clin Transl Endocrinol*. 2025;41:100414. Published 2025 Aug 19. doi: 10.1016/j.jcte.2025.100414
8. Park H., Choi J.E., Jun S., et al. Metabolic complications of obesity in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*. 2024;67(7):347–355. doi: 10.3345/cep.2023.00892
9. Wójcik M., Zachurzkow A. Obesity in children: inheritance and treatment – state of art 2024. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;30(3):112–115. (In Polish) doi: 10.5114/pedm.2024.144042
10. Hampf S.E., Hassink S.G., Skinner A.C., et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. doi: 10.1542/peds.2022-060640
11. Mancía G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
12. Kamilova R., Mavlyanova Z., Isakova L., et al. Comparative assessment of strength indexes indicators of the leading hand and back among children of Uzbekistan engaged in different sports groups. *Sports medicine: research and practice*. 2017;7(2):61–69. (In Russ.) doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2017.2.61
13. Lee J.S., Jin M.H., Lee H.J. Global relationship between parent and child obesity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(1):35–46. doi: 10.3345/cep.2020.01620
14. Brand C., Fernandes Dias A., Fochesatto C.F., et al. Parental history of cardiovascular risk factors and childhood cardiometabolic risk: The preventive effects of cardiorespiratory fitness and waist circumference within offspring. *Balt J Health Phys Act*. 2024;16(2):Article8. doi: 10.29359/BJHPA.16.2.08
15. D'Agostin M., Di Sipio Morgia C., Vento G., et al. Long-term implications of fetal growth restriction. *World J Clin Cases*. 2023;11(13):2855–2863. doi: 10.12998/wjcc.v11.i13.2855
16. *The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation* (2023). Statistical collection. Moscow: RIO TsNIIOIZ. (In Russ.)
17. Xu T., Li X., Wang D., et al. Hand grip strength should be normalized by weight not height for eliminating the influence of individual differences: Findings from a cross-sectional study of 1,511 healthy undergraduates. *Front Nutr*. 2023;9:1063939. Published 2023 Jan 18. doi: 10.3389/fnut.2022.1063939
18. Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V., Efremova A.O., et al. Diagnostic value of the SARC-F questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):678–682. (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-678-682
19. Zembura M., Czepczor-Bernat K., Dolibog P., et al. Skeletal muscle mass, muscle strength, and physical performance in children and adolescents with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1252853. doi: 10.3389/fendo.2023.1252853



Жиронкина А.Б.^{1,2} ✉, Донюш Е.К.^{1,2}, Бельмер С.В.¹

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

² Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Сравнительный анализ концентрации сывороточного тромбopoэтина для дифференциальной диагностики иммунной тромбоцитопении и апластической анемии у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ данных и написание текста – Жиронкина А.Б., Донюш Е.К.; научное редактирование – Донюш Е.К., Бельмер С.В.

Для цитирования: Жиронкина А.Б., Донюш Е.К., Бельмер С.В. Сравнительный анализ концентрации сывороточного тромбopoэтина для дифференциальной диагностики иммунной тромбоцитопении и апластической анемии у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):228–238. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.016>

Подана: 06.02.2026

Принята: 29.05.2026

Контакты: zhironkina_anna00@mail.ru

Резюме

Цель. Провести сравнительный анализ уровня сывороточного тромбopoэтина (ТПО) у детей с тромбоцитопенией и оценить возможность использования данного биомаркера в клинической практике для дифференциальной диагностики иммунной тромбоцитопении (ИТП) и апластической анемии (АА).

Материалы и методы. За период с 1 сентября 2024 по 30 ноября 2025 года нами был определен уровень сывороточного ТПО у 57 пациентов с тромбоцитопенией в возрасте от 1 до 17 лет (медиана 11 лет), госпитализированных в РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1 (28 мальчиков, 29 девочек). Из них у 13 детей (10 мальчиков, 3 девочки) в дальнейшем была верифицирована АА, у 44 пациентов (18 мальчиков, 26 девочек) – ИТП. В контрольную группу вошли 62 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет (медиана 12 лет), которые не имели гематологических заболеваний. Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1,2 (28 мальчиков, 34 девочки). Уровень ТПО измерялся при помощи метода количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) типа сэндвич. Средняя минимальная измеряемая концентрация ТПО у данного набора составляла 7,45 пг/мл, максимальная – 5000 пг/мл. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Microsoft Office 2016, Microsoft Excel 2016.

Результаты. Пациенты в группе тромбоцитопений и контрольной группе не отличались по полу и возрасту ($p=0,280$), но значительно отличались по количеству тромбоцитов ($p<0,000$) и уровню сывороточного ТПО ($p<0,000$). После проведения полного клинико-диагностического обследования группа пациентов с тромбоцитопенией

была разделена на 2 подгруппы: пациенты с ИТП и пациенты с АА. При сравнении пациентов контрольной группы и подгруппы детей с ИТП не было выявлено достоверных отличий по возрасту ($p=0,394$) и среднему уровню сывороточного ТПО ($p=0,147$). При сравнении подгрупп пациентов с ИТП и АА не было выявлено статистически значимых отличий по возрасту ($p=0,227$) и количеству тромбоцитов ($p=0,072$). При этом в группе пациентов с АА средний уровень сывороточного ТПО был в 26,3 раза выше, чем в группе пациентов с ИТП, и в 23,8 раза выше, чем у пациентов контрольной группы.

Заключение. Определение уровня сывороточного ТПО может иметь диагностическую ценность для дифференциальной диагностики ИТП и АА, проясняя основную природу тромбоцитопении и улучшая клиническую интерпретацию, послужить базой для создания неинвазивного диагностического алгоритма, направленного на оптимизацию лечения пациентов. Количественно оценивая уровни ТПО, клиницисты могут лучше прогнозировать терапевтический ответ на терапию агонистами ТПО-рецепторов и оптимизировать индивидуальные стратегии лечения.

Ключевые слова: тромбопоэтин, дети, иммунная тромбоцитопения, апластическая анемия

Zhironkina A.^{1,2} ✉, Donyush E.^{1,2}, Belmer S.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Comparative Analysis of Serum Thrombopoietin Levels for Differential Diagnosis of Immune Thrombocytopenia and Aplastic Anemia in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, data analysis and text writing – Zhironkina A., Donyush E.; scientific editing – Donyush E., Belmer S.

For citation: Zhironkina A., Donyush E., Belmer S. Comparative Analysis of Serum Thrombopoietin Levels for Differential Diagnosis of Immune Thrombocytopenia and Aplastic Anemia in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):228–238. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.016>

Submitted: 06.02.2026

Accepted: 29.05.2026

Contacts: zhironkina_anna00@mail.ru

Abstract

Purpose. To conduct a comparative analysis of serum thrombopoietin (TPO) levels and to evaluate the possibility of using this biomarker in clinical practice for differential diagnosis of immune thrombocytopenia (ITP) and aplastic anemia (AA) in children with thrombocytopenia.

Materials and methods. During the period from September 1, 2024 to November 30, 2025, we determined serum TPO levels in 57 patients with thrombocytopenia aged 1 to 17 years (median 11 years) who were hospitalized in the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

The ratio of boys to girls was 1:1 (28 boys, 29 girls). Of these, AA was subsequently verified in 13 children (10 boys, 3 girls), and ITP in 44 patients (18 boys, 26 girls). The control group included 62 children aged 1 to 17 years (median 12 years) with no hematological diseases. The ratio of boys to girls was 1:1.2 (28 boys, 34 girls). The level of TPO was measured using a sandwich-type quantitative solid-phase enzyme immunoassay (ELISA). The average minimum measured TPO level in this set was 7.45 pg/ml, the maximum was 5000 pg/ml. Statistical processing of the results was carried out using Microsoft Office 2016 and Microsoft Excel 2016 programs.

Results. The patients in the thrombocytopenia group and the control group did not differ in gender and age ($p=0.280$), but differed significantly in the platelet count ($p<0.000$) and serum TPO level ($p<0.000$). After a complete clinical and diagnostic examination, the group of patients with thrombocytopenia was divided into 2 subgroups: patients with ITP and patients with AA. When comparing patients in the control group and the subgroup of children with ITP, no significant differences were found in age ($p=0.394$) and mean serum TPO level ($p=0.147$). When comparing the subgroups of patients with ITP and AA, no statistically significant differences were found in age ($p=0.227$) and platelet count ($p=0.072$). Moreover, in the group of patients with AA, the average level of serum TPO was 26.3 times higher than in the group of patients with ITP, and 23.8 times higher than in patients in the control group.

Conclusion. Determining serum TPO levels may have diagnostic value for differential diagnosis of ITP and AA, clarifying the underlying nature of thrombocytopenia and improving clinical interpretation, and may serve as a basis for creating a non-invasive diagnostic algorithm aimed at optimizing patients' management. By quantifying TPO levels, clinicians could better predict the therapeutic response to TPO receptor agonist therapy and optimize individual treatment strategies.

Keywords: thrombopoietin, children, immune thrombocytopenia, aplastic anemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, такие как ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг, в настоящее время активно используются для лечения заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией. Многочисленные исследования, проведенные на пациентах старше 18 лет, показали, что уровень тромбопоэтина (ТПО) в сыворотке крови при иммунной тромбоцитопении (ИТП), апластической анемии (АА) и миелодиспластическом синдроме (МДС) различен и может повысить точность диагностики и оптимизировать лечение пациентов.

ТПО – это гликопротеин, вырабатываемый печенью, почками, стромой костного мозга и некоторыми другими тканями. ТПО относится к цитокинам I класса, являясь основным фактором дифференцировки мегакариоцитов (МКЦ) и выработки тромбоцитов [1, 2]. Сигнал ТПО опосредуется через специфические рецепторы Mpl [3], которые экспрессируются преимущественно на МКЦ, тромбоцитах, гемангиобластах и гемопоэтических стволовых клетках (ГСК). Нарушения в регуляции ТПО и рецептора Mpl могут приводить к развитию как тромбоцитопении и недостаточности костномозгового кроветворения [4–6], так и к миелопролиферативным заболеваниям (МПЗ) [7–9]. Помимо прямого влияния на мегакариоцитарный ряд, ТПО выполняет

важную функцию в поддержании пула и гомеостаза ГСК [10], что подтверждается клиническими наблюдениями: у пациентов с наследственными мутациями в генах ТПО или с-Mpl развивается не только амегакариоцитарная тромбоцитопения, характеризующаяся резким уменьшением количества МКЦ, но и АА [11, 12].

Основная регуляция ТПО осуществляется за счет рецептор-опосредованного поглощения и разрушения. Тромбоциты, несущие высокоаффинные рецепторы ТПО, поглощают цитокин и разрушают его. Увеличенная масса тромбоцитов снижает уровень ТПО в крови [13], тем самым создавая петлю ауторегуляции. При тромбоцитопенических состояниях количество тромбоцитов, способных адсорбировать ТПО, уменьшается, что приводит к повышению уровня ТПО и усилению тромбоцитопоза. Также было выяснено, что регуляция эндогенно вырабатываемого ТПО основана на механизме обратной связи с участием рецептора Эшвелла – Моррелла (AMR), экспрессируемого на гепатоцитах. Эти рецепторы способны распознавать старые тромбоциты, потерявшие остатки сиаловой кислоты, и после поглощения десилированных тромбоцитов запускать продукцию ТПО в печени через JAK2-STAT3-сигнальный путь [14].

Считается, что уровни ТПО в крови и костном мозге в большинстве случаев обратно пропорциональны количеству тромбоцитов. Например, у пациентов с АА, врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопенией или тромбоцитопенией, вызванной миелосупрессивной терапией, наблюдается высокий уровень ТПО [15, 16]. Однако из этого правила есть исключения: 1) при воспалениях или инфекциях, сопровождающихся реактивным тромбоцитозом, уровень ТПО выше ожидаемого [17–20]; 2) при ИТП уровень ТПО неожиданно низкий для степени тромбоцитопении [21, 22].

Низкие уровни ТПО у пациентов с ИТП [23] связаны с тем, что, во-первых, при ИТП МКЦ костного мозга обычно увеличены в количестве и размерах, экспрессируют большее количество с-Mpl и, следовательно, адсорбируют большее количество ТПО. Во-вторых, при ИТП в кровотоке присутствует почти нормальное количество тромбоцитов, которые успевают связать значительную часть ТПО, но быстро разрушаются под действием антитромбоцитарных антител. Таким образом, свободная концентрация ТПО оказывается недостаточной для адекватной стимуляции МКЦ в костном мозге, поэтому у пациентов с ИТП уровень ТПО ниже, чем у пациентов с АА при сходной степени тромбоцитопении [24].

Многочисленные исследования, проведенные на группах пациентов старше 18 лет, демонстрируют диагностическую ценность измерения уровня ТПО в плазме для дифференциальной диагностики ИТП и гипопластических состояний костного мозга. При ИТП концентрация ТПО, как правило, остается в пределах нормы или незначительно снижена/повышена, в то время как при АА всегда наблюдается ее значительный рост [25–43]. По данным G. Zhu с соавт. [44], одним из факторов, влияющих на уровень ТПО в сыворотке, является возраст с коэффициентом регрессии $-6,8612$ ($p < 0,0001$) и в меньшей степени пол (коэффициент регрессии $-148,8410$, $p = 0,002$).

Сравнительный анализ уровня ТПО у детей с тромбоцитопенией при ИТП и АА ранее не проводился.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ уровня сывороточного ТПО у детей с тромбоцитопенией и оценить возможность использования данного биомаркера в клинической практике для дифференциальной диагностики ИТП и АА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 1 сентября 2024 по 30 ноября 2025 года нами был определен уровень сывороточного ТПО у 57 пациентов с тромбоцитопенией в возрасте от 1 до 17 лет (медиана 11 лет), госпитализированных в РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (директор д.м.н., проф. Петряйкина Е.Е.). Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1 (28 мальчиков, 29 девочек). Из них у 13 детей (10 мальчиков, 3 девочки) в дальнейшем была верифицирована АА, у 44 пациентов (18 мальчиков, 26 девочек) – ИТП.

Диагноз первичной ИТП был установлен на основании:

- изолированной тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$ как минимум в 2 анализах крови;
- отсутствия морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствия патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальных показателей гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- увеличенного или нормального количества МКЦ в миелограмме;
- нормальных размеров селезенки;
- отсутствия других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличия тромбоцит-ассоциированных антител в высоком титре (нормальный титр не исключает ИТП).

Диагноз АА устанавливался на основании:

- трехростковой цитопении (уровень гемоглобина менее 110 г/л, гранулоцитопения менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$);
- снижения клеточности костного мозга и отсутствия МКЦ по данным пунктата костного мозга;
- аплазии костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга).

В обязательные методы исследования при АА входили также: ДЭБ-тест для исключения врожденной анемии Фанкони, определение ПНГ-клона, исследование длины теломер в мононуклеарах периферической крови, стандартное цитогенетическое исследование клеток костного мозга и определение моносомии/делеции 7 методом FISH, молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с помощью таргетной панели зондов «Костномозговая недостаточность» (Roche, Швейцария), хромосомного микроматричного анализа (ХМА), а также методом мультиплексной амплификации лигазозависимых проб (MLPA) для поиска крупных делеций или дупликаций участков ДНК (наборы зондов MRC Holland, Нидерланды).

В контрольную группу вошли 62 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет (медиана 12 лет), которые не имели гематологических заболеваний, что подтверждалось нормальными результатами анализов крови, включая количество тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов и уровень гемоглобина. Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1,2 (28 мальчиков, 34 девочки). Никто из участников исследования не принимал препараты, влияющие на гематологические показатели, и не имел признаков воспаления или инфекции.

Уровень ТПО измерялся при помощи метода количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) типа сэндвич с использованием реактивов

производства R&D Systems (Quantikine ELISA Kit, Миннеаполис, Миннесота, США), предназначенных исключительно для исследовательских целей. Данный метод распознает рекомбинантную и нативную формы человеческого ТПО. Учет результатов исследования проводился на микропланшетном фотометре Реал Р («Вектор-Бест-Балтика», Россия). Средняя минимальная измеряемая концентрация ТПО у данного набора составляла 7,45 пг/мл, максимальная – 5000 пг/мл. Референсный диапазон концентраций ТПО, установленный в исследованиях у взрослых пациентов с использованием данного набора, составлял 40–120 пг/мл [45–49].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Microsoft Office 2016, Microsoft Excel 2016. Различия между группами оценивались с помощью t-test и методом оценки разнородности выборок с критерием χ^2 с уровнем достоверности 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов в контрольной группе составлял $10,53 \pm 4,98$ года, медиана 12 лет. Соотношение мальчиков и девочек было 1:1,2. Среднее количество тромбоцитов составляло $320,29 \pm 92,38 \times 10^9/\text{л}$, медиана $297,5 \times 10^9/\text{л}$. Средний уровень сывороточного ТПО был $47,88 \pm 21,68$ пг/мл, медиана 47,26 пг/мл.

Средний возраст пациентов в группе тромбоцитопений составлял $11,05 \pm 4,67$ года, медиана 11 лет. Соотношение мальчиков и девочек было 1:1. Среднее количество тромбоцитов составляло $40,16 \pm 26,88 \times 10^9/\text{л}$. Средний уровень сывороточного ТПО был равен $293,3 \pm 503,1$ пг/мл, медиана 46,58 пг/мл.

Таким образом, пациенты в данных группах не отличались по полу и возрасту ($p=0,280$), но значимо отличались по количеству тромбоцитов ($p<0,000$) и уровню сывороточного ТПО ($p<0,000$).

После проведения полного клинико-диагностического обследования группа пациентов с тромбоцитопенией была разделена на 2 подгруппы: пациенты с ИТП и пациенты с АА.

В группу ИТП были включены 44 ребенка (18 мальчиков, 26 девочек), средний возраст $10,80 \pm 4,80$ года, медиана 11 лет. Среднее количество тромбоцитов составляло $43,02 \pm 28,7 \times 10^9/\text{л}$, медиана $43,50 \times 10^9/\text{л}$. Средний уровень сывороточного ТПО был

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Characteristics of the patients

Группы	Пол, м/д	Средний возраст, годы, $\pm$ SD	Среднее количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$, $\pm$ SD	Средний уровень тромбопэтина, пг/мл, $\pm$ SD
Контроль	28/34	$10,53 \pm 4,98$	$320,29 \pm 92,38$	$47,88 \pm 21,68$
Все пациенты с тромбоцитопенией	28/29	$11,05 \pm 4,67$	$40,16 \pm 26,88$	$293,3 \pm 503,1$
Пациенты с ИТП	18/26	$10,80 \pm 4,80$	$43,02 \pm 28,7$	$43,27 \pm 22,28$
Пациенты с АА	10/3	$11,92 \pm 4,08$	$30,46 \pm 16,07$	$1139,55 \pm 424,71$

Примечания: SD – среднее стандартное отклонение; ИТП – иммунная тромбоцитопения; АА – апластическая анемия; м/д – мальчики/девочки.

равен $43,27 \pm 22,28$ пг/мл, медиана 37,02 пг/мл. Тромбоцит-ассоциированные анти-тела определялись у всех пациентов данной группы и были повышены в среднем в 5,8 раза.

В группу АА вошли 13 детей (10 мальчиков, 3 девочки), средний возраст $11,92 \pm 4,08$ года, медиана 14 лет. Среднее количество тромбоцитов составляло $30,46 \pm 16,07 \times 10^9/\text{л}$, медиана $28,00 \times 10^9/\text{л}$. Средний уровень сывороточного ТПО был равен $1139,55 \pm 424,71$ пг/мл, медиана 1047,85 пг/мл. Тромбоцит-ассоциированные антитела были определены у 11 пациентов данной группы и были повышены в среднем в 3,15 раза. У 3 пациентов с АА по результатам молекулярно-генетического исследования была выявлена врожденная апластическая анемия: врожденная анемия Фанкони, амегакариоцитарная анемия 1-го типа с гомозиготной мутацией в гене MPL, аутомомно-доминантное тромбоцитарное нарушение, связанное с мутацией в гене интегрина-В3. У 2 пациентов развитие тяжелой АА было связано с парвовирусной инфекцией В19, у 1 – с перенесенным аутоиммунным гепатитом. У 1 пациента с АА был выявлен минорный ПНГ-клон.

При сравнении подгрупп пациентов с ИТП и АА не было выявлено статистически значимых отличий по возрасту ($p=0,227$) и по количеству тромбоцитов ($p=0,072$). Средний уровень сывороточного ТПО у пациентов с АА был достоверно выше, чем у пациентов с ИТП ($p=0,000$), при этом средний уровень тромбоцит-ассоциированных антител у пациентов с ИТП был выше в 1,84 раза, чем у детей с АА ($p<0,05$).

Следует отметить, что в группе пациентов с ИТП преобладали девочки (соотношение м/д=1:1,44), а в группе с АА – мальчики (соотношение м/д=3,3:1), но сделать какие-либо выводы о зависимости уровня сывороточного ТПО от пола для пациентов младше 18 лет не представляется возможным в связи с малой выборкой детей.

При сравнении пациентов контрольной группы и подгруппы детей с ИТП не было выявлено достоверных отличий по возрасту ($p=0,394$) и среднему уровню сывороточного ТПО ($p=0,147$). Пациенты из подгруппы детей с ИТП значительно отличались от группы контроля по среднему количеству тромбоцитов ($p=0,000$).

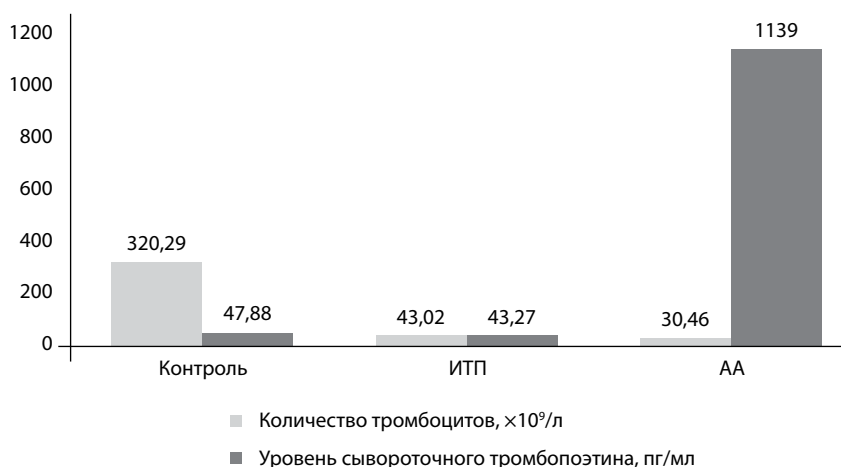
Результаты исследования представлены в табл. 2 и на рисунке.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика ИТП и АА крайне важна из-за различных подходов к лечению данных заболеваний. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, такие как ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг, в настоящее время включены в протоколы лечения взрослых и детей с ИТП. Добавление элтромбопага

Таблица 2
Сравнительный анализ количества тромбоцитов и уровня сывороточного ТПО у детей с ИТП, АА и группы контроля
Table 2
Comparative analysis of platelet count and serum TPO levels in children with ITP, AA and in the control group

Группы сравнения	Возраст	Количество тромбоцитов	Уровень ТПО
Контрольная группа и пациенты с тромбоцитопенией	$p=0,280$	$p=0,000$	$p=0,000$
Контрольная группа и пациенты с ИТП	$p=0,394$	$p=0,000$	$p=0,147$
Подгруппы пациентов с ИТП и АА	$p=0,227$	$p=0,072$	$p=0,000$



Количество тромбоцитов и уровень сывороточного ТПО у детей с ИТП, АА и группы контроля
Platelet count and serum thrombopoietin (TPO) levels in pediatric patients with immune thrombocytopenia (ITP), aplastic anemia (AA), and in the control group

к иммуносупрессивной терапии у детей с АА позволяет достигнуть гематологического ответа в 64,3% случаев через 6 месяцев от начала лечения [50, 51].

По данным ранее проведенных исследований, уровень ТПО в сыворотке крови отличается у пациентов с ИТП и АА при сходной степени тромбоцитопении. У пациентов с АА наблюдается высокий уровень сывороточного ТПО в связи с отсутствием производства МКЦ в костном мозге (принцип обратной связи). При этом очень высокий уровень сывороточного ТПО может являться предиктором плохой реакции на иммуносупрессивную терапию у детей с тяжелой приобретенной АА [52]. У пациентов с ИТП уровень ТПО может быть в пределах нормы, незначительно повышен (компенсаторный ответ на повышенное разрушение тромбоцитов) или снижен, в любом случае оказываясь недостаточным для адекватной стимуляции МКЦ в костном мозге [24].

В нашем исследовании уровень сывороточного ТПО был определен у 57 пациентов с тромбоцитопенией (средний возраст $11,05 \pm 4,67$ года) и у 62 детей контрольной группы (средний возраст $10,53 \pm 4,98$ года). Соотношение мальчиков и девочек в обеих группах было 1:1 и 1:1,2 соответственно. Таким образом, пациенты в данных группах были сопоставимы по возрасту и полу ($p=0,280$), но значительно отличались по количеству тромбоцитов ($p<0,000$) и уровню сывороточного ТПО ($p<0,000$).

Средний уровень сывороточного ТПО у пациентов контрольной группы в нашем исследовании составлял $47,88 \pm 21,68$ пг/мл. В настоящее время единого референсного интервала для уровня сывороточного ТПО не определено. В исследовании G. Zhu с соавт. средний уровень сывороточного ТПО у 140 здоровых взрослых пациентов (средний возраст $45,3 \pm 19,29$ года) составлял $71,64 \pm 30,32$ пг/мл [44].

В зависимости от результатов проведенного клинико-диагностического обследования группа пациентов с тромбоцитопенией была разделена на 2 подгруппы: пациенты с ИТП и пациенты с АА.

При сравнении подгрупп пациентов с ИТП и АА в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых отличий по возрасту ($p=0,227$) и по количеству тромбоцитов ($p=0,072$). Среднее количество тромбоцитов в группе пациентов с ИТП составляло $43,02 \pm 28,7 \times 10^9/\text{л}$, в группе пациентов с АА соответственно $30,46 \pm 16,07 \times 10^9/\text{л}$. При этом в группе пациентов с АА средний уровень сывороточного ТПО был в 26,3 раза выше, чем в группе пациентов с ИТП, и в 23,8 раза выше, чем у пациентов контрольной группы. Это подтверждает данные предыдущих исследований о более высоких уровнях сывороточного ТПО у пациентов с АА по сравнению с пациентами с ИТП.

При сравнении пациентов контрольной группы и подгруппы детей с ИТП в нашем исследовании не было выявлено достоверных отличий по среднему уровню сывороточного ТПО ($p=0,147$) при значимом отличии по среднему количеству тромбоцитов ($p=0,000$).

По данным литературы, при ИТП в кровотоке присутствует почти нормальное количество тромбоцитов, которые успевают связать значительную часть ТПО, но быстро разрушаются под действием антитромбоцитарных антител [24]. Средний уровень тромбоцит-ассоциированных антител у пациентов с ИТП в нашем исследовании был выше в 5,8 раза по сравнению с контролем и в 1,84 раза выше, чем у детей с АА ($p<0,05$).

Никто из участников исследования не принимал препараты, влияющие на гематологические показатели, и не имел признаков воспаления или инфекции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня сывороточного ТПО может иметь диагностическую ценность для дифференциальной диагностики ИТП и АА, проясняя основную природу тромбоцитопении и улучшая клиническую интерпретацию, послужить базой для создания неинвазивного диагностического алгоритма, направленного на оптимизацию лечения пациентов. Количественно оценивая уровни ТПО, клиницисты могут лучше прогнозировать терапевтический ответ на терапию агонистами ТПО-рецепторов и оптимизировать индивидуальные стратегии лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lok S., Kaushansky K., Holly R.D., et al. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature*. 1994;369:565–568.
2. De Sauvage F.J., Hass P.E., Spencer S.D., et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature*. 1994;369:533–538. doi: 10.1038/369533a0
3. de Graaf C.A., Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. *Cell Cycle*. 2011 May 15;10(10):1582–9. doi: 10.4161/cc.10.10.15619
4. Cornish N., Aungmyehta M.R., FitzGibbon L., et al. Monoallelic loss-of-function THPO variants cause heritable thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020;4:920–924. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001293
5. Noris P., Marconi C., De Rocco D., et al. A new form of inherited thrombocytopenia due to monoallelic loss of function mutation in the thrombopoietin gene. *Br J Haematol*. 2018;181:698–701. doi: 10.1111/bjh.14694
6. Pecci A., Ragab I., Bozzi V., et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim. *EMBO Mol Med*. 2018;10:63–75. doi: 10.15252/emmm.201708168
7. Pikman Y., Lee B.H., Mercher T., et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006;3:e270. doi: 10.1371/journal.pmed.0030270
8. Ding J., Komatsu H., Wakita A., et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood*. 2004;103:4198–4200. doi: 10.1182/blood-2003-10-3471
9. Beer P.A., Campbell P.J., Scott L.M., et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112:141–149. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664

10. Ito T, Ishida Y, Kashiwagi R, et al. Recombinant human c-Mpl ligand is not a direct stimulator of proplatelet formation in mature human megakaryocytes. *Br J Haematol*. 1996;94:387–390. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1813.x
11. Ballmaier M, Germeshausen M, Krukemeier S, et al. Thrombopoietin is essential for the maintenance of normal hematopoiesis in humans: Development of aplastic anemia in patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003;996:17–25. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03228.x
12. Germeshausen M, Ballmaier M. CAMT-MPL: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia caused by MPL mutations-heterogeneity of a monogenic disorder—A comprehensive analysis of 56 patients. *Haematologica*. 2021;106:2439–2448. doi: 10.3324/haematol.2020.257972
13. Kaushansky K. Thrombopoietin: a tool for understanding thrombopoiesis. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1587–92. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00273.x
14. Grozovsky R, Giannini S, Falet H, et al. Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. *Blood*. 2015 Oct 15;126(16):1877–84. doi: 10.1182/blood-2015-01-569129
15. Shinjo K, et al. Serum thrombopoietin levels in patients correlate inversely with platelet counts during chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Leukemia*. 1998;12:295–300.
16. Engel C, Loeffler M, Franke H, et al. Endogenous thrombopoietin serum levels during multicycle chemotherapy. *Br. J. Haematol*. 1999;105:832–838.
17. Schöffski P, Tacke F, Trautwein C, et al. Thrombopoietin serum levels are elevated in patients with hepatitis B/C infection compared to other causes of chronic liver disease. *Liver*. 2002 Apr;22(2):114–20. doi: 10.1034/j.1600-0676.2002.01547.x
18. Hsu H.C., et al. Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with clonal and reactive thrombocytosis. *J. Lab. Clin. Med*. 1999;134:392–397.
19. Griesshammer M, et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J. Intern. Med*. 1999;245:295–300.
20. Wolber E.M., Fandrey J., Frackowski U., et al. Hepatic thrombopoietin mRNA is increased in acute inflammation. *Thromb. Haemost*. 2001;86:1421–1424.
21. Mukai H.Y., Kojima H., Todokoro K., et al. Serum thrombopoietin (TPO) levels in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia are much higher than those with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 1996 Nov;76(5):675–8.
22. Nagasawa T, Hasegawa Y, Shimizu S, et al. Serum thrombopoietin level is mainly regulated by megakaryocyte mass rather than platelet mass in human subjects. *Br J Haematol*. 1998 May;101(2):242–4. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00683.x
23. Dijkers P.F., Medema R.H., Lammers J.W., et al. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the forkhead transcription factor FKHR-L1. *Curr Biol*. 2000 Oct 5;10(19):1201–4. doi: 10.1016/s0960-9822(00)00728-4
24. Kosugi S., Kurata Y., Tomiyama Y., et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996;93:704–706.
25. Makar R.S., Zhukov O.S., Sahud M.A., et al. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1041–1044. doi: 10.1002/ajh.23562
26. Porcelijn L., Folman C.C., Bossers B., et al. The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1998;79(6):1101–1105. doi: 10.1055/s-0037-1615023
27. Emmons R.V., Reid D.M., Cohen R.L., et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood*. 1996 May 15;87(10):4068–71.
28. Kosugi S., Kurata Y., Tomiyama Y., et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996;93(3):704–706. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1702.x
29. Kunishima S., Tahara T., Kato T., et al. Serum thrombopoietin and plasma glyocalicin concentrations as useful diagnostic markers in thrombocytopenic disorders. *Eur J Haematol*. 1996;57(1):68–71. doi: 10.1111/j.1600-0609.1996.tb00492.x
30. Ichikawa N., Ishida F., Shimodaira S., et al. Regulation of serum thrombopoietin levels by platelets and megakaryocytes in patients with aplastic anaemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 1996;76(2):156–160. doi: 10.1055/s-0038-1650545
31. Mukai H.Y., Kojima H., Todokoro K., et al. Serum thrombopoietin (TPO) levels in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia are much higher than those with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 1996;76(5):675–678. doi: 10.1055/s-0038-1650641
32. Hiroyama K., Wada H., Shimura M., et al. Increased serum levels of thrombopoietin in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura, or disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997;8(6):345–349. doi: 10.1097/00001721-199709000-00004
33. Hou M., Andersson P.O., Stockelberg D., et al. Plasma thrombopoietin levels in thrombocytopenic states: implication for a regulatory role of bone marrow megakaryocytes. *Br J Haematol*. 1998;101(3):420–424. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00747.x
34. Hirayama Y., Sakamaki S., Matsunaga T., et al. Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. *Blood*. 1998;92(1):46–52. doi: 10.1182/blood.V92.1.46.413k44_46_52
35. Koike Y., Yoneyama A., Shirai J., et al. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. *Thromb Haemost*. 1998;79(6):1106–1110. doi: 10.1055/s-0037-1615024
36. Kurata Y., Hayashi S., Kiyoi T., et al. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glyocalicin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(5):656–664. doi: 10.1309/RAW2-0LQW-8YTX-941V
37. Gouin-Thibault I., Cassinat B., Chomienne C., et al. Is the thrombopoietin assay useful for differential diagnosis of thrombocytopenia? Analysis of a cohort of 160 patients with thrombocytopenia and defined platelet life span. *Clin Chem*. 2001;47(9):1660–1665. doi: 10.1093/clinchem/47.9.1660
38. Kappers-Klunne M.C., de Haan M., Struijk P.C., et al. Serum thrombopoietin levels in relation to disease status in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001;115(4):1004–1006. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03184.x
39. Gu J., Lu L., Xu R., et al. Plasma thrombopoietin levels in patients with aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(7):983–986.
40. Vianello F., Vettore S., Tezza F., et al. Serum thrombopoietin and cMpl expression in thrombocytopenia of different etiologies. *Hematol Rep*. 2014;6(1):4996. doi: 10.4081/hr.2014.4996
41. Khaspekova S.G., Shustova O.N., Golubeva N.V., et al. Relationships of mean platelet volume and plasma thrombopoietin with glyocalicin levels in thrombocytopenic patients. *Acta Haematol*. 2015;133(3):295–299. doi: 10.1159/000362531

42. Nishikawa Y., Nishida S., Kuroda K., et al. Development of an Automated Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2).
43. Koh K.R., Yamane T., Ohta K., et al. Pathophysiological significance of simultaneous measurement of reticulated platelets, large platelets and serum thrombopoietin in non-neoplastic thrombocytopenic disorders. *Eur J Haematol*. 1999;63(5):295–301. doi: 10.1111/j.1600-0609.1999.tb01131.x
44. Zhu G., Ren Y., Wang L., et al. Assessing serum thrombopoietin for enhanced diagnosis of ITP, AA, and MDS using machine learning: A retrospective cohort study. *Ann Hematol*. 2025 Jul;104(7):3631–3645. doi: 10.1007/s00277-025-06308-y
45. Hou M., Andersson P.O., Stockelberg D., et al. Plasma thrombopoietin levels in thrombocytopenic states: implication for a regulatory role of bone marrow megakaryocytes. *Br J Haematol*. 1998;101(3):420–424. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00747.x
46. Kurata Y., Hayashi S., Kiyoi T., et al. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycoferritin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(5):656–664. doi: 10.1309/RAW2-OLQW-8YTX-941V
47. Vianello F., Vettore S., Tezza F., et al. Serum thrombopoietin and cMpl expression in thrombocytopenia of different etiologies. *Hematol Rep*. 2014;6(1):4996. doi: 10.4081/hr.2014.4996
48. Del Vecchio G.C., Giordano P., Tesse R., et al. Clinical significance of serum cytokine levels and thrombopoietic markers in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus*. 2012;10(2):194–199. doi: 10.2450/2011.0055-11
49. Kuwana M., Okazaki Y., Satoh T., et al. Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 2005;118(9):1026–1033. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.12.027
50. Zhang W., Chang L.X., Zhao B.B., et al. Efficacy, Safety, and Population Pharmacokinetics of Eltrombopag in Children with Different Severities of Aplastic Anemia. *J Clin Pharmacol*. 2024;64(8):932–943.
51. Yuan M., Jia C., Ma J., et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation as a first-line treatment for paediatric severe aplastic anemia: a single-center research. *Int J Med Sci*. 2024;21(6):1027.
52. Elmahdi S., Muramatsu H., Narita A., et al. Markedly High Plasma Thrombopoietin (TPO) Level is a Predictor of Poor Response to Immunosuppressive Therapy in Children With Acquired Severe Aplastic Anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Apr;63(4):659–64. doi: 10.1002/pbc.25820

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.017>



Грынчак В.П.¹, Байко С.В.²✉, Батян Г.М.²

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинико-лабораторные особенности болезни Кавасаки и мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, у детей: сравнительный анализ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Грынчак В.П. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка литературных источников, статистическая обработка, написание и окончательное редактирование; Байко С.В. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание и окончательное редактирование; Батян Г.М. – сбор материала, окончательное редактирование.

Для цитирования: Грынчак В.П., Байко С.В., Батян Г.М. Клинико-лабораторные особенности болезни Кавасаки и мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, у детей: сравнительный анализ. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):239–248. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.017>

Подана: 17.02.2026

Принята: 25.05.2026

Контакты: baiko@yandex.ru

Резюме

Введение. Дифференциальная диагностика болезни Кавасаки (БК) и мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 (МВС), у детей остается сложной задачей из-за сходства клинических проявлений и отсутствия специфических лабораторных тестов.

Цель. Провести сравнительный анализ клинического течения, лабораторных данных, терапии и исходов БК и МВС у детей для выявления дифференциально-диагностических критериев.

Материалы и методы. В исследование включено 146 пациентов: основную группу составили 76 детей с полным вариантом БК (2009–2020 гг.), группу сравнения – 70 детей с МВС (2020–2022 гг.). Все пациенты находились на лечении в Городской детской инфекционной клинической больнице г. Минска. Диагнозы установлены в соответствии с критериями Американской кардиологической ассоциации (2017) и ВОЗ (2020). Проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных. Статистическая обработка выполнена с использованием U-критерия Манна – Уитни и двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты. БК чаще встречалась у детей до 5 лет (87% случаев), МВС – у детей старше 5 лет и подростков (74%). В обеих группах преобладали мальчики (71% и 67%). Медиана возраста: 1,8 года (БК) против 8,2 года (МВС), $p < 0,001$. При БК достоверно чаще наблюдались полиморфная экзантема (93,4% vs 72,9%), хейлит (93,4% vs 67,1%), «малиновый язык» (44,7% vs 27,1%), шейный лимфаденит (75,0% vs 24,3%), отек кистей и стоп (65,8% vs 17,1%), околоногтевое шелушение (46,1% vs 4,3%). Поражения ЖКТ (94,3% vs 25,0%), спленомегалия (68,6% vs 51,3%) и изменения в моче (90,0% vs 31,6%) были характерны для МВС. Миокардит при МВС чаще сопровождался сердечной

недостаточностью (14,3% vs 1,3%, $p=0,0035$). Лабораторно при МВС отмечались более высокие уровни лейкоцитов, СРБ и прокальцитонина, при БК – тромбоцитоз. Все пациенты выписаны с улучшением.

Заключение. БК и МВС имеют сходство, но различаются по возрасту, частоте отдельных клинических проявлений, лабораторным маркерам и тяжести поражения сердца. Ранняя дифференциальная диагностика позволяет своевременно назначить патогенетическую терапию (ВВИГ, ацетилсалициловая кислота, глюкокортикостероиды) и улучшить прогноз.

Ключевые слова: болезнь Kawasaki, мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, дети, дифференциальная диагностика

Hrynchak V.¹, Baiko S.² ✉, Batsian G.²

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

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Laboratory Features of Kawasaki Disease versus Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children: A Comparative Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hrynchak V. – study concept and design, material collection, literary sources processing, statistical processing, text writing and final editing; Baiko S. – study concept and design, statistical processing, text writing and final editing; Batsian G. – material collection, final editing.

For citation: Hrynchak V., Baiko S., Batsian G. Clinical and Laboratory Features of Kawasaki Disease versus Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children: A Comparative Analysis. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):239–248. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.017>

Submitted: 17.02.2026

Accepted: 25.05.2026

Contacts: baiko@yandex.ru

Abstract

Introduction. Differentiating Kawasaki disease (KD) from multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C) in children remains challenging due to overlapping clinical features and the lack of specific laboratory tests.

Purpose. To perform a comparative analysis of clinical course, laboratory data, treatment and outcomes of KD and MIS-C in children in order to identify differential diagnostic criteria.

Materials and methods. The study included 146 patients: the main group consisted of 76 children with complete KD (2009–2020), and the comparison group consisted of 70 children with MIS-C (2020–2022). All patients were treated at the Children's infectious diseases hospital, Minsk. The diagnoses were established according to the American Heart Association (2017) and WHO criteria (2020). Clinical, laboratory and instrumental data were analyzed. The statistical analysis was performed using Mann – Whitney U test and two-sided Fisher's exact test.

Results. KD was more common in children under 5 years (87%) while MIS-C in children over 5 years and adolescents (74%). Males predominated in both groups (71% and 67%). Median age was 1.8 years (KD) vs 8.2 years (MIS-C), $p < 0.001$. In KD, polymorphic exanthema (93.4% vs 72.9%), cheilitis (93.4% vs 67.1%), strawberry tongue (44.7% vs 27.1%), cervical lymphadenopathy (75.0% vs 24.3%), extremity edema (65.8% vs 17.1%), and periungual desquamation (46.1% vs 4.3%) were significantly more frequent. Gastrointestinal involvement (94.3% vs 25.0%), splenomegaly (68.6% vs 51.3%) and urinary abnormalities (90.0% vs 31.6%) were characteristic of MIS-C. Myocarditis in MIS-C more often was accompanied by heart failure (14.3% vs 1.3%, $p = 0.004$). Laboratory findings showed higher white blood cells, C-reactive protein and procalcitonin levels in MIS-C, while thrombocytosis was typical for KD. All patients recovered.

Conclusion. KD and MIS-C share similarities but differ in age distribution, frequency of specific clinical manifestations, laboratory markers and severity of cardiac involvement. An early differential diagnosis enables timely pathogenetic therapy (IVIg, acetylsalicylic acid, and corticosteroids) and improves prognosis.

Keywords: Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19, children, MIS-C, differential diagnosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Kawasaki (БК) (слизисто-кожный лимфонулярный синдром) – острое системное заболевание, характеризующееся поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита у генетически предрасположенных лиц, которое встречается у детей преимущественно младшего возраста и в последующем является одной из основных причин заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста [1–4].

БК наиболее распространена среди лиц азиатского происхождения. В Японии ежегодно болеют 250 детей на 100 000 в возрасте до 5 лет, что превышает заболеваемость в странах Европы в десятки раз и подтверждает теорию о генетической предрасположенности к развитию болезни [3, 5]. Во многих странах мира существует проблема недостаточной диагностики БК и недооценивается частота заболеваемости. Между тем БК считается одной из основных причин приобретенных заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста [6]. Начало и течение болезни напоминает развитие инфекционного процесса (лихорадка, сыпь, катаральные явления, лимфаденит), но при этом отсутствуют патогномичные симптомы и специфические диагностические тесты, что значительно препятствует ранней диагностике заболевания. Более того, наличие лабораторно подтвержденной инфекции у пациента не исключает диагноз БК, так как исследования показывают, что около трети пациентов, соответствующих всем критериям БК, имеют положительный результат на тот или иной инфекционный агент [1, 7–9].

Доказано, что своевременно начатая терапия значительно снижает риски развития осложнений и улучшает прогноз жизни [3, 4, 6]. В связи с тем, что этиология БК неизвестна, терапия направлена на модуляцию иммунного ответа и ингибирование активации тромбоцитов для предотвращения образования коронарных аневризм и их тромбоза. Стандартом в лечении острого периода БК является применение высоких

доз внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Препарат ВВИГ может вводиться на любом сроке болезни, однако максимальный эффект и результат достигается при раннем введении в течение первых 10 дней заболевания [6, 10, 11]. У части пациентов может наблюдаться резистентность к ВВИГ. В таких ситуациях возможно повторное введение препарата, а также использование пульс-терапии глюкокортикостероидами и генно-инженерной терапии (инфликсимаб) [12]. При своевременной диагностике и терапии прогноз заболевания благоприятный [4].

В период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в странах Европы, а затем и в США стали появляться описания случаев тяжелого заболевания у детей на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, которое по клиническим проявлениям напоминало болезнь Kawasaki (лихорадка, поражение кожи и слизистых, сердечно-сосудистые нарушения) [13, 14]. Примечательно, что большинство симптомов имело сходство с клиническими проявлениями БК, но в некоторых случаях сопровождалось развитием выраженного гипервоспалительного ответа с признаками синдрома токсического шока, миокардита с кардиогенным шоком, сепсиса. Данное заболевание получило название мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (MBC, MIS-C), как гипервоспалительное состояние, которое поражает детей и подростков через 2–6 недель после заражения SARS-CoV-2 [3, 15–18].

Аналогично БК, основным диагностическим критерием MBC является лихорадка, но с более короткой продолжительностью. С различной частотой наблюдаются сыпь, поражение слизистых, лимфаденопатия, реже регистрируются респираторные симптомы (кашель, заложенность носа, боль в горле, одышка). Часто отмечаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, боли в животе). Основную угрозу для жизни представляют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: расширение коронарных артерий вплоть до формирования аневризм, нарушения ритма сердца, миокардит с дисфункцией левого желудочка [5, 10, 13, 15, 19, 20].

Таким образом, понимание различий в диагностических критериях и лабораторных маркерах необходимо для того, чтобы помочь врачам дифференцировать эти два заболевания.

За последние 15 лет в Республике Беларусь регистрируется в среднем 10–12 случаев БК в год. Первый случай MBC диагностирован в мае 2020 года. В период с 2020 по 2022 год зарегистрировано более 100 случаев MBC у детей по стране. Несмотря на окончание пандемии, проблема не потеряла своей актуальности, поскольку циркуляция вируса SARS-CoV-2 продолжается.

При дифференциальной диагностике MBC и БК в первые годы использовался серологический анализ крови на специфические антитела к вирусу SARS-CoV-2. На сегодняшний день в связи с наличием антител к вирусу SARS-CoV-2 у большинства людей, переболевших коронавирусной инфекцией, диагностическая значимость серологических маркеров инфекции снизилась.

Внешнее сходство этих двух состояний и отсутствие специфических лабораторных тестов создает серьезные диагностические трудности. Врачи-клиницисты зачастую сталкиваются с дилеммой: перед ними классический вариант БК или MBC на фоне постинфекционного иммунного ответа?

Изучение и анализ течения, исходов и дифференциально-диагностических критериев БК и МВС, выявление четких клинико-лабораторных особенностей позволят врачам уже на раннем этапе отличить одно заболевание от другого, избежать тактических ошибок, своевременно назначить патогенетическую терапию и улучшить прогноз.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клинического течения, лабораторных данных, терапии и исходов БК и МВС у детей для выявления дифференциально-диагностических критериев.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 146 пациентов, сформировано 2 группы. Основную группу составили 76 пациентов с установленным диагнозом «болезнь Kawasaki», полный вариант за период с 2009 по 2020 год (до начала пандемии COVID-19). Группу сравнения составили 70 детей с установленным диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19» за период с 2020 по 2022 год.

Все пациенты находились на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (УЗ «ГДИКБ») г. Минска.

Диагноз БК устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Американской кардиологической ассоциации (2017) [3]. Диагноз МВС соответствовал критериям, установленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2020) [21].

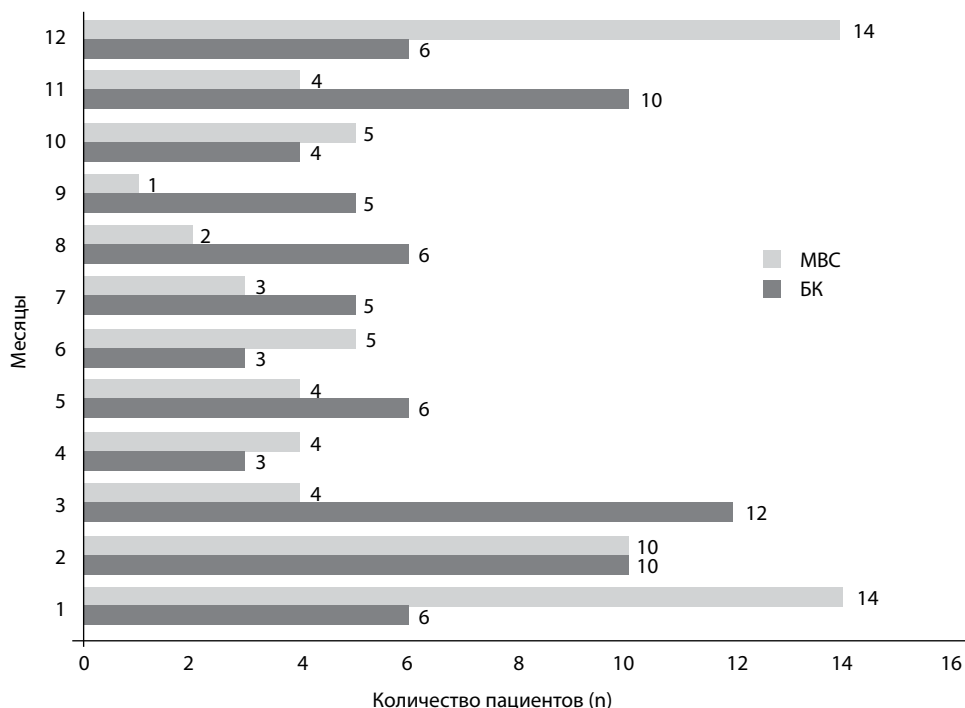
В рамках исследования был проведен анализ клинических проявлений заболеваний, данных лабораторных и инструментальных методов обследования.

Статистическая обработка выполнена с использованием программ MS Excel и Statistica 10. Ввиду распределения количественных признаков, отличного от нормального, описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (Q_1 ; Q_3). Сравнение двух независимых выборок по количественным признакам проведено с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение частот бинарных категориальных признаков выполнено с применением двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе БК ($n=76$) подавляющее большинство пациентов (66 человек; 87%) были младше 5 лет, включая 16 детей первого года жизни. В группе МВС ($n=70$), напротив, большинство составили дети старшего возраста и подростки: 52 пациента (74%) были старше 5 лет. Медиана возраста составила 1,8 года (1,0; 3,4) при БК и 8,2 года (4,5; 11,5) при МВС ($p < 0,001$). В обеих группах отмечалось преобладание мальчиков (71% и 67% соответственно).

Заболеваемость БК и МВС регистрировалась круглогодично, однако БК преобладала в весенне-осенний период, тогда как пик заболеваемости МВС приходился на зимние месяцы и был связан с подъемами заболеваемости COVID-19 (см. рисунок).



Сравнительная сезонная динамика заболеваемости болезнью Kawasaki и мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19
Comparative seasonal trends in the incidence of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19

При оценке сроков госпитализации было установлено, что пациенты с БК и MBC поступали в стационар в среднем на 5-е (3,0; 7,0) сутки от начала заболевания. Однако длительность пребывания в стационаре была выше у пациентов с БК, чем с MBC (15,0 (11,0; 21,0) против Me 13,0 (10,0; 16,0) койко-дней, $p=0,003$). В то же время дети с MBC значительно чаще требовали госпитализации в отделение интенсивной терапии (92,9% против 32,9%, $p<0,001$).

Поводом к госпитализации пациентов с БК являлась сохраняющаяся лихорадка, не отвечающая на антибактериальную терапию. Дети с MBC поступали в стационар в связи с тяжелым течением заболевания.

Одним из основных симптомов и критериев постановки диагнозов БК и MBC является длительная лихорадка. Следует отметить, что у пациентов с БК лихорадка наблюдалась дольше и составила в среднем 10 дней в связи с более поздней постановкой диагноза, у пациентов с MBC – 7 дней ($p<0,001$).

В исследуемых группах среди основных клинических проявлений при БК значительно чаще встречались полиморфная экзантема, изменения слизистой губ и языка (хейлит, «малиновый язык»), шейный лимфаденит, отек кистей и стоп с последующим околоногтевым шелушением. Поражения глаз (конъюнктивит, склерит), эритема слизистой полости рта, эритема ладоней и стоп встречались в равной степени в двух

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических симптомов болезни Kawasaki и мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19**Table 1****Comparative characteristics of clinical symptoms of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19**

Критерий	Болезнь Кавасаки, % (n)	Мультисистемный воспалительный синдром, % (n)	p
Лихорадка	100 (76/76)	100 (70/70)	–
Полиморфная экзантема	93,4 (71/76)	72,9 (51/70)	0,001
Конъюнктивит	72,4 (55/76)	72,9 (51/70)	1,0
Склерит	82,9 (63/76)	72,9 (51/70)	0,16
Хейлит	93,4 (71/76)	67,1 (47/70)	<0,001
«Малиновый язык»	44,7 (34/76)	27,1 (19/70)	0,038
Эритема слизистой полости рта и глотки	96,1 (73/76)	91,4 (64/70)	0,31
Шейный лимфаденит	75,0 (57/76)	24,3 (17/70)	<0,001
Эритема ладоней и стоп	52,6 (40/76)	34,3 (24/70)	0,030
Отек кистей и стоп	65,8 (50/76)	17,1 (12/70)	<0,001
Околоногтевое шелушение	46,1 (35/76)	4,3 (3/70)	<0,001
Поражения желудочно-кишечного тракта	25,0 (19/76)	94,3 (66/70)	<0,001
Артралгии	25 (19/76)	12,9 (9/70)	0,091

группах. Доля пациентов с артралгиями была выше в группе пациентов с БК. Поражения желудочно-кишечного тракта, такие как рвота, диарея, боли в животе, значительно чаще встречаются в группе пациентов с МВС (табл. 1).

По данным инструментальных исследований (рентгенография, ультразвуковая диагностика), спленомегалия значительно чаще выявлялась при МВС ($p=0,042$), тогда как частота гепатомегалии и рентгенологических изменений в легких не различалась между группами. При оценке общего анализа мочи патологические изменения также преобладали у пациентов с МВС (табл. 2).

Поражения сердечно-сосудистой системы, включая коронарит, миокардит и перикардит, регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах (табл. 2). Однако течение миокардита у пациентов с МВС было более тяжелым и сопровождалось признаками сердечной недостаточности: снижением сократительной функции левого желудочка, дилатацией полостей, тахикардией, нарушениями ритма. Дополнительная кардиотропная поддержка потребовалась 14% пациентов с МВС.

Сравнение и анализ лабораторных данных показали, что при МВС активность воспалительного процесса выше (лейкоцитоз, нейтрофилез, уровни С-реактивного белка и прокальцитонина). При БК у большинства пациентов при поступлении регистрировался тромбоцитоз и у части пациентов сохранялся на протяжении острого периода болезни вплоть до выписки из стационара. У пациентов с МВС чаще наблюдалась тромбоцитопения (табл. 3).

Основным методом лечения БК и МВС является введение препаратов, подавляющих системный воспалительный ответ. 74 ребенка (97%) с БК получили ВВИГ (в дозе 2 г/кг/сут) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 3–5 мг/кг/сут длительно до 6 недель). В связи с выраженными иммунопатологическими проявлениями у 29 детей (38%) потребовалось назначение глюкокортикостероидов коротким курсом в дозе 1 мг/кг/сут в течение 3–5 дней.

Таблица 2
Сравнительная характеристика поражения сердечно-сосудистой системы, легких, органов брюшной полости и мочевыделительной системы у пациентов с болезнью Kawasaki и мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19
Table 2
Comparative characteristics of damage to the cardiovascular system, lungs, abdominal organs and urinary system in patients with Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19

Критерий	Болезнь Кавасаки, % (n)	Мультисистемный воспалительный синдром, % (n)	p
Изменения в легких на рентгенограмме	44,1 (26/59)	59,4 (41/69)	0,11
Гепатомегалия	84,2 (64/76)	85,7 (60/70)	0,82
Спленомегалия	51,3 (39/76)	68,6 (48/70)	0,042
Изменения в моче	31,6 (24/76)	90,0 (63/70)	<0,001
Протеинурия >0,033 г/л	18,4 (14/76)	74,3 (52/70)	<0,001
Лейкоцитурия >10/1	22,4 (17/76)	22,9 (16/70)	1,0
Гематурия >5/1	5,3 (4/76)	18,6 (13/70)	0,018
Коронарит	38,7 (29/75)	28,6 (20/70)	0,22
Миокардит	33,3 (25/75)	28,6 (20/70)	0,59
Перикардит	10,7 (8/75)	15,7 (11/70)	0,46
Сердечная недостаточность	1,3 (1/76)	14,3 (10/70)	0,004

В лечении МВС высокую эффективность показала комбинированная терапия высокими дозами ВВИГ (2 г/кг/курс) в сочетании с внутривенным введением глюкокортикостероидов в дозе 2 мг/кг/сут в течение 5 дней. Данную схему получили 64 пациента (91%).

Таблица 3
Сравнительная характеристика лабораторных изменений при болезни Kawasaki и мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19 (Me (Q₁; Q₃))
Table 3
Comparative characteristics of laboratory changes in Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (Me (Q₁; Q₃))

Показатель	Болезнь Kawasaki	Мультисистемный воспалительный синдром	p
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, при поступлении	15,1 (12,2; 20,3)	11,8 (9,4; 15,4)	<0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, max	18,7 (14,9; 24,5)	16,9 (13,7; 21,9)	0,07
Нейтрофилы, %, при поступлении	70 (58; 77)	65 (56; 72)	<0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, при поступлении	305 (249; 380)	177 (126; 254)	<0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, max	619 (519; 768)	505 (397; 628)	<0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, при выписке	508 (370; 607)	409 (338; 474)	0,004
СОЭ, мм/ч, при поступлении	41 (25; 50)	22 (14; 31)	<0,001
СОЭ, мм/ч, max	55 (46; 63)	48 (32; 58)	<0,001
Гемоглобин, г/л, при поступлении	117 (108; 125)	117 (109; 133)	0,23
СРБ, мг/л, при поступлении	87 (41; 148)	138 (79; 183)	0,002
СРБ, мг/л, max	97 (47; 170)	158 (114; 195)	<0,01
Прокальцитонин, нг/мл	0,34 (0,14; 1,80)	3,20 (0,90; 7,2)	<0,01
Альбумин г/л, при поступлении	37 (31; 43)	39 (35; 42)	0,34
Натрий, ммоль/л, при поступлении	137 (135; 140)	137 (136; 140)	0,35

С учетом клинической картины заболевания и наличия воспалительных изменений в крови большинство пациентов с БК и МВС получали антибактериальную терапию в дебюте заболевания до верификации диагноза (92% и 99% соответственно).

Все дети с БК (n=76; 100%) и МВС (n=70; 100%) были выписаны с улучшением на амбулаторный этап под наблюдение участкового педиатра и детского кардиоревматолога. Большинство пациентов наблюдались в диспансерном кабинете УЗ «ГДИКБ» г. Минска в течение 1 года после перенесенного заболевания. Первый диспансерный осмотр проводился спустя 1 месяц после выписки из стационара с целью оценки показателей общего анализа крови (тромбоциты, СОЭ), доплерокардиографии и коррекции дальнейшей терапии аспиринотерапией. Повторные осмотры проводились через 3, 6 и 12 месяцев после выписки с оценкой общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, электрокардиограммы и эхокардиографии с доплерокардиографией. Развившиеся у части пациентов осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (коронарит, миокардит) в острый период болезни купировались к концу диспансерного этапа наблюдения.

■ ВЫВОДЫ

1. Болезнь Kawasaki чаще встречается у детей младшего возраста (до 5 лет), в то время как мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, в большинстве случаев поражает детей старшего возраста и подростков. В обоих случаях чаще болеют мальчики.
2. Несмотря на сходство клинических проявлений заболеваний, следует отметить, что слизисто-кожные проявления, шейный лимфаденит, артралгии значительно чаще встречаются при БК. Для МВС в большей степени характерны поражения желудочно-кишечного тракта, легких и мочевыделительной системы.
3. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как коронарит, миокардит и перикардит, в равной степени могут проявляться у пациентов с БК и МВС. Однако для пациентов с МВС характерно более тяжелое течение миокардита с проявлениями сердечной недостаточности.
4. Повышение уровня маркеров острой фазы воспаления характерно для обеих нозологий, однако при МВС наблюдается более высокая активность иммунновоспалительного процесса. Такие пациенты имеют более тяжелое течение заболевания и требуют более длительной интенсивной терапии.
5. Основу терапии БК и МВС составляют препараты, подавляющие системный воспалительный ответ. Раннее начало лечения (в течение первых 10 дней от появления симптомов) значительно снижает риск поражения коронарных артерий и улучшает исходы. Ведение пациентов предполагает мультидисциплинарный подход с участием кардиологов, инфекционистов и, при необходимости, реаниматологов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ho-Chang K. Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(13948):1–16. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms241813948>
2. Llinas-Caballero K., Rodriguez Y., Fernandez-Sarmiento J. Kawasaki disease in Colombia: A systematic review and contrast with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Rev colombiana reumatol.* 2022;29(51):66–76. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.11.004>

3. Beketova G., Soldatova O. Kawasaki Disease in Children and Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2 During the Pandemic (Clinical Lecture). *Pediatrics Eastern Europe*. 2020;8(2):157–168. doi: 10.34883/PE.2020.8.2.001 (in Russian)
4. Kirilina S.A. Kawasaki syndrom in children – current. *Pediatrician's Practice*. 2021;4:5–11. (in Russian)
5. Wang Y., Fu C., Wu K. et al. Multicenter registry of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Paired comparison with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2024;123:1131–1138. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.07.009>
6. Burlutskaya A., Tril V. Kawasaki Syndrome: a diagnostic algorithm in the practice of a pediatrician. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2021;2(39):55–60. (in Russian)
7. Darby J.B., Jackson J.M. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An Overview and Comparison. *Am Fam Physician*. 2021;104(3):244–252.
8. Okonenko T., Mosicheva K., Rummyantsev Ye. et al. Pathophysiological mechanisms of symptoms development in Kawasaki disease. *Vestnik NovSU*. 2024;2(136):221–229. doi: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).221-229 (in Russian)
9. Fabi M., Dondi A., Andreozzi L. et al. Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children, and adenoviral infection: a scoring system to guide differential diagnosis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(11):4889–4895. doi: 10.1007/s00431-023-05142-6
10. Wessels P.A., Bingle M.A. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2022;65:101516. doi: 10.1016/j.ppedcard.2022.101516
11. Bezrodnova S., Kuznetsova I., Drepa T. Mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki disease) the children (clinical cases). *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2025;2(55):15–19. (in Russian)
12. Hrynchak V., Baiko S., Batsian G. et al. Kawasaki Disease in Children of the Belarusian Population: Clinical Features of the Course, Experience of Observation and Treatment. *Pediatrics Eastern Europe*. 2023;11(4):444–452. Available at: <https://doi.org/10.34883/PE.2023.11.4.001> (in Russian)
13. Sedky Y., Wannes S., Saleh A.S. et al. Clinical characteristics and outcomes of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in Arab children during the COVID-19 pandemic: a single-center experience from the middle East. *Italian Journal of Pediatrics*. 2025;51:273. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02120-6>
14. Savitski D., Romanova O., Kolomiets N. et al. Course of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Republic of Belarus Depending on the Age. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):17–34. Available at: <https://doi.org/10.34883/PE.2024.12.1.002> (in Russian)
15. Lupu A., Gavrilovici C., Mihai C.M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Front. Immunol*. 2025;16:1554787. doi: 10.3389/fimmu.2025.1554787
16. Alfalasi M., Snobar R., Shaalan I. et al. Kawasaki disease in the pre- and post-COVID-19 era: shifts in patterns and outcomes from a multi-center study. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184:367. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06211-8>
17. Prasad U., Jha S., Manjhi A.K. et al. Meta-analysis on clinical manifestation and laboratory parameters of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Family Med Prim Care*. 2025;14(10):4125–4129. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_381_24
18. Ulu K., Caglayan S., Coskun T. et al. Differentiating Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Using Blood Composite Scores: Insights into Clinical Outcomes and Predictive Indices. *Pediatric Cardiology*. 2025;46:1390–1399. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00246-025-03785-w>
19. Walton M., Raghuveer G., Harahsheh A. et al. Cardiac Biomarkers Aid in Differentiation of Kawasaki Disease from Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Pediatr Cardiol*. 2025;46(1):116–126. doi: 10.1007/s00246-023-03338-z
20. Khongsrattha S., Vijarnsorn C., Santimahakullert K. et al. Midterm cardiovascular outcomes in children with MIS-C compared to Kawasaki disease: a multicenter prospective cohort study. *Sci Rep*. 2025;1–32. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30867-9>
21. World Health Organization. *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19*. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed 11.05.2026).

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.018>



Панкратова С.А. ✉, Васильева Т.А., Мартыненко Н.А., Ленина О.Р., Ионова С.А.,
Олькова М.В., Зинченко Р.А.

Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва,
Россия

Изучение молекулярно-генетических механизмов сочетанных форм ихтиозов и их фенотипических проявлений у пациентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Панкратова С.А. – написание и редактирование статьи, скрининг частых вариантов в гене FLG, подготовка биоматериала для полногеномного секвенирования, проведение анализа сегрегации выявленных вариантов, исследование генофенотипических корреляций; Васильева Т.А. – первичный биоинформатический анализ данных полногеномного секвенирования, проведение MLPA-анализа и интерпретация результатов, окончательное редактирование статьи; Мартыненко Н.А. и Ленина О.Р. – клиническое обследование пациентов, сбор и документирование клинических данных, сбор семейного анамнеза, фотодокументирование; Ионова С.А. – подтверждающий биоинформатический анализ данных полногеномного секвенирования, редактирование статьи; Олькова М.В. – анализ частот патогенного варианта в базах данных (gnomAD v4.1.0, 1000 Genomes, NGS-Data и др.); Зинченко Р.А. – концепция и дизайн исследования, общее руководство программой, клинико-генетическая интерпретация данных, консультирование пациентов, окончательное редактирование и одобрение рукописи.

Этическое заявление: настоящее исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека» и одобрено локальным этическим комитетом Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова.

Информированное согласие: от родителей пациентов и их законных представителей в письменной форме получены информированные согласия на проведение комплексного молекулярно-генетического обследования, анализ данных, их обезличенную публикацию и использование клинических фотографий в научных целях.

Благодарности. Исследование проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Геном» Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова. Авторы выражают благодарность сотрудникам ООО «Биотек Кампус» за выполнение полногеномного секвенирования.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова.

Для цитирования: Панкратова С.А., Васильева Т.А., Мартыненко Н.А., Ленина О.Р., Ионова С.А., Олькова М.В., Зинченко Р.А. Изучение молекулярно-генетических механизмов сочетанных форм ихтиозов и их фенотипических проявлений у пациентов. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):249–264. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.018>

Подана: 02.02.2026

Принята: 20.05.2026

Контакты: sonechka.pankratova@yandex.ru

Резюме

Введение. Наследственные ихтиозы – гетерогенная группа генодерматозов, дифференциальная диагностика которых затруднена фенотипическим сходством различных форм, широким спектром причинных генов и возможностью сочетанного наследования. Выявление двойного молекулярного диагноза (double trouble) требует применения высокопроизводительных методов секвенирования.

Цель. Представить клинико-генетическую характеристику 2 неродственных случаев сочетанных форм ихтиоза, оценить вклад каждого генетического дефекта в фенотип и обосновать необходимость применения NGS в качестве метода первого выбора.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-генетическое обследование 2 неродственных пациентов с генерализованным шелушением. Клиническая оценка включала осмотр, сбор анамнеза, фотодокументацию и сбор

информированных согласий. Генетический анализ включал таргетное секвенирование частых патогенных вариантов гена FLG методом Сэнгера, полногеномное секвенирование (DNBSEQ-T7, PE150, PCR-free), биоинформатическую обработку данных WGS (ПО NGS-data-Genome), интерпретацию вариантов по критериям ACMG/AMP с использованием баз gnomAD, OMIM, HGMD, верификацию и анализ сегрегации выявленных вариантов методом Сэнгера, MLPA-анализ для детекции крупных делеций.

Результаты. На примере 2 семей изучена клиническая картина сочетанных форм ихтиоза с учетом молекулярно-генетических данных. Установлено, что фенотип пациентов определялся комбинацией 2 генетических дефектов: гетерозиготным патогенным вариантом в гене FLG (с.2282_2285del и с.3321delA соответственно) в сочетании либо с гомозиготным патогенным вариантом в гене NIPAL4 (с.341C>A), либо с гетерозиготной делецией локуса Хр22.31, включающей ген STS. В первом случае фенотип пробанда характеризовался ранним генерализованным шелушением и выраженной гиперлинеарностью ладоней. Во втором случае клиническая картина у матери-носительницы отмечена с преобладанием проявлений Х-сцепленного ихтиоза и определялась преимущественно темными чешуйками на латеральных поверхностях тела с усилением сухости кожи и гиперлинеарностью ладоней.

Заключение. Впервые в российской популяции описаны случаи сочетанного наследования различных форм ихтиоза. Продемонстрировано, что комбинация генетических дефектов приводит к изменению фенотипа, отражающему аддитивный и модифицирующий вклад каждого из нарушений – со стороны барьерной функции эпидермиса и липидного метаболизма. Полученные данные обосновывают применение высокопроизводительного секвенирования в качестве метода первого выбора у пациентов с врожденным или атипичным ихтиозом для раскрытия сложных генетических сценариев. Выявление сочетанных форм критически важно для точного прогнозирования течения заболевания, адекватного медико-генетического консультирования и персонализированного ведения пациентов.

Ключевые слова: наследственные ихтиозы, врожденный ихтиоз, сочетанное наследование, FLG, NIPAL4, STS, полногеномное секвенирование, дифференциальная диагностика

Pankratova S. ✉, Vasilyeva T., Martynenko N., Lenina O., Ionova S., Olkova M., Zinchenko R.

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Molecular Genetic Mechanisms of Combined Ichthyosis Phenotypes and their Clinical Manifestations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pankratova S. – text drafting and editing, screening for common variants in the FLG gene, preparation of biomaterial for whole-genome sequencing, segregation analysis of identified variants, assessment of genotype-phenotype correlations; Vasilyeva T. – primary bioinformatic analysis of whole-genome sequencing data, MLPA analysis and interpretation, final editing; Martynenko N. and Lenina O. – clinical examination of patients, clinical data collection and documentation, family history collection, photodocumentation; Ionova S. – confirmatory bioinformatic analysis of whole-genome sequencing data, text editing; Olkova M. – analysis of the frequency of the pathogenic variant across databases (gnomAD v4.1.0, 1000 Genomes, NGS-Data); Zinchenko R. – study concept and design, overall supervision, clinical-genetic interpretation, patient counseling, final editing and approval of the manuscript.

Ethics statement. The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and was approved by the local ethics committee of the Research Centre for Medical Genetics.

Informed consent: written informed consent was obtained from the patients' parents and their legal representatives for comprehensive molecular genetic testing, data analysis, anonymized publication, and use of clinical photographs for scientific purposes.

Acknowledgments. The research was performed using the facilities and equipment of the "Genome" Shared Resource Centre at the Research Centre for Medical Genetics. The authors express their gratitude to the staff of Biotek Campus LLC for performing whole-genome sequencing.

Funding: the work was conducted within the framework of a state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

For citation: Pankratova S., Vasilyeva T., Martynenko N., Lenina O., Ionova S., Olkova M., Zinchenko R. Molecular Genetic Mechanisms of Combined Ichthyosis Phenotypes and their Clinical Manifestations. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):249–264. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2026.14.2.018>

Submitted: 02.02.2026

Accepted: 20.05.2026

Contacts: sonechka.pankratova@yandex.ru

Abstract

Introduction. Inherited ichthyoses are a heterogeneous group of genodermatoses whose differential diagnosis is complicated by overlapping phenotypes, a wide spectrum of causative genes, and the possibility of co-inheritance. Identifying dual molecular diagnoses (double trouble) requires applying high-throughput sequencing techniques.

Purpose. To present clinical and genetic characterizations of two unrelated cases of combined ichthyosis, to evaluate the contribution of each genetic defect to the phenotype, and to justify the use of next-generation sequencing (NGS) as a first-tier diagnostic method.

Materials and methods. A comprehensive clinical examination and genetic testing were performed in two unrelated patients with generalized scaling. The clinical evaluation included physical examination, history taking, photodocumentation, and collection of informed consent. The genetic testing comprised targeted Sanger sequencing of common pathogenic variants in the FLG gene, whole-genome sequencing (DNBSEQ-T7, PE150, PCR-free), bioinformatic processing of WGS data (NGS-data-Genome software), variant interpretation according to ACMG/AMP criteria using gnomAD, OMIM, and HGMD databases, Sanger validation and segregation analysis, and MLPA analysis for detection of large deletions.

Results. The clinical presentation of combined ichthyosis forms was investigated in two families in the context of molecular genetic data. It was established that the patients' phenotype was determined by a combination of two genetic defects: a heterozygous pathogenic variant in the FLG gene (c.2282_2285del and c.3321delA, respectively) combined either with a homozygous pathogenic variant in the NIPAL4 gene (c.341C>A) or with a hemizygous deletion of the Xp22.31 locus encompassing the STS gene. In the first case, the proband's phenotype was characterized by early generalized scaling and pronounced palmar hyperlinearity. In the second case, the clinical presentation in the carrier mother was predominantly consistent with X-linked ichthyosis, featuring dark scales on the lateral surfaces of the trunk, along with increased skin dryness and palmar hyperlinearity.

Conclusion. This is the first description of co-inheritance of different forms of ichthyosis in the Russian population. It was demonstrated that a combination of genetic defects resulted in a change in the phenotype, reflecting the additive and modifying contributions of each disruption: both from the epidermal barrier function and from lipid metabolism. These findings support the use of high-throughput sequencing as a first-tier diagnostic approach in patients with congenital or atypical ichthyosis to unravel complex genetic scenarios. The identification of combined forms is critically important for accurate disease prognosis, appropriate genetic counseling, and personalized patient management.

Keywords: inherited ichthyosis, congenital ichthyosis, co-inheritance, FLG, NIPAL4, STS, whole-genome sequencing, differential diagnosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Наследственные ихтиозы (НИ) представляют собой гетерогенную группу генетически обусловленных дерматозов, характеризующихся нарушением кератинизации и десквамации эпителия, что приводит к формированию генерализованного шелушения кожи различной степени тяжести [1]. Это хроническое состояние не только существенно снижает качество жизни пациентов, требуя пожизненного ухода, но и нередко сочетается с системными нарушениями, особенно при тяжелых аутосомно-рецессивных врожденных формах ихтиоза (АРВИ) [2]. Актуальность углубленного изучения генетических основ НИ продиктована клинико-диагностическими сложностями, с которыми на практике сталкиваются врачи-генетики, дерматологи, педиатры и другие врачи разных направлений.

Во-первых, высокая генетическая гетерогенность НИ (более 60 известных причинных генов [3, 4]) отражает сложность молекулярных механизмов поддержания кожного барьера и создает значительные трудности для осуществления точной молекулярной диагностики. Во-вторых, существует серьезная проблема фенотипического перекрытия различных форм НИ: клинический полиморфизм заболевания чрезвычайно широк – в настоящее время описано около 100 различных клинических фенотипов ихтиозов [5], варьирующих от легких локализованных форм до тяжелых генерализованных поражений, угрожающих жизни. Такое многообразие проявлений, нередко маскирующееся под другие генодерматозы, существенно затрудняет дифференциальную диагностику. Эта неопределенность осложняет прогнозирование течения, генетическое консультирование семьи и разработку

персонализированного подхода к ведению пациента. В-третьих, внедрение высокопроизводительного секвенирования (NGS) выявило новые особенности – возможность сочетанного наследования разных форм ихтиоза у одного пациента, когда фенотип формируется под влиянием патогенных вариантов в 2 генах, ассоциированных с различными типами наследования. Наиболее изученным примером такого сочетанного наследования является комбинация вариантов в генах FLG (вульгарный ихтиоз (ВИ) с полудоминантным типом наследования) и STS (X-сцепленный ихтиоз (X-СИ)) [6–9]. В литературе описано несколько случаев, демонстрирующих синергический эффект таких комбинаций: пациенты с сочетанным носительством вариантов в обоих генах имеют значительно более тяжелый фенотип по сравнению с носителями изолированных вариантов в каждом из генов [6, 7]. В частности, исследования показали, что варианты в гене FLG могут выступать в роли генетических модификаторов, усугубляющих течение X-СИ, что подтверждается повышенной частотой выявления дефектов филаггрина среди пациентов с X-сцепленным ихтиозом [8]. Более того, описаны случаи манифестации X-СИ у женщин – носительниц вариантов/делеций в гене STS при одновременном наследовании патогенных вариантов в гене FLG, что опровергает классическое представление об отсутствии клинических проявлений у гетерозиготных носительниц X-сцепленных заболеваний [9].

В литературе также описаны единичные случаи сочетанного носительства вариантов в гене FLG с патогенными вариантами в генах, ассоциированных с АРВИ, однако эти наблюдения ограничены популяционными исследованиями и не содержат детального клинико-генетического анализа таких комбинаций [10]. Сочетаний патогенных вариантов в генах, ассоциированных с аутосомно-доминантным (АД) и аутосомно-рецессивным (АР) типами наследования, в частности FLG и NIPAL4, в доступной мировой литературе и в России до настоящего времени не описано [11, 12]. Выявление и детальная характеристика таких случаев критически важны для понимания полного спектра генетических причин НИ в России, оптимизации диагностических алгоритмов и оценки вклада сложных генетических моделей в формирование фенотипа. Вероятно, отсутствие подобных описаний отражает не истинную распространенность данного явления, а ограниченное применение комплексного NGS-тестирования в рутинной диагностике и недостаточную настороженность клиницистов в отношении сложных генетических сценариев, особенно когда речь идет о сочетании разных типов наследования у одного пациента.

Особую диагностическую сложность представляет ген филаггрина (FLG). Его единственный кодирующий GC-богатый 3-й экзон с десятком почти идентичных повторяющихся последовательностей, а также высокая гомология с генами FLG2, HRNR и RPTN часто приводят к ошибкам картирования и выравнивания прочтений при секвенировании с короткими прочтениями [13]. Это создает риск получения ложноотрицательных результатов или ложного картирования варианта на гомологичный ген, требуя обязательного подтверждения методом Сэнгера. В силу этих технических сложностей FLG иногда не включают в стандартные панели, что ухудшает диагностику.

Таким образом, актуальность настоящего исследования заключается в преодолении диагностических сложностей НИ с помощью применения NGS и представлении первых в российской популяции детальных клинико-генетических анализов уникальных случаев сочетанного наследования разных форм ихтиоза.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать возможный вклад каждого патогенного варианта в формирование фенотипа у обоих пациентов, обсудить проблемы интерпретации результатов NGS и обосновать необходимость широкого внедрения высокопроизводительного секвенирования для выявления сложных генетических сценариев при ихтиозах в рутинной клинико-диагностической практике.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения детального клинико-генетического анализа обследовано 2 неродственных между собой пациента. Первый – мальчик в возрасте 4 месяцев, направленный на консультацию с клиническим диагнозом «врожденный ихтиоз». Второй – мужчина 18 лет, направленный с диагнозом «X-сцепленный ихтиоз». Критериями включения являлись наличие генерализованного шелушения и выраженной сухости кожных покровов, отмечаемых с первых дней жизни.

Верификация диагноза проводилась с применением дифференцированного подхода к молекулярно-генетическому анализу в зависимости от клинической картины. У первого пациента, с учетом клинических признаков вульгарного ихтиоза, на первом этапе выполнено таргетное секвенирование по Сэнгеру гена FLG. Для исключения широкого спектра аутосомно-рецессивных форм ихтиоза и выявления возможных сложных генетических сценариев на следующем этапе проведено полногеномное секвенирование. У второго пациента ввиду наличия тяжелого врожденного фенотипа с коллодийной пленкой в анамнезе и подозрения на сочетанную патологию полногеномное секвенирование выполнено сразу.

Секвенирование образцов обоих пациентов проведено на генетическом анализаторе DNBSEQ-T7 (MGI, Китай) методом парно-концевого прочтения длиной 150 пар оснований (PE150). Для пробоподготовки использована методика PCR-free с ферментативной фрагментацией (MGI). Обработка данных секвенирования выполнена с применением программы NGS-data-Genome, разработанной в отделе биоинформатики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (регистрационный номер № 2021662113) [14]. Для первого пациента средняя глубина покрытия в локусе гена NIPAL4 составила 72х, общее среднее покрытие по геному – 58х. У второго пациента глубина покрытия в области гена FLG достигла 37х, что достаточно для уверенной детекции гетерозиготных вариантов, а анализ региона Хр22.31 выполнялся с оценкой неравномерности покрытия для выявления крупных делеций. Для подтверждения делеции гена STS, выявленной методом полногеномного секвенирования, проведен анализ методом мультиплексной лигазной амплификации зондов (MLPA) в образце ДНК матери второго пациента.

Все идентифицированные патогенные варианты подтверждены методом секвенирования по Сэнгеру. С целью определения типа наследования и происхождения выявленных вариантов выполнен сегрегационный анализ. Для первого пациента проанализированы образцы ДНК обоих родителей. Для второго пациента, в связи с недоступностью биологического материала отца, сегрегационный анализ ограничен исследованием образцов ДНК матери и сибса пробанда.

Интерпретация выявленных генетических вариантов выполнена в соответствии с международными рекомендациями ACMG/AMP. При оценке патогенности учитывались данные популяционных баз – проекта «1000 геномов», ESP6500, Genome

Aggregation Database (gnomAD, версии 2.1.1 и 4.0.0) [14]. Для оценки клинической значимости использованы базы данных OMIM, HGMD® Professional (версия 2022.1) [14], а также данные рецензируемой научной литературы. Для предсказания патогенности миссенс-вариантов применялись алгоритмы *in silico* (PolyPhen-2, SIFT, REVEL) и алгоритмы оценки влияния на сплайсинг (mmsplice, squirls, spip) [14].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Первым пациентом является мальчик в возрасте 4 месяцев. Согласно анамнезу, родители отметили генерализованное шелушение и сухость кожных покровов с первых дней жизни ребенка. При клиническом осмотре общее состояние ребенка удовлетворительное. Кожный покров розовый, отмечалась диффузная сухость с мелкопластинчатым шелушением. Характерным признаком являлась выраженная гиперлинеарность ладоней и стоп. На коже определялись тонкие, легко отделяемые чешуйки цвета нормальной кожи размером от 1 до 4 см, равномерно распределенные на коже лба, ушных раковин, волосистой части головы, шеи, груди, подмышечных впадин, туловища и конечностей (рис. 1). Из анамнеза известно о наличии ладонно-подошвенного гиперкератоза, зафиксированного в возрасте 3 месяцев. На фоне назначаемой эмоллиентной терапии в комбинации с пероральным приемом витамина D наблюдалась положительная динамика. К возрасту 8 месяцев отмечены регресс шелушения и купирование гиперкератоза. Признаков эритродермии, эктропиона, эклабиума или иных экстракутаных проявлений не выявлено. Диагноз «атопический дерматит» не был выставлен.

Родители ребенка клинически здоровы, в близкородственном браке не состоят. При осмотре матери отмечена незначительная сухость кожного покрова, гиперлинеарность ладоней, что может расцениваться как легкие проявления заболевания.

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования у пробанда выявлены 2 патогенных варианта в генах, ассоциированных с различными формами ихтиоза. Методом секвенирования по Сэнгеру в гене FLG обнаружен гетерозиготный нонсенс-вариант c.2282_2285del (p.Ser761Cysfs*36), классифицированный как патогенный (PSV1, PM2, PP4) в соответствии с критериями ACMG/AMP. Полногеномное секвенирование дополнительно выявило гомозиготный миссенс-вариант гена NIPAL4 c.341C>A p. (Ala114Asp). Его патогенность установлена на основании совокупности доказательств (PS3, PS1, PM2, PM3), включая данные функционального исследования, свидетельствующие о нарушении внутриклеточной локализации мутантного белка «ихтиина» [15], а также крайне низкой популяционной частоте (см. таблицу), что является важным критерием патогенности, поскольку позволяет дифференцировать патогенный вариант от частого нейтрального полиморфизма, и консервативности затрагиваемой аминокислоты.

Анализ сегрегации подтвердил аутосомно-рецессивный тип наследования для варианта в NIPAL4 и аутосомно-доминантный для варианта в FLG: мать ребенка оказалась носителем патогенного варианта в гене FLG и гетерозиготной по варианту в гене NIPAL4, а отец – гетерозиготным только по варианту в гене NIPAL4 (рис. 2).

Таким образом, у пациента установлен двойной молекулярный диагноз: вульгарный ихтиоз, обусловленный гетерозиготным вариантом в FLG, и аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 6-го типа (OMIM: 612281), обусловленный гомозиготным вариантом в NIPAL4.



Рис. 1. Фенотип первого пробанда: генерализованное мелкопластинчатое шелушение на фоне эритематозных изменений (слева) и гиперлинейарность кистей (справа)
Fig. 1. Phenotype of the first proband: generalized fine lamellar scaling on the background of erythematous changes (left) and hyperlinearity of the hands (right)

Вторым пациентом является мужчина 18 лет, обратившийся с родителями и младшим братом. Из анамнеза известно, что пациент родился в коллодийной пленке, что указывает на тяжелый врожденный характер поражения. С раннего детства наблюдался у дерматолога с диагнозом «ихтиоз». При клиническом осмотре выявлено симметричное поражение кожи. Кожный процесс носит генерализованный характер и представлен повсеместной сухостью кожи, на груди определяются светлые мелкопластинчатые чешуйки. На коже голеней с латеральной поверхности, а также на разгибательной поверхности рук и спине чешуйки приобретают коричневатый оттенок, более крупные, местами пластинчатые, что типично для X-сцепленного ихтиоза (рис. 3).

Сравнительная характеристика частот патогенного варианта rs199422217 в гене NIPAL4 по данным различных популяционных баз
Comparison of frequencies of the pathogenic variant rs199422217 in the NIPAL4 gene across different population databases

База данных	Популяционная частота альтернативного аллеля
gnomAD v4.1.0	0,001112
1000 Genomes	0,000599041533546326
База данных популяционных частот	0,000807
NGS-Data	0,0009289843104872

Примечание: вариант rs199422217 представляет собой миссенс-замену с.341C>A (p.Ala114Asp) в гене NIPAL4 (координаты GRCh38.p14: chr5:157468728).

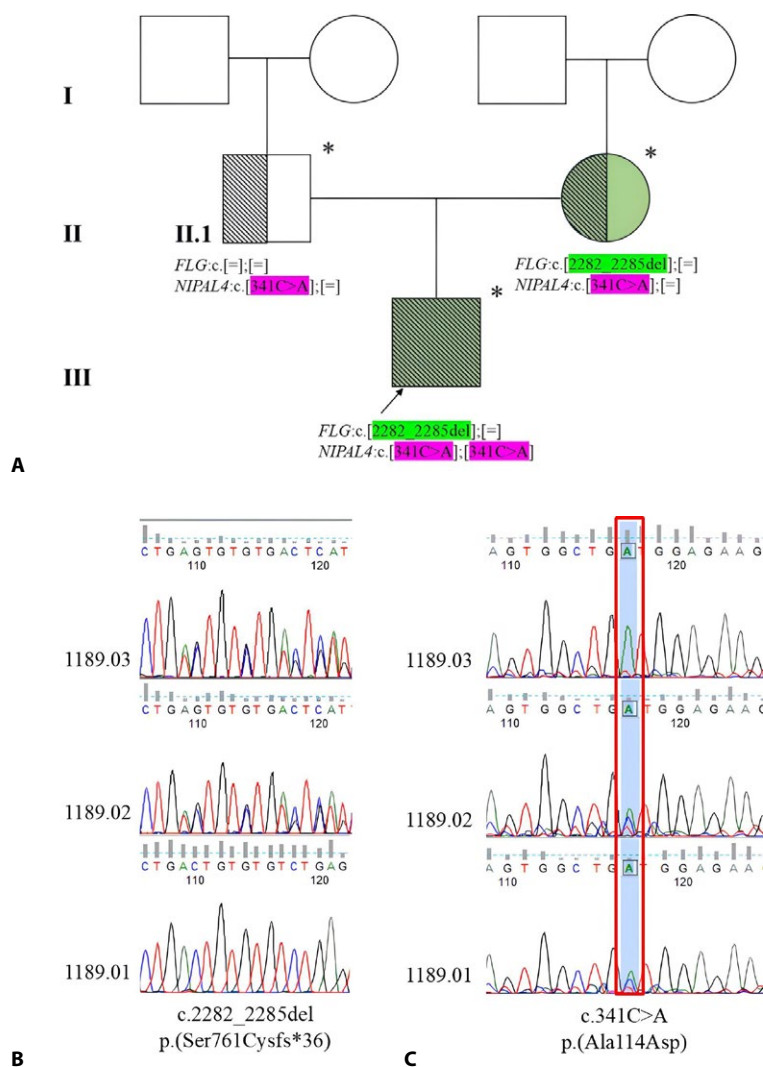


Рис. 2. А – родословная первой семьи и генотипы ее 3 членов, зеленым цветом выделены носители патогенного варианта в гене FLG, штриховкой – носители патогенного варианта в гене NIPAL4; В – анализ сегрегации варианта c.2282_2285del p.(Ser761Cysfs*36) в семье пробанда; С – анализ сегрегации варианта c.341C>A p.(Ala114Asp) в семье пробанда

Примечание. Пробанд (III) с сочетанной патологией – вульгарный ихтиоз и ламеллярный ихтиоз; его родители – носители патогенных вариантов: фенотипически здоровый отец (II.1) и мать с незначительной сухостью кожи (II.2). Генотипы определены по 2 локусам: NM_001099287.2(NIPAL4):c.341C>A p.(Ala114Asp) и NM_002016.2(FLG):c.2282_2285del p.(Ser761Cysfs*36). Гетерозиготный вариант c.2282_2285del (рис. 3, А) со сдвигом рамки считывания унаследован пробандом (1189.03) от матери (1189.02), также у пробанда (1189.03) подтвержден гомозиготный вариант c.341C>A (рис. 3, С), унаследованный от отца (1189.01) и матери (1189.02), у которых данный вариант выявлен в гетерозиготном состоянии.

Fig. 2. A – pedigree of the first family and genotypes of its three members, green indicates carriers of the pathogenic variant in the FLG gene, while hatching indicates carriers of the pathogenic variant in the NIPAL4 gene; В – segregation analysis of variant c.2282_2285del (p.Ser761Cysfs*36) in the proband's family; С – segregation analysis of variant c.341C>A (p.Ala114Asp) in the proband's family



Рис. 3. Фенотип второго пробанда с коричневыми чешуйками, расположенными на латеральной поверхности тела (слева) и гиперлинеарностью ладоней (справа)
Fig. 3. Phenotype of the second proband: brownish scales located on the lateral surfaces of the trunk (left) and palmar hyperlinearity (right)

Отмечается шелушение на коже волосистой части головы. Обращает на себя внимание гиперлинеарность ладоней в сочетании с гиперкератозом стоп – признак, характерный для носительства патогенных вариантов в гене *FLG*. Таким образом, уже при клиническом осмотре можно заподозрить сочетанный характер патологии.

При осмотре матери пробанда выявлены гиперлинеарность ладоней, сухость кожи, а также множественные мелкие светлые чешуйки, локализующиеся преимущественно на спине, латеральных поверхностях верхних и нижних конечностей. Младший брат также имеет признаки ихтиоза, болен с первых месяцев жизни: после отхождения коллодийной мембраны отмечались шелушение и явления эритродермии. На момент осмотра кожный процесс носит генерализованный характер, представлен повсеместной сухостью, светлыми чешуйками на верхней части туловища, темными – на коже голеней.

В результате полногеномного секвенирования у пациента выявлены 2 генетические аномалии в генах, ассоциированных с различными формами ихтиоза: патогенный вариант в гене *FLG* и крупная делеция в регионе Xp22.31, захватывающая ген *STS*. В гене *FLG* обнаружен гетерозиготный вариант c.3321delA (p.Gly1109fs), приводящий к сдвигу рамки считывания, классифицированный как патогенный на основании критериев ACMG/AMP с учетом крайне низкой популяционной частоты (0,035524% в gnomAD) и характера варианта (HGMD_ID CD072426). Глубина покрытия в данной точке составила 37x. Второго патогенного варианта в гене *FLG* не выявлено. В регионе Xp22 обнаружена делеция, захватывающая кодирующую последовательность

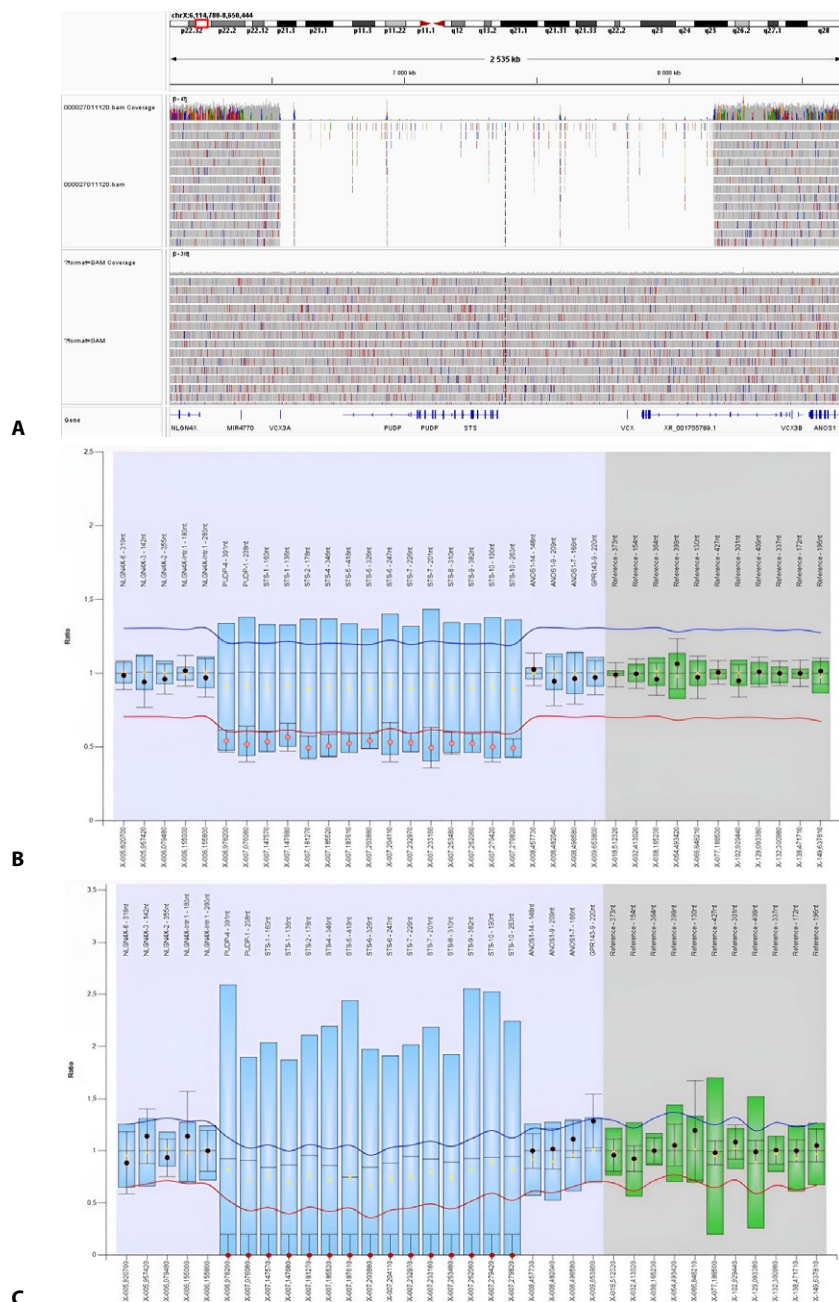


Рис. 4. А – визуализация в браузере IGV, демонстрирующая гемизиготную делецию (сверху) локуса Xp22.31 у второго пробанда; В – подтверждение гетерозиготного носительства делеции гена STS у матери пробанда методом MLPA; С – подтверждение гемизиготного носительства делеции гена STS у сибса пробанда методом MLPA
Fig. 4. A – IGV browser visualization showing a hemizygous deletion (top) of the Xp22.31 locus in the second proband; B – confirmation of heterozygous deletion of the STS gene in the proband's mother by MLPA; C – confirmation of hemizygous deletion of the STS gene in the proband's sibling by MLPA

гена STS, hg38: NC_000023.11: g.(6532690_6535244)_(8169233_8170507)del, в гемизиготном состоянии (рис. 4, А). Делеции данного региона являются частой причиной Х-сцепленного ихтиоза (OMIM: 308100) [16]. Анализ сегрегации подтвердил Х-сцепленный характер наследования: делеция выявлена у матери пробанда в гетерозиготном состоянии (рис. 4, В) и сибса пробанда – в гемизиготном состоянии (рис. 4, С).

Несмотря на то, что пациент рожден в другом браке и его биологический отец недоступен для обследования, исследование образцов матери и сибса на делецию, а также верификация варианта c.3321delA у пациента методом Сэнгера позволили с уверенностью установить сочетанное наследование 2 разных форм ихтиозов: вульгарного и Х-сцепленного (рис. 5).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружение сочетанного носительства патогенных вариантов в 2 генах, продукты которых участвуют в разных, но критически важных для целостности кожного барьера процессах, позволяет объяснить клиническую картину у первого пациента. Филаггрин является ключевым структурным белком, участвующим в агрегации кератиновых филаментов в терминально дифференцирующихся кератиноцитах. Помимо структурной функции, филаггрин служит основным предшественником натурального увлажняющего фактора (NMF) – смеси низкомолекулярных гигроскопичных соединений, которые накапливаются в корнеоцитах рогового слоя кожи [17]. NMF критически важен для поддержания гидратации кожи, ее эластичности и обеспечения нормального процесса десквамации [18]. Таким образом, дефицит филаггрина напрямую ведет к снижению продукции NMF, что клинически проявляется сухостью кожи и нарушением барьерной функции. Дефицит филаггрина приводит к нарушению эпидермальной дифференцировки, трансэпидермальной потере воды и клинической картине вульгарного ихтиоза, для которой характерны гиперлинеарность ладоней и подошвенный гиперкератоз. Белок ихтиин (NIPAL4), согласно современным представлениям [15, 19], участвует в метаболизме липидов эпидермиса, вероятно, через транспорт ионов магния, необходимых для активности ключевых ферментов. Патогенный вариант p.Ala114Asp приводит к его неправильному внутриклеточному распределению и, как следствие, нарушению формирования липидных пластов рогового слоя, что клинически проявляется сухостью кожи и мелкопластинчатым или отрубевидным шелушением. Мы предполагаем, что в представленном случае имеет место аддитивный или даже синергический эффект 2 молекулярных дефектов. Тяжесть и генерализованный характер поражения, а также ранний дебют симптомов у нашего пациента подтверждают типичные проявления, описанные для миссенс-вариантов в гене NIPAL4. Наличие же классических признаков вульгарного ихтиоза (гиперлинеарность, гиперкератоз) в сочетании с чертами, характерными для АРВИ, указывает на комбинированное воздействие обоих патогенных вариантов.

Обнаружение сочетанного носительства вариантов в генах FLG и STS у второго пациента представляет особый интерес для понимания клинико-генетических корреляций. Дефицит филаггрина у гетерозиготных носителей проявляется гиперлинеарностью ладоней и склонностью к гиперкератозу [20], что отчетливо наблюдалось у нашего пациента. Фермент стероидной сульфатазы, кодируемый геном STS, участвует в метаболизме холестерин-сульфата в эпидермисе [21]; его дефицит приводит к

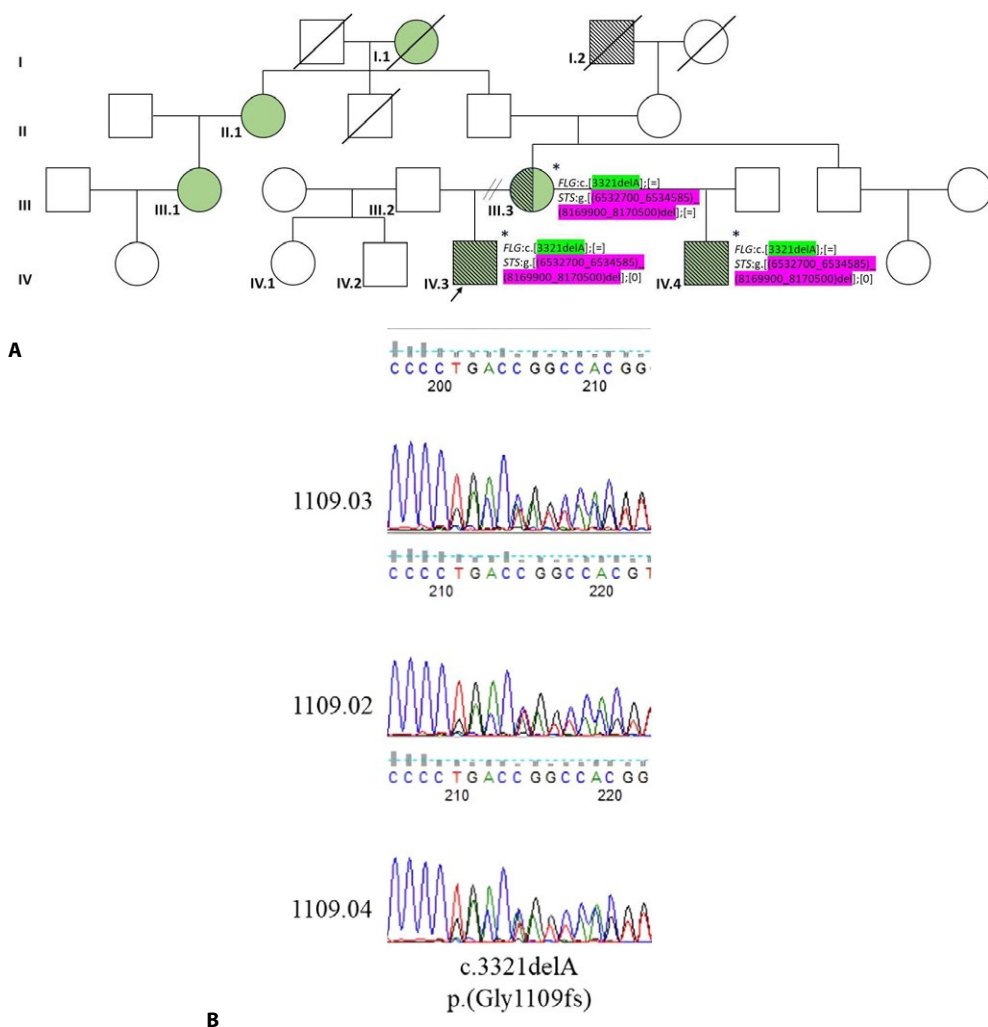


Рис. 5. А – родословная второй семьи и генотипы ее 3 членов, зеленым цветом выделены носители патогенного варианта в гене FLG, штриховкой – носители делеции локуса Xp22.31 (STS); В – анализ сегрегации варианта c.3321delA p.(Gly1109fs) в семье пробанда

Примечание. Пробанд (IV.3) с сочетанной патологией – вульгарный ихтиоз и X-сцепленный ихтиоз; его отец (III.2) недоступен для обследования, однако единокровные сестра (IV.1) и брат (IV.2) фенотипически полностью здоровы. Мать пробанда (III.3) имеет проявления вульгарного ихтиоза, что подтверждено молекулярно-генетически. Семейный анамнез по материнской линии отягощен: шелушение кожи наблюдалось у прабабушки пробанда (I.1); у прадедушки пробанда (I.2) диагностирован врожденный ихтиоз; у двоюродной бабушки пробанда (II.1) отмечаются шелушение кожи и наличие чешуек; у двоюродной тети пробанда (III.1) наблюдается генерализованное шелушение с обильным количеством чешуек. Кроме того, у пробанда есть единокровный брат (IV.4), у которого также подтверждены 2 диагноза: X-сцепленный и вульгарный ихтиоз; отчим пробанда (III.4) фенотипически здоров. Генотипы определены по 2 локусам: делеция в регионе Xp22.31 (hg38: NC_000023.11:g.(6532690_6535244_8169233_8170507)del), полностью захватывающая кодирующую последовательность гена STS, и NM_002016.2(FLG):c.3321delA p.(Gly1109fs). Гетерозиготный вариант c.3321delA со сдвигом рамки считывания унаследован пробандом (1109.03) от матери (1109.02).

Fig. 5. A – pedigree of the second family and genotypes of its three members, green indicates carriers of the pathogenic variant in the FLG gene, while hatching indicates carriers of the deletion of the Xp22.31 locus (STS); B – segregation analysis of variant c.3321delA (p.Gly1109fs) in the proband's family

накоплению холестерина-сульфата в роговом слое, усилению адгезии корнеоцитов и формированию характерных крупных темных чешуек [21, 22], особенно в типичных для X-сцепленного ихтиоза зонах (латеральные поверхности голеней, плеч).

Важно отметить, что наличие коллодийной пленки при рождении является хорошо известным, хотя и не самым частым, проявлением X-сцепленного ихтиоза [22]. Вместе с тем у нашего пациента, имеющего сочетанное носительство вариантов в генах FLG и STS, нельзя исключить потенцирующего эффекта 2 молекулярных дефектов, когда нарушение десквамации, связанное с дисфункцией стероидной сульфатазы, усугубляется дефектом барьерной функции и гидратации кожи вследствие дефицита филаггрина. Проявление у матери пробанда характерных по локализации для X-сцепленного ихтиоза чешуек и гиперлинеарности ладоней на фоне общей сухости кожи также демонстрирует признаки 2 форм ихтиоза. Это наблюдение согласуется с ранее опубликованными данными о том, что патогенные варианты в гене FLG могут выступать в роли модификаторов, влияющих на тяжесть течения X-СИ [8].

Представленные клинические наблюдения имеют важное значение для практической дерматогенетики. Прежде всего, оба случая демонстрируют, что атипичный, комбинированный или не укладывающийся в классические описания фенотип ихтиоза может быть следствием сочетанного наследования вариантов в разных генах. Это служит веским аргументом в пользу использования методов высокопроизводительного секвенирования (полногеномного или полноэкзомного) в качестве метода первого выбора для пациентов с врожденным ихтиозом, поскольку прицельное тестирование только 1 гена в каждом из описанных случаев не позволило бы в полном объеме верифицировать молекулярный диагноз, что, в свою очередь, могло привести к неверной оценке прогноза заболевания. Кроме того, выявление сочетанного наследования вариантов кардинально меняет подход к медико-генетическому консультированию семей. Для первого пациента риск для будущего потомства определяется 2 независимыми событиями: 50% вероятностью наследования доминантного аллеля FLG и 25% риском рождения ребенка с аутосомно-рецессивным ихтиозом в случае вступления в брак с носителем патогенного варианта в гене NIPAL4. Необходим скрининг гена NIPAL4 на патогенные / вероятно патогенные варианты для будущего партнера. Для второго пациента все дочери будут облигатными носителями делеции гена STS, тогда как сыновья с вероятностью 50% унаследуют патогенный вариант в гене FLG, что требует дифференцированного подхода к оценке репродуктивных рисков.

Оба описанных случая являются первыми молекулярно подтвержденными описаниями сочетанного наследования различных форм ихтиозов (FLG/NIPAL4 и FLG/STS) в российской популяции и вносят вклад в понимание генетического и фенотипического разнообразия наследственных ихтиозов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование представляет первые в российской популяции детальные клинко-генетические описания пациентов с врожденным ихтиозом, у которых молекулярная диагностика выявила сочетанное носительство патогенных вариантов в различных парах генов, ассоциированных с разными формами заболевания. У первого пациента установлено сочетание гетерозиготного варианта в

гене FLG, обуславливающего вульгарный ихтиоз, и гомозиготного варианта в гене NIPAL4, ассоциированного с аутосомно-рецессивным врожденным ихтиозом 6-го типа. У второго пациента выявлена комбинация гетерозиготного варианта в гене FLG и гемизиготной делеции хромосомного региона Хр22.31, захватывающей ген STS, что соответствует одновременному наличию вульгарного и Х-сцепленного ихтиоза. Оба наблюдения служат наглядными примерами сочетанного наследования разных форм ихтиоза в практике наследственных дерматозов.

Анализ клинической картины пациентов позволил сделать вывод о синергическом (аддитивном) эффекте 2 вариантов. У первого пациента гетерозиготный вариант в гене FLG выступает в роли модификатора, потенцирующего течение аутосомно-рецессивного ихтиоза, обусловленного гомозиготным вариантом в гене NIPAL4, что проявляется характерным сочетанием гиперлинеарности ладоней с генерализованным шелушением. У второго пациента комбинация дефицита филаггрина и стероидсульфатазы обуславливает своеобразный фенотип, включающий как признаки вульгарного ихтиоза (гиперлинеарность ладоней), так и классические проявления Х-сцепленной формы (крупные темные чешуйки на латеральных поверхностях конечностей). Наличие коллодийной пленки в анамнезе второго пациента отражает тяжесть неонатальных проявлений сочетанной патологии и согласуется с литературными данными о возможной манифестации Х-сцепленного ихтиоза в виде коллодийного плода. Клинические проявления Х-сцепленного ихтиоза у матери также демонстрируют утяжеление фенотипа при сочетанном наследовании с FLG, что согласуется с литературными данными [9].

С практической точки зрения представленные наблюдения служат веским обоснованием для пересмотра диагностических алгоритмов. Классический подход, основанный на клинической гипотезе и последовательном прицельном тестировании отдельных генов, в обоих случаях оказался бы недостаточным и привел бы к неполной верификации молекулярного диагноза. Единственным методом, позволившим одновременно и непредвзято выявить обе генетические причины, стало полногеномное секвенирование. Таким образом, результаты работы доказывают целесообразность и клиническую необходимость применения технологий высокопроизводительного секвенирования в качестве метода первого выбора для пациентов с врожденным ихтиозом при атипичных, смешанных или неклассических формах заболевания.

Полученные данные вносят вклад в понимание генетического и фенотипического разнообразия наследственных ихтиозов, подтверждают роль гена FLG как универсального модификатора, способного усугублять течение различных форм заболевания, и подчеркивают необходимость междисциплинарного взаимодействия дерматологов, клинических и лабораторных генетиков, педиатров и других специалистов для обеспечения персонализированного подхода к ведению пациентов с наследственной патологией кожи.

Широкая распространенность патогенных вариантов в гене FLG в популяции указывает на то, что филаггрин может оказывать модифицирующее влияние на течение других кожных заболеваний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Butala S., Mazereeuw-Hautier J., Paller A.S. Ichthyosis: presentation and management. *Curr. Opin. Pediatr.* 2023;35(4):467–474. doi: 10.1097/MOP.0000000000001264
- Yoneda K. Inherited ichthyosis: Syndromic forms. *J. Dermatol.* 2016;43(3):252–263. doi: 10.1111/1346-8138.13284
- Uitto J., Youssefian L., Saeidian A.H., et al. Molecular Genetics of Keratinization Disorders – What's New About Ichthyosis. *Acta Derm. Venereol.* 2020;100(7):adv00095. doi: 10.2340/00015555-3431
- Takeichi T., Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J. Dermatol.* 2016;43(3):242–251. doi: 10.1111/1346-8138.13243
- Murashkin N.N., Avetisyan K.O., Ivanov R.A., et al. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. *Current Pediatrics.* 2022;21(5):362–377. doi: 10.15690/vsp.v21i5.2459. (in Russian)
- Liao H., Waters A.J., Goudie D.R., et al. Filaggrin mutations are genetic modifying factors exacerbating X-linked ichthyosis. *J. Invest. Dermatol.* 2007;127(12):2795–2798. doi: 10.1038/sj.jid.5700971
- Alaverdian D.A., Fedyakov M., Polennikova E., et al. X-linked and autosomal dominant forms of the ichthyosis in coinheritance. *Drug Metab. Pers. Ther.* 2019;34(4):20190008. doi: 10.1515/dmpt-2019-0008
- Wang X., Tan L., Shen N., et al. Exacerbation of ichthyosis vulgaris phenotype by co-inheritance of STS and FLG mutations in a Chinese family with ichthyosis: a case report. *BMC Med. Genet.* 2018;19(1):120. doi: 10.1186/s12881-018-0642-5
- Ramesh R., Chen H., Kukula A., et al. Exacerbation of X-linked ichthyosis phenotype in a female by inheritance of filaggrin and steroid sulfatase mutations. *J. Dermatol. Sci.* 2011;64(3):159–162. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.07.006
- Khan N., Shah K., Fozia F., et al. Biallelic mutations in FLG, TGM1, and STS genes segregated with different types of ichthyoses in eight families of Pakistani origin. *Int. J. Dermatol.* 2023;62(5):672–680. doi: 10.1111/ijd.16614
- Vahlquist A., Fischer J., Törmä H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018;19(1):51–66. doi: 10.1007/s40257-017-0313-x
- Ballin N., Hotz A., Bourrat E., et al. Genetical, clinical, and functional analysis of a large international cohort of patients with autosomal recessive congenital ichthyosis due to mutations in NIPAL4. *Hum. Mutat.* 2019;40(12):2318–2333. doi: 10.1002/humu.23883
- Yuda A., Nakamura T., Momose S., et al. A comprehensive approach for identifying filaggrin mutations and copy number variants by long-read sequencing. *Genomics.* 2025;117(4):111055. doi: 10.1016/j.ygeno.2025.111055
- Beskorovainy N.S., Beskorovainaya T.S. Program "NGSDData". Certificate of State Registration of Computer Programs No. 2021662119. 2021. Available at: <http://ngs-data.ru> (accessed 21.12.2025). (in Russian)
- Dahlqvist J., Westermark G.T., Vahlqvist A., et al. Ichthyin/NIPAL4 localizes to keratins and desmosomes in epidermis and Ichthyin mutations affect epidermal lipid metabolism. *Arch. Dermatol. Res.* 2012;304(5):377–386. doi: 10.1007/s00403-012-1207-7
- Diociaiuti A., Angioni A., Pisaneschi E., et al. Next Generation Sequencing Uncovers a Rare Case of X-linked Ichthyosis in an Adopted Girl Homozygous for a Novel Nonsense Mutation in the STS Gene. *Acta Derm. Venereol.* 2019;99(9):828–830. doi: 10.2340/00015555-3162
- Harding C.R., Aho S., Bosko C.A. Filaggrin – revisited. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2013;35(5):412–423. doi: 10.1111/ics.12049
- Hoste E., Kemperman P., Devos M., et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131(11):2233–2241. doi: 10.1038/jid.2011.153
- Dahlqvist J., Klar J., Hausser I., et al. Congenital ichthyosis: mutations in ichthyin are associated with specific structural abnormalities in the granular layer of epidermis. *J. Med. Genet.* 2007;44(10):615–620. doi: 10.1136/jmg.2007.050542
- Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H., et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2006;126(8):1770–1775. doi: 10.1038/sj.jid.5700459
- Elias P.M., Williams M.L., Choi E.H., Feingold K.R. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1841(3):353–361. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.11.009
- Fernandes N.F., Janniger C.K., Schwartz R.A. X-linked ichthyosis: an oculocutaneous genodermatosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;62(3):480–485. doi: 10.1016/j.jaad.2009.04.028

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.019>
УДК 616.71-018.46-002.1-053.2



Присуха И.Н.¹, Аверин В.И.²✉, Аксельров М.А.³, Белоцерковцева Л.Д.^{1,4},
Ивлюкова Т.В.^{1,4}, Васильев И.Л.¹, Присуха М.И.³

¹ Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

⁴ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Неонатальный острый гематогенный остеомиелит: диагностика и результаты лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Присуха И.Н. – выполнение исследований, сбор материала, разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, подготовка текста; Аверин В.И. – анализ полученных данных, редактирование текста, одобрение окончательного варианта статьи; Аксельров М.А. – анализ полученных результатов, подготовка текста, редактирование текста; Белоцерковцева Л.Д. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Ивлюкова Т.В., Васильев И.Л., Присуха М.И. – сбор и анализ данных, подготовка текста.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Присуха И.Н., Аверин В.И., Аксельров М.А., Белоцерковцева Л.Д., Ивлюкова Т.В., Васильев И.Л., Присуха М.И. Неонатальный острый гематогенный остеомиелит: диагностика и результаты лечения. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):265–279. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.019>

Подана: 02.03.2026

Принята: 04.06.2026

Контакты: averinvi@mail.ru

Резюме

Введение. Опасность острых гематогенных инфекций костей и суставов у новорожденных детей неоспорима. Несмотря на то что в развитых странах наблюдается снижение заболеваемости острым гематогенным неонатальным остеомиелитом, при неправильной диагностике и отсутствии неотложного лечения это заболевание может стать причиной смерти, в других случаях – привести к разрушению костной ткани, что неминуемо ведет к задержке роста кости в длину с функциональными нарушениями и инвалидизацией. При ранней диагностике и активном оперативном лечении острый гематогенный остеомиелит у новорожденных может быть эффективно вылечен с благоприятными клиническими и функциональными результатами. Кроме своевременной операции новорожденные с остеомиелитом нуждаются в длительном применении антибиотиков. Недостаточно изучено лечение патологических переломов при неонатальном остеомиелите.

Цель. Изучение результатов лечения острого гематогенного остеомиелита у новорожденных и поиск путей совершенствования диагностики и хирургической тактики.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных о клинических проявлениях, использовании методов медицинской визуализации в обосновании оперативного лечения и исходах у 12 новорожденных с остеомиелитом за 10-летний период (с 2016 по 2025 г.) в университетской клинике (учреждении IIIA уровня).

Результаты. Заболеваемость остеомиелитом у новорожденных составила 0,014%, что сопоставимо с семью крупными сериями случаев (>10 случаев) неонатального остеомиелита, описанными за последние 30 лет (0,015%). Своевременное хирургическое вмешательство обеспечило санацию и декомпрессию костномозгового канала при остром гематогенном остеомиелите (ОГО) у новорожденных, что препятствовало разрушению костной ткани и прогрессированию токсикоза. Проводилась обоснованная длительная антибиотикотерапия в течение 3–4 недель с учетом чувствительности выделенной микрофлоры. Не утратила актуальности постоянная иммобилизация пораженной конечности как профилактическая мера патологического перелома кости. За период наблюдения в когорте новорожденных, перенесших ОГО, летальности и инвалидизации не было.

Заключение. У новорожденных с клиническими признаками заболевания применение современных методов медицинской визуализации, прежде всего ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяет выявить признаки остеомиелита на ранней стадии и обоснованно оперировать при этом серьезном заболевании с ожидаемыми результатами. Хотя лечение патологических переломов при ОГО у новорожденных полностью не изучено, наиболее приемлемым является липкопластырное вытяжение (по Шеде). В дальнейшем должны быть проведены рандомизированные исследования для изучения вопросов лечения ОГО у новорожденных, осложненного патологическим переломом.

Ключевые слова: неонатальный остеомиелит, поздняя диагностика, активная хирургическая тактика, магнитно-резонансная томография, патологический перелом

Prisukha I.¹, Averin V.² ✉, Akselrov M.³, Belotserkovtseva L.^{1,4}, Ivlyukova T.^{1,4}, Vasiliev I.¹,
Prisukha M.³

¹ Surgut Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Surgut, Russia

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

⁴ Surgut State University, Surgut, Russia

Neonatal Acute Hematogenous Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment Results

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Prisukha I. – research, data collection, study concept and design, statistical data processing, results analysis, and text writing; Averin V. – data analysis, text editing, and final approval of the manuscript for publication; Akselrov M. – results analysis, text writing, and text editing; Belotserkovtseva L. – text editing; Ivlyukova T., Vasiliev I., Prisukha M. – data collection and analysis, text writing.

Funding: the study received no sponsorship.

For citation: Prisukha I., Averin V., Akselrov M., Belotserkovtseva L., Ivlyukova T., Vasiliev I., Prisukha M. Neonatal Acute Hematogenous Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment Results. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):265–279. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.019>

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 04.06.2026

Contacts: averinvi@mail.ru

Abstract

Introduction. The danger of acute hematogenous bone and joint infections in newborns is undeniable. Although the incidence of acute hematogenous neonatal osteomyelitis has declined in developed countries, if misdiagnosed and without prompt treatment, this disease can be fatal. In other cases, it can lead to bone destruction, inevitably leading to delayed bone growth, functional impairment, and disability. With early diagnosis and aggressive surgical treatment, acute hematogenous osteomyelitis in newborns can be effectively treated with favorable clinical and functional outcomes. In addition to timely surgery, newborns with osteomyelitis require long-term antibiotic therapy. The treatment of pathological fractures in neonatal osteomyelitis has not been adequately studied.

Purpose. To study the treatment outcomes for acute hematogenous osteomyelitis in neonates and to identify ways to improve diagnostics and surgical tactics.

Materials and methods. A retrospective analysis of clinical manifestations, medical imaging methods application to guide surgical treatment, and outcomes was performed in 12 neonates with osteomyelitis over a 10-year period (2016 to 2025) at a university hospital (level IIIA institution).

Results. The incidence of acute hematogenous osteomyelitis in neonates was 0.014%, which was comparable to seven large case series (>10 cases) of neonatal osteomyelitis described over the past 30 years (0.015%). Timely surgical interventions ensured debridement and decompression of the medullary canal in acute hematogenous osteomyelitis in neonates, preventing bone destruction and the progression of toxicosis. A long-term antibiotic therapy was administered for 3–4 weeks, taking into account the sensitivity of the isolated microflora. Permanent immobilizing of the affected limb as a preventative measure for pathological bone fractures remains relevant. During the

observation period, there were no mortality or disability in the cohort of newborns who had acute hematogenous osteomyelitis.

Conclusion. In newborns with clinical signs of the disease, the use of modern medical imaging techniques, primarily ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI), allows for the early detection of osteomyelitis signs and for appropriate surgical intervention in this serious condition with expected results. Although the treatment of pathological fractures in acute hematogenous osteomyelitis in newborns has not been fully studied, adhesive traction (Schede) is the most appropriate. Further randomized trials should be conducted to explore the treatment of acute hematogenous osteomyelitis in newborns complicated by pathological fractures.

Keywords: neonatal osteomyelitis, late diagnostics, active surgical tactics, magnetic resonance imaging, pathological fracture

■ ВВЕДЕНИЕ

Опасность острых гематогенных инфекций костей и суставов у новорожденных детей неоспорима. Несмотря на то, что в развитых странах наблюдается снижение заболеваемости ОГО, при неправильной диагностике и отсутствии неотложного лечения это заболевание может стать причиной смерти, в других случаях – привести к разрушению костной ткани, что неминуемо ведет к задержке роста кости в длину с функциональными нарушениями и инвалидизацией [1–3].

По данным различных авторов, летальность при остеомиелите у детей в зависимости от клинической формы колеблется от 2,7 до 16,2–18,3% при септикопиемической форме [4].

У новорожденных имеется ряд факторов риска, делающих их восприимчивыми к инфекциям костей и суставов. Патогены могут проникать в кость через кровоток. Входными воротами у детей младшего возраста могут быть пиодермия, мастит, менингит, парапроктит, пневмония, осложнение катетеризаций венозных сосудов и другие заболевания стафилококковой этиологии. При бактериологических исследованиях в 40–87% случаев ОГО вызваны золотистым стафилококком [1, 4–6].

Клинические проявления остеомиелита или септического артрита у новорожденных часто неспецифичны, в связи с чем затруднена диагностика костных инфекций на ранних стадиях [7]. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка, местный отек и снижение подвижности пораженного сегмента [5]. С прогрессированием процесса при ОГО нарастает внутрикостное давление, что определяет остроту, тяжесть и распространенность гнойного процесса: чем выше уровень внутрикостного давления, тем более выражены расстройства внутрикостного и регионарного кровообращения и выше риск генерализации процесса [4, 8].

Но при рентгенографии явления деструкции костной ткани и периостита могут быть визуализированы лишь более чем через 7 суток от начала заболевания. На высокую эффективность ультразвуковой технологии в ранней диагностике ОГО и заболеваний суставов у детей указывают многие исследователи [4, 9], но с началом использования МРТ при диагностике остеомиелита положительный результат составил 100% [3]. Прогноз неонатального остеомиелита при раннем активном лечении, прежде всего оперативном, благоприятный [3, 4, 8].

Новорожденные с остеомиелитом нуждаются в длительном применении антибиотиков. В настоящее время рекомендуется длительный курс антибиотикотерапии: 2–3 недели – при септическом артрите, 3–4 недели – при ОГО [2]. Лечение неонатального остеомиелита остается сложной задачей, особенно у пациентов с отрицательными результатами в бактериологических исследованиях [5].

Профилактическая иммобилизация с помощью гипсовой повязки или ортеза должна быть выполнена всем пациентам с ОГО для предотвращения перелома и последующего смещения [6]. При ранней диагностике и активном оперативном лечении ОГО у новорожденных может быть эффективно вылечен с благоприятными клиническими и функциональными результатами в среднесрочной и долгосрочной перспективе. Лечение патологических переломов при ОГО изучено недостаточно [10]. Но наиболее приемлемым методом лечения у новорожденных является липкопластырное вытяжение (по Шеде).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение результатов лечения острого гематогенного остеомиелита у новорожденных и поиск путей совершенствования диагностики и хирургической тактики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании был проведен ретроспективный анализ данных о клинических характеристиках, видах лечения и исходах у 12 новорожденных с остеомиелитом (с 2016 по 2025 г.) в БУ «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 10-летний период в университетской клинике (учреждении IIIA уровня) родилось 82 177 живых новорожденных. В неонатальном периоде 0,17% (n=141) детей перенесли острые гнойные процессы различных локализаций, среди них у 9,3% (n=12) констатировано развитие ОГО длинных трубчатых костей. Заболеваемость ОГО у новорожденных составила 0,014%, что сопоставимо с семью крупными сериями случаев (>10 случаев) неонатального остеомиелита, описанными за последние 30 лет (0,015%). В нашем исследовании мальчики болели в 2 раза чаще девочек (8 : 4); большинство заболевших были доношенными, лишь 25% (n=3) относились к «поздним недоношенным» со сроками гестации 33 недели [29, 36]. Течение беременности сопровождалось различными инфекциями у 75% (n=9) матерей пациентов с неонатальным остеомиелитом.

Самой частой локализацией поражения являлась бедренная кость с вовлечением прилежащих суставов – у 58,33% (n=7) пациентов. В 25% (n=3) случаев очаги ОГО обнаружены в длинных трубчатых костях предплечья с вовлечением близлежащих суставов (у одного из трех пациентов поражены были обе кости предплечья). Реже встречались очаги (по 8,33%) в плечевой кости – у одной девочки, и в костях голени – у одного мальчика.

Заболевание у доношенных новорожденных во всех случаях началось на 3–4-й неделях жизни; у «поздних недоношенных» – на 7–10-е сутки жизни. Наиболее частыми клиническими проявлениями были: снижение подвижности пораженного

сегмента, которое изначально (чаще других признаков) замечали матери больных детей, затем появлялись местный отек и повышение температуры тела. Раннему активному лечению остеомиелита помогает своевременная диагностика. Большая роль в диагностике ОГО принадлежит педиатрам. Они первые, кто контактирует с больным ребенком. В связи с глубоким расположением очага воспаления местные симптомы ОГО вначале не обнаруживаются. Боль в пораженной конечности не локализована, ребенок щадит конечность. Активные движения отсутствуют, а пассивные резко болезненные, и ребенок реагирует на них плачем и криком. Ранний и почти постоянный признак ОГО – псевдопарез больной конечности. При внимательном осмотре отмечается отечность пораженной конечности. Нередко гиперемия тканей, а иногда и температурная реакция не определяются. Для своевременной диагностики педиатрами этих признаков достаточно, чтобы заподозрить ОГО, и такого ребенка нужно срочно направлять к детскому хирургу. К сожалению, в 41,66% (n=5) случаев и лабораторные маркеры воспаления (СРБ, прокальцитонин) не достигали «сигнальных уровней» на момент принятия решения об оперативных вмешательствах. Учитывая рентгеннегативный период этого тяжелого заболевания, для выявления остеомиелита на ранней стадии использованы доступные методы медицинской визуализации: УЗИ, МРТ, компьютерная томография (КТ) костей и суставов. МРТ обладает самой высокой точностью при выявлении остеомиелита: чувствительность метода достигает 90%, а специфичность – около 80% [11].

При воспалении бедренной кости в 3 случаях хирургическое лечение было ограничено пункциями тазобедренного сустава с ультразвуковой навигацией. Иммобилизацию обеспечило липкопластырное вытяжение по Шеде.

Такое «корректное» ведение считаем показанным при характерной клинической картине поражения тазобедренного сустава, отчетливом подтверждении инфекционно-воспалительного процесса в лабораторных тестах и лучевой верификации (визуализация наличия жидкости в полости сустава). Как правило, при пункции тазобедренных суставов получали материал, в последующей бактериологической характеристике которого имелись подтверждения и диагноза, и выбора направления антибиотикотерапии. К повторным пункциям прибегали только при визуализации жидкости в суставе на контрольных УЗИ.

При всех прочих локализациях острого воспалительного процесса в костях у новорожденных выполнена операция – остеопункция и остеоперфорация кости. Этот вид вмешательств при необходимости дополняли пункциями прилежащих суставов в случаях, подозрительных на вовлечение в воспалительный процесс. Обязательная иммобилизация выполнялась всегда при поражении любого сегмента конечностей – также использовали липкопластырное вытяжение (по Шеде).

В результатах бактериологических исследований новорожденных пациентов, страдавших ОГО, ведущая этиологическая роль *Staphylococcus aureus* подтверждена в 75% (n=9) случаев; еще в 16,66% (n=2) золотистый стафилококк выделен в ассоциации с *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*. Не удалось идентифицировать микрофлору (в первичных заборах) в 8,33% (n=1) случаев. Все пациенты получали длительные парентеральные курсы антибиотикотерапии с учетом установленной чувствительности выявленной микрофлоры.

У одного ребенка (8,33%) произошло осложнение в раннем послеоперационном периоде: на 3-и сутки после операции выявлен закрытый перелом длинной

трубчатой кости (плечевая кость) в месте остеоперфорационного отверстия. В представленной серии случаев летальности и инвалидизации не было.

Клинические примеры

Пациент С., ребенок от 2-й беременности, 2-х родов, рожденный путем кесарева сечения на сроке 39 недель гестации у женщины 24 лет. Масса тела при рождении 4000 г, рост 54 см. Прививки выполнены. В приемное отделение поступил на 21-е сутки жизни по направлению детского хирурга поликлиники с жалобами на вынужденное положение правой нижней конечности, на наличие болевых реакций мальчика при попытке активных разгибательных движений в тазобедренном и коленном суставах справа.

Анамнез заболевания: со слов матери ребенка, вынужденное положение правой ножки замечено 5 суток назад. В течение 5 дней за медицинской помощью не обращались. Накануне выполнено УЗИ суставов и мягких тканей, после чего был осмотрен детским хирургом и немедленно направлен в стационар.

Объективный осмотр: состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,7 °С. В сознании. Реакция на осмотр адекватная. Кормление усваивает. Кожные покровы обычные (нормальные), сухие. Язык увлажнен, без налета. Форма черепа обычная, округло-овальная. Большой родничок выполнен, не выбухает, не пульсирует. Тurgor мягких тканей не изменен. Эластичность кожи не снижена. Мышечный тонус удовлетворительный, симметричный. Грудная клетка симметричная. ЧДД 37 в минуту. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧСС 135 в минуту. Тоны сердца ясные, правильного ритма, шумы не выслушиваются. Живот обычной овальной формы, симметричный, не вздут, выбухания нет, передняя брюшная стенка не изменена. Перистальтика активная. Напряжения мышц передней брюшной стенки нет. Живот участвует в акте дыхания симметрично с обеих сторон, доступен глубокой пальпации и безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Патологических образований нет. Печень и селезенка не увеличены. Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Отеков нет. Мочевыделение самостоятельное, достаточное. Стул на момент осмотра самостоятельный, кашицеобразный, желтого цвета.

Status localis: нижние конечности одинаковой длины, правая нижняя конечность в вынужденном положении – ротирована кнаружи, согнута в тазобедренном и коленном суставах, стопа свисает. Отеков мягких тканей не определяется, кожа над суставами не изменена. Активные движения не выполняет. Пассивные движения болезненны. Ягодичные складки симметричные.

Лабораторные показатели: WBC $15,0 \times 10^9/\text{л}$; HGB 122 г/л; RBC $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$; PLT $212,0 \times 10^9/\text{л}$; п – 0. С-реактивный белок в крови (количественно) (СРБ (кол)) 0,50 мг/л. Прокальцитонин 0,06 нг/мл.

При ультразвуковом исследовании мягких тканей правого бедра – описаны признаки периостита правой бедренной кости.

На рентгенограммах правой бедренной кости в 2 стандартных проекциях (рис. 1) в дистальном метафизе правой бедренной кости определяется очаг деструкции с нечеткими контурами, достоверно нельзя исключить литические изменения ядра окостенения.

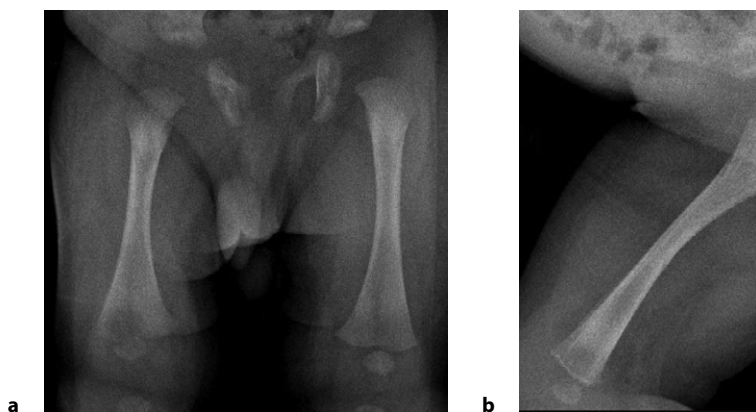


Рис. 1. Пациент С. (5 суток с начала заболевания): а – рентгенография бедренных костей в прямой проекции; б – рентгенография правой бедренной кости в боковой проекции
Fig. 1. Patient S. (5 days after illness onset): a – radiograph of the femur in the frontal projection; b – radiograph of the right femur in the lateral projection

Дополнительно выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) правой бедренной кости (рис. 2), где более четко визуализированы зона распространения деструктивного процесса с частичным разрушением ядра окостенения дистального эпифиза бедренной кости, а также расширение костного мозгового канала.

На МРТ правой бедренной кости (рис. 3), выполненной по стандартному протоколу, визуализирован очаг деструкции с гетерогенным содержимым в проекции дистального эпифиза бедренной кости, связанный «свищевым ходом» с воспаленным костномозговым каналом, характеризующимся высоким сигналом по T2 и T2 STIR, низким по T1.

По передней поверхности дистальной трети диафиза бедренной кости визуализируется неравномерное утолщение, неоднородность периоста, без достоверных

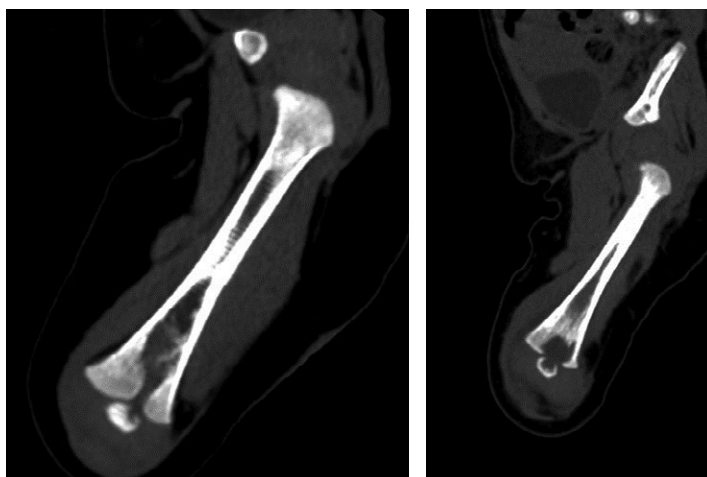


Рис. 2. Пациент С. (5 суток с начала заболевания). Компьютерная томография правого бедра
Fig. 2. Patient S. (5 days after illness onset). CT scan of the right thigh

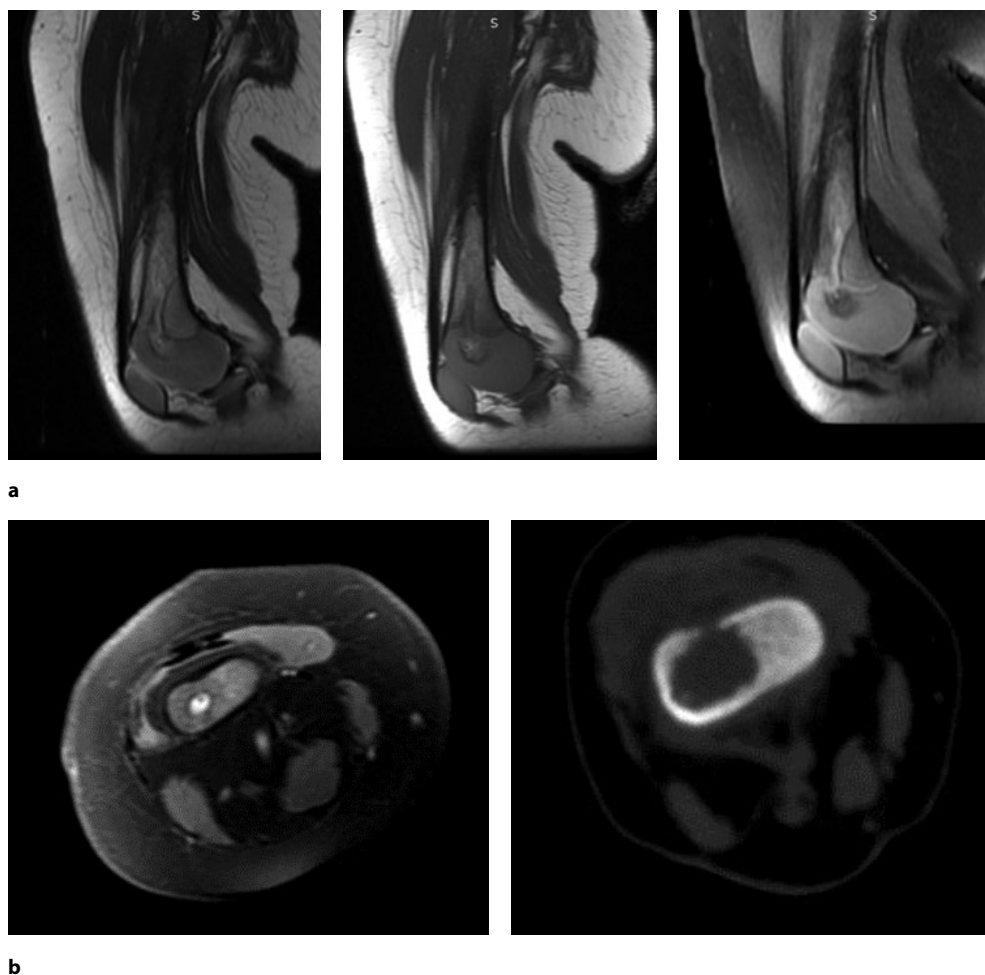


Рис. 3. Пациент С. (5 суток с начала заболевания). Сканы магнитно-резонансной томографии правого бедра в сагиттальной (а) и аксиальной (б) плоскостях
Fig. 3. Patient S. (5 days after illness onset). Magnetic resonance imaging scans of the right thigh in the sagittal (a) and axial (b) planes

признаков деструкции. Выполнена операция – остеопункция и остеоперфорация правой бедренной кости.

В бактериологическом исследовании посева операционного материала выделены: *Staphylococcus aureus* + *Klebsiella pneumoniae*, с определенной чувствительностью к антибиотикам. Антибиотикотерапия проведена в течение 28 суток (3 курса) – парентеральные пути введения.

В дальнейшем (и по сей день) проводится наблюдение за ребенком в кабинете катамнеза с выполнением полного комплекса восстановительного лечения (физиопроцедур и пр.).

Осмотрен в катамнезе 8 месяцев. Жалобы мать ребенка не высказывает. Нижние конечности одинаковой длины. Конфигурация суставов не изменена, объем



Рис. 4. Пациент С. (интраоперационное фото): а – по вскрытии костномозгового канала при остеоперфорации правой бедренной кости выделился густой гной; б – рентгеновский контроль (навигация) положения дренажной трубки в костномозговом канале

Fig. 4. Patient S. (intraoperative photo): a – after opening the medullary canal due to osteoperforation of the right femur, thick pus was released; b – X-ray control (navigation) of the position of the drainage tube in the medullary canal

движений в суставах в физиологических амплитудах не ограничен. В области правого бедра – послеоперационный рубец. На контрольных рентгеновских снимках (рис. 5) зон деструкции не выявлено.



Рис. 5. Пациент С. Рентгенография правого бедра в 2 проекциях спустя 8 месяцев после перенесенного острого гематогенного остеомиелита

Fig. 5. Patient S. X-ray of the right hip in 2 projections 8 months after acute hematogenous osteomyelitis

Пациентка Р., родилась от 1-х родов у женщины 21 года, масса тела при рождении 4278,0 г, доношенная новорожденная девочка в сроке гестации 41 неделя, при рождении в реанимационных мероприятиях не нуждалась. Оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. При обследовании в родильном отделении в общих анализах выявлены лейкоцитоз, повышенная концентрация СРБ – получила курс антибиотиков. По завершении диагностических и лечебных мероприятий выписана по месту жительства в удовлетворительном состоянии. На 25-е сутки жизни (спустя 7 суток с начала заболевания) самообращение в приемный покой с жалобами со стороны матери на отсутствие движений в левой руке у ребенка, на беспокойство, на болезненную реакцию при прикосновениях к левой руке девочки.

Состояние при поступлении в отделение среднетяжелое, что было обусловлено интоксикацией и болевым синдромом. Реакция на осмотр адекватная. Температурная реакция 36,8 °С. Форма черепа обычная, округло-овальная. Большой родничок выполнен, не выбухает, не пульсирует. Кожа бледно-розовая. Тurgor мягких тканей не изменен. Эластичность кожи не снижена. ЧДД 42 в минуту. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, правильного ритма, ЧСС 156 в мин. По внутренним органам – без значительных отклонений. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Отеков нет. Стул самостоятельный, кашицеобразный.

Status localis: визуально верхние конечности выглядели симметричными, анатомические оси конечностей близки к правильным. Активные движения в левом плечевом и локтевом суставах сохранены. Отека, гиперемии, флюктуации не отмечено. Отмечается беспокойство ребенка при пальпации в области нижней трети левого плеча.

Лабораторные тесты: WBC (лейкоциты) $17,5 \times 10^9/\text{л}$; HGB (гемоглобин) 138 г/л; RBC (эритроциты) $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$; HCT (гематокрит) 38,0%; PLT (тромбоциты) $604 \times 10^9/\text{л}$. Прокальцитонин 0,2 нг/мл; пресепсин 203,00 пг/мл; С-реактивный белок 35,50 г/л.



Рис. 6. Пациентка Р. (7 суток с начала заболевания). Рентгенография левой верхней конечности в прямой проекции в день госпитализации

Fig. 6. Patient R. (7 days from the onset of the disease) X-ray of the left upper limb in a direct projection on the day of hospitalization

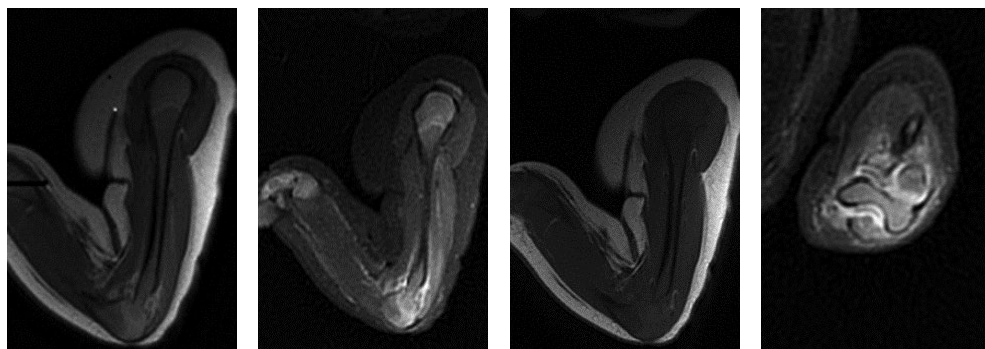


Рис. 7. Пациентка Р. (7 суток от начала заболевания). Сканы магнитно-резонансной томографии левого плеча
Fig. 7. Patient R. (7 days since illness onset). Magnetic resonance imaging scans of the left shoulder

На УЗИ мягких тканей левого плеча и одноименного сустава описаны ультразвуковые признаки синовита локтевого сустава.

На стандартных рентгенограммах левого плеча и предплечья костно-травматической и деструктивной патологии не выявлено. Выполнено МРТ-исследование левого плеча и предплечья. Выявлены признаки воспалительного процесса с вовлечением дистального отдела левой плечевой кости и проксимального отдела локтевой

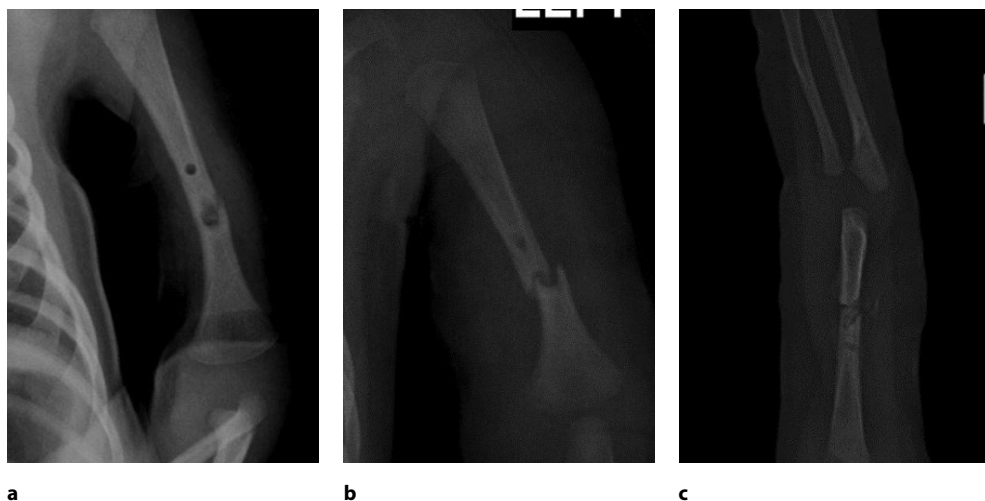


Рис. 8. Пациентка Р. (после операции выполнялась иммобилизация липкопластырным вытяжением). Рентгенография левой плечевой кости в прямой проекции: а – через 3 суток после выполнения остеоперфорационных отверстий диагностирован патологический перелом диафиза левой плечевой кости; б – 4 суток после диагностики перелома; в – 9 суток после диагностики перелома, продольная ось кости восстановлена
Fig. 8. Patient R. (immobilization with adhesive traction was performed after the operation). Radiography of the left humerus in a direct projection: a – 3 days after the osteoperforation holes were made, a pathological fracture of the diaphysis of the left humerus was diagnosed; b – 4 days after the fracture was diagnosed; c – 9 days after the fracture was diagnosed, the longitudinal axis of the bone was restored

и лучевой кости в виде диффузного отека, левого локтевого сустава в виде проявлений синовита с умеренно выраженным выпотом, а также мягких тканей дистальной трети левого плеча. Зон деструкции, периостальной реакции достоверно не выявлено (рис. 7). При пункции локтевого сустава гноя не получено.

Несмотря на полученные результаты заподозрен ОГО метаэпифиза левой плечевой кости. Выполнена операция – остеопункция и остеоперфорация левой плечевой кости; из костномозгового канала получен жидкий гной с кровью под давлением. После операции в качестве обездвиживания пораженного сегмента конечности применен метод липкопластырного вытяжения (по Шеде). На 3-и послеоперационные сутки диагностирован поперечный перелом в нижней трети диафиза (в зоне остеоперфорации) левой плечевой кости со смещением отломков.

Острый инфекционно-воспалительный процесс удалось купировать, и наряду с этим происходило формирование избыточной костной мозоли в месте сопоставления костных отломков левой плечевой кости.

В бактериологическом исследовании посева операционного материала выделены: *Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus epidermidis* с определенной чувствительностью к антибиотикам. Антибиотикотерапия проведена в течение 28 суток (3 курса) – парентеральные пути введения [2]. Иммобилизация левой верхней конечности проведена на липкопластырном вытяжении в течение 3 недель, затем – фиксация продолжена съемным ортезным *longuette* еще 2 недели. В дальнейшем – наблюдение и восстановительное лечение в кабинете катамнеза центра под контролем детского хирурга и детского ортопеда. Осмотрена в катамнезе спустя 2 года: жалоб от матери ребенка нет. Верхние конечности одинаковой длины. Конфигурация суставов не изменена, объем движений в суставах в физиологических амплитудах не ограничен. В области левого плеча – послеоперационный рубец.



Рис. 9. Пациентка Р. (спустя 15 и 21 сутки с момента операции проводится консервативное лечение на липкопластырном вытяжении). Контрольные рентгенографии левой плечевой кости: а, б – спустя 15 суток после операции; с – спустя 21 день. Формирование избыточной костной мозоли в месте сопоставления костных отломков левой плечевой кости

Fig. 9. Patient R. (15 and 21 days after surgery, conservative treatment with adhesive traction is underway). Check radiographs of the left humerus: а, b – 15 days after surgery; с – 21 days after surgery. Excessive callus formation at the junction of the bone fragments of the left humerus

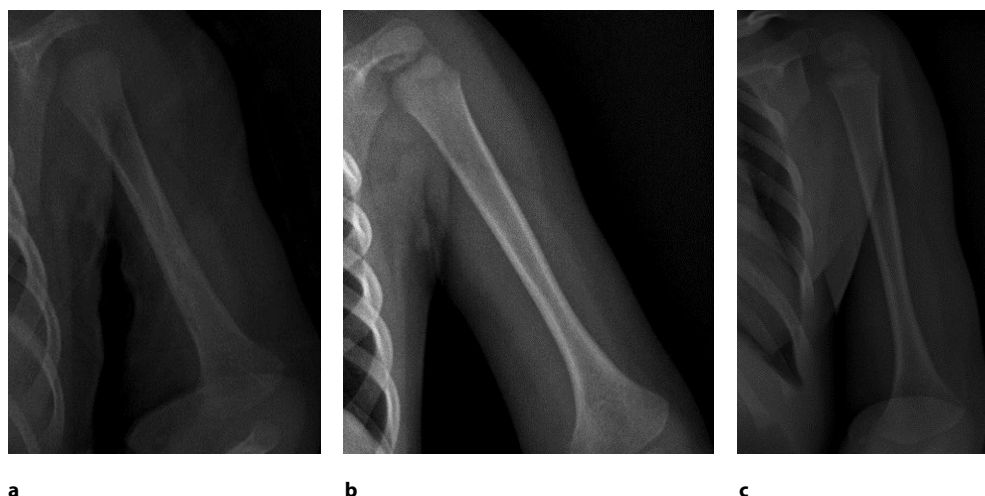


Рис. 10. Пациентка Р. (спустя 3 и 19 месяцев с момента операции). Рентгенограммы левой плечевой кости после перенесенного неонатального остеомиелита, осложненного поперечным переломом: а – в прямой проекции спустя 3 мес.; б, с – в 2 проекциях спустя 19 месяцев
Fig. 10. Patient R. (3 and 19 months after surgery). X-rays of the left humerus after neonatal osteomyelitis complicated by a fracture: а – AP view 3 months later; б, с – in two views 19 months later

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Младший возраст и низкие сроки гестации являются критическим фактором для развития неонатального остеомиелита, септических манифестаций и местных осложнений (в том числе – переломов пораженных костей).

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения ОГО у новорожденных детей во многом зависит от первичного звена. Если врачи-педиатры вовремя заподозрят диагноз ОГО и направят ребенка на консультацию к хирургу, это позволит эффективно санировать процесс с благоприятными клиническими и функциональными результатами в среднесрочной и долгосрочной перспективе.

В рентггеннегативную фазу заболевания при характерной клинической картине остеомиелита, в том числе в случаях «лабораторной тишины», для обоснования оперативного вмешательства на ранней стадии рекомендуется выполнение УЗИ и МРТ.

При лечении новорожденных пациентов с ОГО к остеоперфорациям необходимо относиться с осторожностью, по возможности воздерживаться от них, ограничиваясь пункциями кости, так как малая по диаметру кость, находящаяся в воспалительном состоянии, при остеоперфорации может легко сломаться. Патологические переломы, возникшие при ОГО, в том числе и на фоне хирургического лечения, относятся к редким осложнениям и в настоящее время недостаточно изучены, тем не менее наш небольшой опыт позволяет утверждать, что липкопластырное вытяжение (по Шеде) позволяет иммобилизовать пораженную конечность, легко применимо и не требует дополнительных оперативных пособий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Popescu B., Tevanov Iu., Carp M., Ulici Al. Acute hematogenous osteomyelitis in pediatric patients: epidemiology and risk factors of a poor outcome. *J Int Med Res.* 2020;48(4):0300060520910889. doi: 10.1177/0300060520910889 – Pubmed.
2. Hajósi-Kalcakosz S., Varga E., Öri D., Ráskai Cs., et al. Clinical Characteristics and Follow-Up of Children with Primary Haematogenous Osteomyelitis and Septic Arthritis: Eight Years of Experience from Hungary. *Antibiotics (Basel).* 2025;14(8):821. doi: 10.3390/antibiotics14080821 – Pubmed.
3. Zhan C., Zhou B., Du J., Chen L. Clinical analysis of 17 cases of neonatal osteomyelitis: a retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(2): e14129. doi: 10.1097/MD.00000000000014129 – Pubmed.
4. Akberov R., Lyyurov D., Svarich V. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatric surgery.* 2016;20(4). doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-4-200-203
5. Wang H., Ni X., Cheng G., Wang L., Wang J. Neonatal osteomyelitis: a case series and literature review. *Transl Pediatr.* 2025;14(5):871–880. doi: 10.21037/tp-2025-45 – Pubmed.
6. Cui Yi., Zhang Yu., Wang L., Wang F., et al. Clinical characteristics and risk factors for pathological fractures in children with Staphylococcus aureus osteoarticular infections: a retrospective cohort study. *Ital J Pediatr.* 2025;51:298. doi: 10.1186/s13052-025-02138-w – Pubmed.
7. Sun K., Zhang Ch., Mao Z., Wang Ch. et al. Clinical characteristics of neonatal and infant osteomyelitis and septic arthritis: a multicenter retrospective study. *J Pediatr (Rio J).* 2024;100(4):430–437. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.03.003 – Pubmed.
8. Guo J., Feng W., Song B., Zhu D., et al. Clinical characteristics and risk factors for poor prognosis in children with complicated acute hematogenous osteomyelitis treated with vacuum sealing drainage. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025;26(1):963. doi: 10.1186/s12891-025-09094-w – Pubmed.
9. Ono S., Fujimoto H., Kawamoto Yu. A Rare Full-Term Newborn Case of Rib Osteomyelitis with Suspected Preceding Fracture. *AJP Rep.* 2016;6(1):e104–7. doi: 10.1055/s-0035-1570320 – Pubmed.
10. Zargarbashi R., Vosoughi F., Shaker F., Seifi M., et al. Management of pathologic fracture of long bones as a complication of acute osteomyelitis: a challenging task for orthopedic surgeons. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025;26:586. doi: 10.1186/s12891-025-08900-9 – Pubmed.
11. Alaia E., Chhabra A., Simpfendorfer C. et al. MRI nomenclature for musculoskeletal infections. *Skeletal Radiol.* 2021;50(12):2319–47. doi: 10.1007/s00256-021-03807-7 – Pubmed.



Лим М.В.¹ ✉, Хусаинова В.Д.², Узбеков А.Х.³

¹ Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

² Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр, Самарканд, Узбекистан

³ Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, Самарканд, Узбекистан

Оптимизация микроклимата в комплексном лечении острого стенозирующего ларинготрахеита у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Лим М.В., Хусаинова В.Д., Узбеков А.Х.; сбор материала, обработка и написание текста статьи – Лим М.В., Хусаинова В.Д.; редактирование – Лим М.В., Узбеков А.Х.

Для цитирования: Лим М.В., Хусаинова В.Д., Узбеков А.Х. Оптимизация микроклимата в комплексном лечении острого стенозирующего ларинготрахеита у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):280–286. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.020>

Подана: 07.03.2026

Принята: 08.06.2026

Контакты: korisarimi@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить эффективность оптимизации микроклимата в комплексном лечении острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ) у детей.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное клиническое исследование 101 пациента с диагнозом ОСЛТ в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Пациенты были распределены на 2 группы: I группа (n=47) – пациенты, которым на фоне стандартной терапии проводились очистка и увлажнение воздуха в палатах; II группа контрольная (n=54) – пациенты, получавшие стандартную терапию.

Результаты. Установлено, что при проведении комплексной оптимизации микроклимата в палатах уже через 3 ч наблюдается снижение уровня PM_{1.0}, PM_{2.5}, PM₁₀, TVOC, HCHO и AQI, а также увеличение относительной влажности до оптимальных значений (P<0,05) в сравнении с контрольной группой без коррекции микроклимата. Клиническая оценка показала, что на 2-е сутки в основной группе наблюдалось более выраженное снижение показателей стридора, нарушений дыхания и суммарного балла по шкале Уэстли по сравнению с контрольной группой (P<0,05). К 3-м суткам различия сохранялись по показателю стридора и суммарному баллу шкалы Уэстли (P<0,05).

Заключение. Оптимизация микроклимата в палатах пациентов ассоциировалась с более выраженным регрессом клинической симптоматики ОСЛТ, включая снижение показателей стридора, нарушения дыхания и суммарного балла по шкале Уэстли, а также с сокращением длительности госпитализации, что позволяет рассматривать оптимизацию микроклимата как эффективное дополнение к стандартной терапии у детей.

Ключевые слова: острый стенозирующий ларинготрахеит, круп, дети, микроклимат, воздухоочистка, увлажнение воздуха, шкала Уэстли, PM2.5

Lim M.¹✉, Khusainova V.², Uzbekov A.³

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

² Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center, Samarkand, Uzbekistan

³ Samarkand Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Samarkand, Uzbekistan

Microclimate Optimization in the Comprehensive Treatment of Acute Stenosing Laryngotracheitis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Lim M., Khusainova V., Uzbekov A.; data collection, processing and manuscript drafting – Lim M., Khusainova V.; editing – Lim M., Uzbekov A.

For citation: Lim M., Khusainova V., Uzbekov A. Microclimate Optimization in the Comprehensive Treatment of Acute Stenosing Laryngotracheitis in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):280–286. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.020>

Submitted: 07.03.2026

Accepted: 08.06.2026

Contacts: korisarimi@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the effectiveness of optimizing the ward microclimate in the comprehensive treatment of acute stenosing laryngotracheitis (ASLT) in children.

Materials and methods. A prospective comparative clinical study was conducted involving 101 patients aged 6 months to 5 years diagnosed with ASLT. The patients were divided into two groups: Group I (n=47), in which, in addition to standard therapy, air purification and humidification were carried out in the wards; and Group II (control, n=54), whose patients received standard therapy only.

Results. It was found that comprehensive optimization of the ward microclimate led, within 3 hours, to a decrease in PM1.0, PM2.5, PM10, TVOC, HCHO and AQI levels, as well as an increase in relative humidity to optimal values ($P<0.05$) compared with the control group without microclimate correction. Clinical assessment showed that by day 2 the main group demonstrated a more pronounced reduction in stridor, respiratory impairment, and total Westley score compared with the control group ($P<0.05$). By day 3, significant differences persisted for stridor and total Westley score ($P<0.05$).

Conclusion. The optimization of the ward microclimate was associated with more pronounced regression of ASLT clinical symptoms, including decreased stridor, respiratory impairment and total Westley score, as well as a shorter hospital stay. This allows considering microclimate optimization as an effective addition to standard therapy in children.

Keywords: acute stenosing laryngotracheitis, croup, children, microclimate, air purification, air humidification, Westley score, PM2.5

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ) остается одной из наиболее частых причин госпитализации детей раннего возраста и нередко сопровождается развитием дыхательной недостаточности различной степени тяжести [1]. Несмотря на стандартизацию подходов к терапии, включающих применение ингаляционных и системных глюкокортикостероидов [2], а также адреналина [3], проблема повышения эффективности лечения остается актуальной, что обуславливает необходимость поиска дополнительных немедикаментозных факторов воздействия на течение заболевания.

В последние годы все большее внимание уделяется влиянию факторов окружающей среды, в частности качества воздуха, на развитие и течение респираторной патологии у детей. По данным ВОЗ, загрязнение воздуха является одним из ведущих факторов риска для здоровья детей, при этом около 93% детского населения мира подвергается воздействию воздуха с уровнем загрязнения, превышающим рекомендуемые нормативы [4]. Установлено, что воздействие мелкодисперсных частиц и токсичных газов способствует повреждению респираторного эпителия, нарушению мукоцилиарного клиренса и повышению восприимчивости к инфекциям дыхательных путей [5]. Даже относительно низкие концентрации загрязнителей воздуха ассоциированы с увеличением частоты острых респираторных заболеваний у детей [6].

В Республике Узбекистан отмечается неблагоприятная тенденция к ухудшению качества атмосферного воздуха [7], обусловленная промышленными, транспортными и природно-климатическими факторами (засушливый климат с низкой относительной влажностью воздуха на протяжении большей части года).

Роль микроклимата в помещениях, особенно в условиях стационара, приобретает особое значение, поскольку дети проводят значительную часть времени в закрытых пространствах [8]. Показано, что параметры воздуха, включая уровень загрязнения, влажность и содержание летучих органических соединений, могут существенно влиять на течение бронхообструктивных и воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей [9]. Кроме того, в ряде исследований подчеркивается значимое влияние загрязнения воздуха на течение бронхиальной астмы и других респираторных заболеваний у детей [10].

Таким образом, в условиях сохраняющегося роста загрязнения воздуха и неблагоприятных климатических особенностей в мире и регионе изучение эффективности оптимизации микроклимата в комплексном лечении острого стенозирующего ларинготрахеита у детей представляется актуальным и обоснованным.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность оптимизации микроклимата в комплексном лечении ОСЛТ у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 101 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с диагнозом ОСЛТ (J05.0 по МКБ-10). Набор пациентов осуществлялся среди госпитализированных в Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр в отделения пульмонологии и аллергологии, детской реанимации в период с сентября 2024 по декабрь 2025 г.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от проводимых мероприятий по оптимизации микроклимата: I группа (n=47) – пациенты, которым на фоне стандартной терапии проводились очистка и увлажнение воздуха в палатах; II группа контрольная (n=54) – пациенты, получавшие стандартную терапию без применения воздухоочистки и увлажнения воздуха.

Стандартная терапия осуществлялась в соответствии с действующими клиническими протоколами лечения острого стенозирующего ларинготрахеита и включала: при I степени стеноза – ингаляции будесонида и мероприятия по увлажнению воздуха; при II степени – дополнительно ингаляции адреналина и системную кортикостероидную терапию, при III степени – повторные ингаляции адреналина, системные кортикостероиды, кислородотерапию, а при необходимости – перевод в отделение детской реанимации с решением вопроса об интубации трахеи.

Критерии включения: возраст от 6 месяцев до 5 лет, наличие клинически подтвержденного диагноза острого стенозирующего ларинготрахеита, госпитализация в указанные отделения, информированное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие врожденных аномалий дыхательных путей, хронических заболеваний легких, тяжелых сопутствующих соматических и неврологических заболеваний, а также отказ родителей от участия в исследовании.

Общеклинические методы: проводился сбор анамнеза, физикальное обследование, оценка витальных показателей. Тяжесть состояния пациентов и динамика степени тяжести заболевания оценивались с использованием шкалы Уэстли [11], включающей оценку стридора, втяжения уступчивых мест грудной клетки, характера дыхания, наличия цианоза и уровня сознания.

Оценка параметров микроклимата и загрязненности воздуха: измерения качества воздуха проводились непосредственно в палатах пациентов с использованием автономного монитора качества воздуха HTI HZ700-PRO (Россия). Оценивались следующие показатели: концентрация углекислого газа (CO₂, ppm), мелкодисперсные частицы (PM1.0, PM2.5, PM10, мкг/м³), уровень летучих органических соединений (TVOC, мг/м³), формальдегида (HCHO, мг/м³), индекс качества воздуха (AQI), а также температура (°C) и относительная влажность воздуха (%).

Статистический анализ: для сравнения количественных показателей между группами применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении данных или U-критерий Манна – Уитни при его отсутствии. Для анализа категориальных данных использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистическая достоверность различий принималась при уровне значимости $p < 0,05$. Обработка данных выполнена с использованием программы SPSS Statistics 26.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены основные клинико-анамнестические характеристики сравниваемых групп. Установлено, что группы были сопоставимы по возрасту, полу, массе тела, длительности заболевания до госпитализации, температуре тела, частоте дыхательных движений и уровню сатурации кислорода ($P > 0,05$).

Длительность госпитализации в I группе составила $3,8 \pm 1,2$ сут, во II группе – $4,4 \pm 1,5$ сут ($P < 0,05$).

Таблица 1
Основные характеристики сравниваемых групп
Table 1
Main characteristics of the compared groups

Показатель	I группа (n=47)	II группа (n=54)	P
Возраст, лет (M±SD)	2,8±1,4	2,9±1,5	>0,5
Мальчики/девочки, n (%)	29/18 (61,7/38,3%)	31/23 (57,4/42,6%)	>0,5
Масса тела, кг (M±SD)	14,3±4,1	14,8±4,3	>0,5
Длительность болезни до госпит., сут (M±SD)	1,4±0,6	1,3±0,6	>0,2
Температура тела при поступлении, °C (M±SD)	37,8±0,5	37,7±0,6	>0,2
ЧД при поступлении, мин (M±SD)	34,2±4,8	33,8±5,1	>0,5
SpO ₂ при поступлении, % (M±SD)	95,8±1,6	95,6±1,7	>0,5
Длительность госпитал., сут (M±SD)	3,8±1,2	4,4±1,5	<0,05

Примечание: P – достоверность различий показателей сравниваемых групп.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика показателей микроклимата в палатах обследуемых пациентов в зависимости от проводимых мероприятий. В I группе, где проводилась комплексная коррекция микроклимата, уже через 3 ч отмечено статистически значимое улучшение качества воздуха: снижение концентрации мелкодисперсных частиц (PM1.0, PM2.5, PM10), летучих органических соединений (TVOC), формальдегида (НСНО), а также общего индекса загрязнения воздуха (AQI) (P<0,05). Одновременно наблюдалось увеличение относительной влажности воздуха до оптимальных значений. Во II группе, где данные мероприятия не проводились, показатели микроклимата за аналогичный период существенно не изменялись.

В табл. 3 представлены показатели шкалы Уэстли у обследованных пациентов в динамике наблюдения. При поступлении значения всех параметров в сравниваемых группах были сопоставимы. На 2-е сутки в I группе отмечалось более выраженное снижение показателей стридора, дыхания и суммарного балла по шкале Уэстли по сравнению с II группой (P<0,05). К 3-м суткам наблюдения различия между группами

Таблица 2
Сравнительная характеристика показателей микроклимата в палатах обследуемых
Table 2
Comparative characteristics of microclimate indicators in the wards of the examined patients

Показатель M±SD	I группа (n=47)		II группа (n=54)	
	При поступлении	Через 3 ч	При поступлении	Через 3 ч
CO ₂ , ppm	1098,4±42,6	1081,2±35,4	1103,7±38,9	1099,1±40,2
PM1.0, мкг/м ³	24,8±3,2	7,1±1,4*	25,3±3,4	24,9±3,1
PM2.5, мкг/м ³	43,6±5,1	8,3±2,3*	44,2±4,8	43,8±5,0
PM10, мкг/м ³	62,4±6,7	10,4±3,2*	63,1±7,0	62,7±6,8
TVOC, мг/м ³	0,361±0,044	0,011±0,004*	0,365±0,041	0,358±0,039
НСНО, мг/м ³	0,107±0,012	0,008±0,003*	0,109±0,011	0,106±0,013
AQI, баллы	121,7±12,5	22,3±3,6*	122,2±14,7	121,8±16,2
Температура, °C	25,3±0,6	25,2±0,5	25,4±0,5	25,3±0,6
Влажность, %	32,8±2,4	52,1±6,7*	33,2±2,1	34,1±3,7

Примечание: * достоверность различий <0,05 между показателями сравниваемых групп.

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей шкалы Уэстли среди обследованных
Table 3
Comparative characteristics of Westley score indicators among the examined patients

Параметр шкалы Уэстли	I группа (n=47)			II группа (n=54)		
	При поступлении	2-е сутки	3-и сутки	При поступлении	2-е сутки	3-и сутки
Стридор (0–2 балла)	1,64±0,44	1,12±0,38*	0,58±0,29*	1,71±0,43	1,28±0,41	0,77±0,33
Втяжение уступ. мест гр. кл. (0–3 балла)	1,42±0,57	0,74±0,42	0,32±0,25	1,46±0,61	0,81±0,45	0,35±0,29
Дыхание (0–2 балла)	1,09±0,29	0,71±0,27*	0,34±0,22	1,12±0,32	0,82±0,29	0,41±0,24
Цианоз (0–5 баллов)	1,72±0,53	0,62±0,31	0,18±0,12	1,70±0,42	0,68±0,34	0,20±0,15
Уровень сознания (0–5 баллов)	0,51±0,21	0,12±0,08	0,04±0,03	0,53±0,19	0,14±0,09	0,05±0,04
Суммарный балл по шкале Уэстли	6,38±1,41	3,31±1,02*	1,46±0,68*	6,52±1,38	3,73±1,11	1,75±0,74

Примечание: * достоверность различий <0,05 между показателями сравниваемых групп.

сохранялись и были статистически значимыми по показателю стридора и суммарному баллу шкалы Уэстли ($P<0,05$). По остальным параметрам достоверных различий не выявлено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что включение оптимизации микроклимата в состав комплексной терапии ОСЛТ у детей сопровождалось не только быстрым улучшением параметров воздушной среды, но и более благоприятной клинической динамикой. В нашем исследовании в основной группе было отмечено значимое снижение концентраций PM_{1.0}, PM_{2.5}, PM₁₀, TVOC, HCHO и AQI при одновременном повышении относительной влажности воздуха до 52,1±6,7%, при этом выявлено более быстрое улучшение показателей стридора, проходимости дыхательных путей и суммарного балла по шкале Уэстли, а также сокращение длительности госпитализации по сравнению с контролем. Эти данные указывают на то, что клинический эффект, вероятно, связан с комплексным изменением качества вдыхаемого воздуха.

Такое толкование согласуется с современными представлениями о роли загрязнения воздуха в формировании и утяжелении респираторной патологии у детей. Обзоры Bjornson и Johnson подчеркивают, что круп представляет собой воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, при котором даже умеренное усиление отека слизистой может приводить к клинически значимому сужению просвета дыхательных путей у ребенка раннего возраста [12]. На этом фоне любые дополнительные ингаляционные раздражители потенциально способны замедлять регресс стеноза.

Наши данные также хорошо вписываются в более широкий экологический контекст. По данным ВОЗ и современных обзоров, дети являются наиболее уязвимой группой к воздействию загрязненного воздуха; воздействие PM_{2.5} и других компонентов аэрозоля связано с повышением риска острых респираторных инфекций и ухудшения респираторных исходов [4]. Следовательно, снижение содержания мелкодисперсных частиц и химических загрязнителей в палатном воздухе в условиях

стационара может рассматриваться как патогенетически обоснованное дополнение к базисной терапии ОСЛТ.

Дополнительным аргументом в пользу такой интерпретации являются исследования, выполненные при других респираторных заболеваниях у детей. В рандомизированном исследовании Lei и соавт. продемонстрировано, что интенсивная очистка воздуха в разных помещениях ассоциировалась с улучшением респираторной функции у детей [13], что подтверждает общую клинико-патогенетическую закономерность, а именно: улучшение качества воздуха способно положительно влиять на течение детской респираторной патологии.

Современные обзоры Wolkoff, Guarnieri и соавт. также указывают, что сухой воздух ниже 30–40% может ухудшать функциональное состояние слизистой оболочки и мукоцилиарный клиренс, тогда как диапазон 40–60% рассматривается как наиболее благоприятный для дыхательных путей [14, 15]. Следовательно, повышение влажности в палатах у наших пациентов, вероятно, способствовало более быстрому регрессу местных проявлений стеноза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование воздухоочистки и увлажнения в палатах пациентов сопровождалось быстрым и достоверным улучшением параметров воздушной среды, что ассоциировалось с более выраженным регрессом клинической симптоматики ОСЛТ, включая снижение показателей стридора, нарушение дыхания и суммарного балла по шкале Уэстли, а также с сокращением длительности госпитализации, что позволяет рассматривать оптимизацию микроклимата как эффективное дополнение к стандартной терапии у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Johnson DW. Croup. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:0321.
2. Aregbesola A, Tambe P, et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;CD001955.
3. Bjornson CL, Klassen TP. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD006619.
4. World Health Organization. *Air pollution and child health: prescribing clean air.* Geneva: WHO; 2018.
5. Esposito S, Fainardi V, Titolo A, et al. How air pollution fuels respiratory infections in children: current insights. *Front Public Health.* 2025;13:1567206.
6. Dondi A, Carbone C, Manieri E, Zama D, Del Bono C, Betti L, Biagi C, Lanari M. Outdoor Air Pollution and Childhood Respiratory Disease: The Role of Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(5):4345.
7. Abdullajanov B, Kholmatov M, Ergashkhojayeva S, Tursunov A, Shodmanov J. Comparative assessment of PM2.5 pollution in Uzbekistan and international air quality standards. *Ecological Questions.* 2026;37(1):1–13.
8. Nardocci AC, Nogueira T, Piai K, Cavendish TA, et al. Indoor environment exposure and children's health. *Curr Opin Environ Sci Health.* 2023;32:100449.
9. Lim M.V., Rizaev J.A., Shavazi N.M. Impact of inhaled air properties on the course of broncho-obstructive syndrome in children. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky.* 2023;102(1):183–185. (in Russian)
10. Lim M., Nasyrova A., Abdukadyrova N., Atayeva M. Impact of Air Pollution on the Course of Bronchial Asthma in Children. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(3):397–403. (in Russian)
11. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *Am J Dis Child.* 1978 May;132(5):484–7.
12. Bjornson CL, Johnson DW. Croup in children. *CMAJ.* 2013;185(15):1317–1323.
13. Lei J, et al. Respiratory benefits of multisetting air purification in children: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(11):e2443256.
14. Wolkoff P. Indoor air humidity revisited: Impact on acute symptoms, work productivity, and risk of influenza and COVID-19 infection. *Int J Hyg Environ Health.* 2024;256:114313.
15. Guarnieri G, Balmes JR, Rice MB. Relative humidity and its impact on the immune system and respiratory health. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9456.

<https://doi.org/10.34883/Pl.2026.14.2.021>



Саркисян Е.А.¹ ✉, Зизюкина К.С.¹, Соколов И.В.¹, Ушакова А.И.¹, Морозов С.Л.^{1,2},
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

Особенности течения норовирусной инфекции у новорожденных и детей раннего возраста: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Морозов С.Л., Саркисян М.А.; анализ и подготовка данных, написание текста – Зизюкина К.С., Соколов И.В., Ушакова А.И.; научное редактирование – Саркисян Е.А., Саркисян М.А., Шумилов П.В., Морозов С.Л.

Для цитирования: Саркисян Е.А., Зизюкина К.С., Соколов И.В., Ушакова А.И., Морозов С.Л., Саркисян М.А., Шумилов П.В. Особенности течения норовирусной инфекции у новорожденных и детей раннего возраста: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):287–297. <https://doi.org/10.34883/Pl.2026.14.2.021>

Подана: 04.03.2026

Принята: 05.06.2026

Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Норовирусная инфекция (МКБ-10 – A08.1) – острое инфекционное антропонозное заболевание, вызываемое возбудителем рода *Norovirus*, характеризующееся развитием гастрита, гастроэнтерита и синдрома дегидратации. Наиболее тяжелое течение заболевания, вызванного *Norovirus*, встречается в группе детей неонатального периода. Течение инфекционного процесса в этой возрастной группе приводит к тяжелым электролитным нарушениям с развитием эксикоза, эндотоксинемии, реализации системной воспалительной реакции с коагуляционными нарушениями, приводящими к повышенной частоте некротизирующего энтероколита. В русскоязычной литературе представлено крайне мало информации о течении норовирусной инфекции у новорожденных, однако осложненное течение заболевания в этой группе требует тщательного изучения особенностей инфекционного процесса и разработки мер профилактики против *Norovirus*. В настоящей статье рассматриваются особенности течения норовирусной инфекции у новорожденных и детей первого года, подходы к диагностике и лечению, а также перспективы в разработке специфической профилактики норовирусной инфекции.

Ключевые слова: норовирус, норовирусная инфекция, норовирусный гастроэнтерит, некротизирующий энтероколит, вакцинация

Sarkisyan H.¹ ✉, Zizyukina K.¹, Sokolov I.¹, Ushakova A.¹, Morozov S.^{1,2}, 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

Special Features of Norovirus Infection Course in Newborns and Young Children: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept – Sarkisyan H., Shumilov P., Morozov S., Sarkisyan M.; data analysis and preparation, text
writing – Zizyukina K., Sokolov I., Ushakova A.; scientific editing – Sarkisyan H., Sarkisyan M., Shumilov P., Morozov S.

For citation: Sarkisyan H., Zizyukina K., Sokolov I., Ushakova A., Morozov S., Sarkisyan M., Shumilov P. Special Features of
Norovirus Infection Course in Newborns and Young Children: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):287–297.
(In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.021>

Submitted: 04.03.2026

Accepted: 05.06.2026

Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

Norovirus infection (ICD-10 – A08.1) is an acute infectious anthroponotic disease caused by the pathogen Norovirus, characterized by gastritis, gastroenteritis, and dehydration syndrome. The most severe course of the disease caused by Norovirus occurs in children of the neonatal period. The course of the infectious process in this age group leads to severe electrolyte disturbances with exsiccosis, endotoxemia, and the implementation of a systemic inflammatory reaction with coagulation disorders, leading to an increased incidence of necrotizing enterocolitis. The Russian-language literature provides little information on the course of norovirus infection in newborns. However, the complicated course of the disease in this group requires a thorough investigation of the infectious process, and preventive measures should be worked out against Norovirus. This article discusses features of norovirus infection in newborns and children of the first year of life, approaches to diagnosis and treatment, as well as prospects for working out specific prevention against norovirus infection.

Keywords: norovirus, norovirus infection, norovirus gastroenteritis, necrotizing enterocolitis, vaccination

■ ВВЕДЕНИЕ

Норовирусная инфекция (МКБ-10: A08.1 – острая гастроэнтеропатия, вызванная возбудителем Норволк) – вирусное заболевание, вызываемое представителями семейства Calciviridae, рода Norovirus, имеющее фекально-оральный механизм передачи, протекающее в виде острого вирусного гастроэнтерита [1, 2].

Вирус был назван в честь региона Norwalk в Соединенных Штатах Америки, где в

1968 г. впервые была зарегистрирована вспышка заболевания, сам же возбудитель был идентифицирован в 1972 г. [3]. В 1979 г. в Великобритании была зафиксирована одна из первых вспышек норовирусного гастроэнтерита среди детей в возрасте от 1 до 18 месяцев. Клиническая картина инфекции варьировала от бессимптомного носительства до тяжелых форм заболевания. Диагноз норовирусной инфекции был установлен с помощью электронной микроскопии и серологической диагностики, выявившей специфические антитела класса IgM у всех обследованных, включая бессимптомных носителей. Так, норовирус стал определяться как значимый патоген, способный вызывать широкий спектр клинических проявлений гастроэнтерита – от бессимптомного течения до тяжелого продолжительного заболевания [4].

Исследование, проведенное Turcios-Ruiz et al. в 2008 г., было посвящено вспышке некротизирующего энтероколита в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Клиническая картина заболевания включала апноэ, рвоту, вздутие живота и кровь в стуле. При инфекционном поиске в 100% случаев был выявлен норовирус, что и стало поводом для его включения как триггера в развитие некротизирующего энтероколита у детей неонатального возраста [5].

Норовирусная инфекция, входящая в группу острых кишечных инфекций, является существенной проблемой для здравоохранения во всем мире и по настоящий момент, создавая значимую нагрузку на медицинскую систему. Подавляющее большинство детей переносят норовирусную инфекцию в возрасте с 6 месяцев до 5 лет в явной или скрытой форме [6–8]. Дети же до 6 месяцев за счет защиты материнскими антителами болеют реже, однако тяжелое течение инфекционного процесса в этой группе ставит их в значимую группу риска.

Проблема осложненного течения норовирусной инфекции у новорожденных остается малоизученной в русскоязычной литературе [6, 8]. Международный опыт указывает на ассоциацию норовируса с некротизирующим энтероколитом, гемоколитом, ишемией кишки, что хотя и встречается крайне редко, но представляет серьезную диагностическую задачу.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представление особенностей течения норовирусной инфекции с акцентированием внимания на течении инфекционного процесса в группе детей неонатального периода. Особое внимание уделяется перспективам в разработке специфической профилактики против Norovirus.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе написания работы был проведен анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников по ключевым словам: «норовирус», «норовирусная инфекция», «норовирусный гастроэнтерит», «некротизирующий энтероколит», «вакцинация» – с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, научной библиотеки eLibrary.RU, ResearchGate.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Норовирус является ведущим этиологическим фактором небактериальных гастроэнтеропатий в развитых странах. До трети всех случаев диарейного

синдрома ассоциированы с норовирусной инфекцией. Регистрация случаев Norovirus на территории Российской Федерации ведется с 2009 г. Заболеваемость на тот момент составляла 4,4 случая на 100 000 человек [9]. После появления вакцины от ротавирусной инфекции и введения ее в региональные календари профилактических прививок норовирус стал ведущим этиологическим фактором вирусных гастроэнтеритов. В России, как и во всем мире, отмечается значимый рост заболеваемости норовирусом, ежегодно во всем мире фиксируется около 685 миллионов заболевших [9].

К группе риска по инфицированию норовирусом относятся дети раннего возраста, а также пожилые и люди с иммунодефицитными состояниями [10]. В структуре заболеваемости преобладают дети до 5 лет, на долю которых приходится около 30% от всех случаев норовируса, при этом наиболее подвержена инфицированию группа детей в возрасте от 6 до 24 месяцев [11]. Распространенность норовирусной инфекции с возрастом начинает постепенно снижаться [10, 11].

Основной механизм передачи возбудителя норовирусной инфекции фекально-оральный, в меньшей степени аэрогенный. Высокая контагиозность норовируса обусловлена крайне низкой инфицирующей дозой – для развития заболевания достаточно 20 вирионов, в то время как в 1 г кала может обнаруживаться 10^8 – 10^{10} вирусных частиц. Основные пути передачи – контактный, водный, алиментарный. Инкубационный период составляет от 12 до 72 часов [1, 2, 12].

■ ЭТИОЛОГИЯ

Норовирус на основе строения его капсидного белка VP1 (Viral Protein 1 – вирусный белок 1) подразделяют на 10 геногрупп и 49 генотипов. Среди столь значительного генетического разнообразия представителей рода Norovirus патогенными для человека являются геногруппы I, II, IV. Преобладающими генотипами, которые вызывают пандемические вспышки, являются GI.1 и GII.4. Последний обуславливает большинство госпитализаций детей в связи с особенностями его взаимодействия с HGBA человека (Histo-Blood Group Antigen – антигены гистологической группы крови): за счет изменения эпитопов на поверхности вируса и обнажения субдомена P2 VP1 увеличивается «пластичность» эпидемических кластеров, что дает возможность норовирусу связываться с несколькими разными типами HGBA [13–15].

■ СТРУКТУРА НОРОВИРУСА

Норовирусы представляют собой частицы икосаэдрической формы диаметром около 27–35 нм [11]. Геном, представленный + рибонуклеиновой кислотой (+РНК), содержит 3 открытые рамки считывания (ORF – Open Reading Frames). ORF1 транслируется в виде полибелка, который является предшественником 6–7 неструктурных белков вируса (NS1–NS7; NS – non-structural – неструктурные белки): NS1–2 (N-концевой белок), NS3 (хеликаза), NS4 (3A-подобный), NS5 (VPg – viral protein genome-linked (вирусный протеин, связанный с геномом)), NS6 (протеаза) и NS7 (РНК-зависимая РНК-полимераза – RdRp). ORF2 и ORF3 кодируют белки VP1 и VP2 (Viral protein 1, 2 – вирусные белки 1 и 2) [6, 11, 13].

VP1 формирует капсид вируса таким образом, что на поверхности образуются чашеобразные впадины, что и дало название семейству Calciviridae. Большой капсидный белок включает N-концевой домен, S-домен (shell – оболочка) и P-домен (protruding – выступающий). Последний включает 2 субдомена – P1 и P2; субдомен

P2 характеризуется наибольшей вариативностью аминокислотной последовательности, высокой частотой мутаций, а также выраженной иммуногенностью [2, 11]. Функция VP2 до конца не изучена, однако известно, что его отсутствие у вириона значительно снижает стабильность и однородность вирусных частиц [4].

■ ПАТОГЕНЕЗ

Реализация норовирусной инфекции начинается с попадания вируса в желудочно-кишечный тракт при его проглатывании или вдыхании. Устойчивый к кислой среде желудка, норовирус достигает тонкого кишечника, где происходит его адгезия к энтероцитам через связывание с гистогрупповыми антигенами крови. После проникновения в клетку геном вируса высвобождается и становится матрицей для РНК за счет использования факторов инициации трансляции клетки-хозяина [11, 16, 17].

Активная репликация вируса приводит к прямому цитопатическому повреждению энтероцитов. Это вызывает массовую гибель и слущивание клеток, атрофию кишечных ворсинок с развитием дисахаридазной недостаточности. Накопление нерасщепленных веществ, особенно углеводов, создает высокое осмотическое давление в просвете кишечника, нарушает реабсорбцию электролитов и воды, приводя к развитию осмотической диареи и избыточному газообразованию [18–20].

Помимо желудочно-кишечного тракта, возбудитель обладает выраженной тропностью к иммунным клеткам: лимфоцитам, макрофагам, дендритным клеткам, приводя к гибели части клеток за счет угнетения трансляции в макрофагах [2, 21]. Через М-клетки кишечника норовирус способен проникать в кровоток, а далее в центральную нервную систему, что позволяет обнаруживать возбудителя в крови и ликворе [2, 10].

Механизм развития некротизирующего энтероколита при норовирусной инфекции

Ключевым звеном в развитии некротизирующего энтероколита при норовирусной инфекции служит каскад патологических реакций, запускаемый вирусным повреждением [20, 22]. Норовирус потенцирует массивный выброс провоспалительных цитокинов, усугубляя локальное и системное воспаление, нарушая работу системы гемостаза и создавая прямые предпосылки для ишемии кишечной стенки [23]. Прямое цитопатическое действие вируса, связанное с его активной репликацией в энтероцитах тонкого кишечника, приводит к потере целостности кишечного эпителиального барьера [10]. Проникновение внутрипросветной условно-патогенной микрофлоры в толщу кишечной стенки и системный кровоток обуславливает избыточную активацию Toll-подобных рецепторов. Впоследствии происходит специфически распознавание этими рецепторами патоген-ассоциированных (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) и ассоциированных с микроорганизмами (microbe-associated molecular pattern – MAMP) молекулярных паттернов. Все вышеперечисленное приводит к активации иммунокомпетентных клеток и массивному выбросу провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-1, -6 и -8, что способствует развитию системного воспалительного ответа [22].

Медиаторы воспаления вызывают вазоконстрикцию сосудов брыжейки и стенки кишки [20]. Нарушение микроциркуляции приводит к локальной ишемии тканей кишечника, а активация системы коагуляции на фоне воспаления – к тромбозу мелких

сосудов [24, 25].

Особенности гемостаза при норовирусной инфекции, осложненной развитием некротизирующего энтероколита

Развитие некротизирующего энтероколита на фоне норовирусной инфекции запускает каскад системных нарушений, центральным из которых является расстройство гемостаза [20]. Пусковым механизмом служит вирус-индуцированное повреждение целостности кишечного барьера, следствием которого становится транслокация кишечной флоры [23, 26].

Первоначально происходит критическое нарушение баланса свертывающей системы. Активированные моноциты и макрофаги экспрессируют тканевой фактор, что служит пусковым механизмом для образования тромбина. Одновременно с этим угнетается работа противосвертывающих механизмов, что проявляется снижением уровня антитромбина III и протеина С. Параллельно эндотелий сосудов теряет свои защитные свойства, что сопровождается гиперкоагуляцией [24]. Наблюдается формирование микротромбов и коагулопатия потребления. Интенсивное тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла усугубляет ишемию и некроз тканей. Постоянное образование сгустков приводит к истощению запасов тромбоцитов и факторов свертывания, что создает критическую ситуацию, когда на смену тромбозу приходит кровоточивость. Клинически это проявляется гематохезией, гематомезисом и желудочно-кишечными кровотечениями [24].

Воспалительные цитокины стимулируют выброс ингибитора активатора плазминогена, который блокирует процесс растворения тромбов [24]. Это нарушение фибринолиза окончательно усугубляет микроциркуляторные расстройства и способствует нарастанию полиорганной недостаточности [27].

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина норовирусной инфекции складывается из интоксикационного синдрома и симптомокомплекса нарушений работы желудочно-кишечного тракта. Заболевание начинается остро лишь в 5% случаев, чаще же у детей первого года жизни, клиническая картина реализуется в течение 2 дней, что позволяет говорить о подостром течении инфекционного процесса [1, 28, 29].

Системные нарушения

Синдром интоксикации при норовирусной инфекции во всех возрастных группах выражен умеренно, нередко может отсутствовать. Ответ острой фазы, развивающийся как следствие проникновения патогена в организм, проявляется слабостью, вялостью, головными болями, лихорадкой до 38–39 °C [2].

Диспептический синдром

Тошнота и рвота – самые частые симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, которые встречаются более чем у 90% заболевших. Диарейный синдром встречается реже, примерно у 35–38% инфицированных [29]. У взрослых клиническая картина принципиально не отличается от таковой у детей. Намного чаще среди взрослых наблюдается бессимптомное вирусоносительство, что может способствовать распространению норовируса [30].

Дегидратационный синдром

В большинстве случаев норовирусный гастроэнтерит имеет доброкачественное течение с полным выздоровлением в течение 24–72 ч от начала заболевания. Осложнения чаще возникают у детей первого года жизни, у пожилых, а также у людей с иммунодефицитными состояниями. К осложнениям норовирусной инфекции можно отнести дегидратационный синдром, острый гепатит и панкреатит, поражение центральной нервной системы.

Полиорганные нарушения

Электролитные нарушения, наблюдаемые при развитии синдрома дегидратации, сопровождаются изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии и артериальной гипотензии, приглушенности сердечных тонов и снижения периферической перфузии [17, 23].

Возбудитель норовирусной инфекции также имеет тропность к нервной системе. Наиболее часто это проявляется судорожным синдромом, который при норовирусной инфекции встречается чаще, чем при других вирусных гастроэнтеропатиях. Прямое или опосредованное действие норовируса на центральную нервную систему также может приводить к развитию менингита, менингоэнцефалита. Кроме того, *Norovirus* рассматривают как возможный фактор развития синдрома Миллера Фишера (Miller Fisher syndrome) – одной из форм синдрома Гийена – Барре (Guillain – Barré syndrome) [31–33]. Неврологические осложнения, за исключением судорожного синдрома, развиваются обычно через 10–14 дней после начала заболевания на фоне полного благополучия [32].

Особенности течения норовирусной инфекции у новорожденных

У новорожденных при типичном ходе данной инфекции наблюдается течение от умеренного до тяжелого. Тяжелое течение в 90% случаев приводит к развитию критической дегидратации в течение нескольких часов от манифестации заболевания, водно-электролитному дисбалансу и мультисистемным нарушениям [27].

Проблема осложненного течения норовирусной инфекции у новорожденных остается малоизученной [29]. У детей неонатального периода, особенно у недоношенных, может наблюдаться картина некротизирующего энтероколита на фоне норовирусной инфекции [1, 2, 12]. Pelizzo G. et al. в 2013 г. представили 3 случая некротизирующего энтероколита у недоношенных детей [23]. Случай некротизирующего энтероколита у доношенного же новорожденного, ассоциированного с *Norovirus*, был представлен Hae In Park, Hye Sun Yoon [20]. Описанные клинические случаи подтверждают инициацию норовирусной инфекцией каскада патологических процессов, приводящих к тяжелому поражению кишечного барьера и реализации некротизирующего энтероколита. Общими патогенетическими звеньями выступают тяжелая дегидратация с последующей ишемией кишечной стенки и ее некрозом. Приведенные клинические наблюдения подчеркивают необходимость включения норовируса в круг дифференциальной диагностики при развитии у новорожденного симптомов «острого живота» и обязательного проведения этиологической верификации возбудителя инфекционного процесса [1, 12, 29].

При атипичном течении с развитием некротизирующего энтероколита

патологическая симптоматика может нарастать со стороны других органов и систем: на фоне пареза кишечника или перфорации стенки кишки может развиваться острая дыхательная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания вследствие системной воспалительной реакции и эндотоксемии, проявляющийся желудочно-кишечным кровотечением [21, 23].

■ ДИАГНОСТИКА

В диагностике норовирусной инфекции решающее значение имеет молекулярно-биологическое обследование. Диагноз подтверждается при обнаружении в фекалиях, рвотных массах и других биологических материалах рибонуклеиновой кислоты норовируса методом полимеразной цепной реакции. Большое значение имеет идентификация антигенов вируса при проведении иммуноферментного анализа или иммунохроматографии [1, 2].

Для ситуаций, требующих быстрого получения результата, перспективным инструментом выступает LAMP-метод (loop-mediated isothermal amplification – петлевая изотермическая амплификация). В его основе лежит изотермическая амплификация нуклеиновых кислот, не требующая дорогостоящего термоциклера, что в сочетании с высокой чувствительностью делает его идеальным для экспресс-диагностики [34]. Еще одним шагом в сторону автоматизации и упрощения молекулярной диагностики является метод РОСКIT-Central – набор для диагностики «у постели больного». Этот полностью автоматизированный портативный прибор проводит полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени и самостоятельно анализирует данные, выдавая результат об обнаружении РНК норовируса, с дифференциацией эпидемиологически значимых генотипов [35].

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Течение норовирусной инфекции требует проведения дифференциальной диагностики со схожими по симптоматике состояниями на основе наличия или отсутствия ключевых диагностических маркеров. Особого внимания заслуживает дифференциальная диагностика норовирусной инфекции со сходными состояниями у детей раннего возраста. В таблице представлена дифференциальная диагностика норовирусной инфекции, осложненной некротизирующим энтероколитом, со значимой патологией детей первых месяцев жизни [24, 25, 28, 36, 37].

■ БУДУЩЕЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время ведется активная разработка противоноровирусных вакцин. Можно выделить 3 направления разрабатываемых вакцинальных препаратов против Norovirus: на основе VLP (virus-like particles – вирусоподобные частицы), на основе Р-частиц и рекомбинантные аденовирусные вакцины. Компоненты VP1 VLP могут вызывать специфический ответ антител без какого-либо риска инфицирования за счет отсутствия РНК в своем составе. VLP вводится через нос. На данный момент эти вакцины находятся во II фазе исследований [37–40].

Р-частицы представляют собой домены капсида норовируса. Данные наночастицы способны связываться с клетками хозяина так же, как и интактный вирус. Обладая

Дифференциальная диагностика норовирусной инфекции, осложненной некротизирующим энтероколитом, и сходных состояний у детей первых месяцев жизни [24, 25, 28, 36, 37]
Differential diagnosis of norovirus infection complicated by necrotizing enterocolitis and similar conditions in infants [24, 25, 28, 36, 37]

Критерий	«Классический» НЭК	Норовирус + не- кротизирующий энтероколит	Геморрагическая болезнь ново- рожденного	Ротавирус	Астровирус	Бактериальные энтероколиты (<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i>)	Энтеровирус
Эпидемиологический анамнез	–	+	–	+	+	+	+
Недоношенность, низкая масса тела	+	+	+/-	–	–	–	–
Острое начало	+/-	+	+	+	+/-	+	+
Рвота	–	+	–	+	+/-	+/-	+/-
Водянистая диарея	–	+	–	+	+	–	+
Стул с примесью крови	+	+	–	–	–	+	–
Мелена	+/-	–	+	–	–	+/-	–
Стул со слизью и зеленью	+/-	–	–	–	–	+/-	–
Фебрильная лихорадка	+/-	+	–	+	–	+	+
Респираторные симптомы	–	–	–	+	–	–	+
Вирусный менингит и миокардит	–	–	–	+	–	–	+
ПЦР кала	–	+ на норовирус	–	+ на ротавирус	+ на астровирус	–	+ на энтеровирус
Посев кала на бактериальную патогенную флору	–	–	–	–	–	+	–
Рентгенография: пневматоз, расширение кишечных петель	+	+	–	–	–	–	–
Коагулограмма, тромбоцитопения	+/-	+/-	+	–	–	–	–
Лейкоцитоз/лейкопения в клиническом анализе крови	+/- чаще лейкопения	+ при системном воспалительном ответе	–	–	–	+ нейтрофилез	+ лейкопения
Копрограмма: кровь/эритроциты	+	+	+ скрытая кровь	–	–	+	–

высокой иммуногенностью и стабильностью, Р-домен является перспективным субстратом для создания вакцины. Препараты на основе Р-частиц находятся в I фазе разработок [38, 39].

Эффективность рекомбинантных аденовирусных вакцин определяется

способностью полученного генно-инженерным способом аденовируса экспрессировать GI1 или GI4 VP1 норовирусов. Данная группа препаратов находится на стадии завершения доклинических исследований [39–41].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Норовирусная инфекция представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено ее широким распространением и значимой нагрузкой на систему здравоохранения. Особую опасность инфекция представляет для детей раннего возраста, и в особенности для новорожденных, у которых каскад тяжелых системных нарушений на фоне инвазии возбудителя может привести к развитию некротизирующего энтероколита. Вероятность реализации некротизирующего энтероколита требует проведения широкого диагностического поиска при картине «острого живота». Согласно современным представлениям, норовирусная инфекция является одной из ведущих в структуре вирусных гастроэнтеритов. Это подчеркивает актуальность совершенствования протоколов диагностики и лечения данного заболевания, а также важность разработки профилактических мероприятий с окончанием исследований противоноровирусных вакцин и включением их в Национальный календарь прививок. Разработка специфической иммунопрофилактики норовирусной инфекции станет перспективой, предотвращающей тяжелое течение гастроэнтерита в группе детей раннего возраста.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Public Organization "Euro-Asian Society for Infectious Diseases". Interregional Public Organization "Association of Infectious Disease Physicians of St. Petersburg and the Leningrad Region". *Norovirus Gastroenteritis in Children: Clinical Guidelines*. 2024. (in Russian)
2. American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2021–2024. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32 ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. ISBN: 978-1-61002-521-8.
3. Robilotti E., Deresinski S., Pinsky B.A. Norovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jan;28(1):134–64. doi: 10.1128/CMR.00075-14
4. Cubitt W.D., McSwiggan D.A., Arstall S. An outbreak of calicivirus infection in a mother and baby unit. *J Clin Pathol*. 1980 Nov;33(11):1095–8. doi: 10.1136/jcp.33.11.1095
5. Turcios-Ruiz R.M., Axelrod P., St John K., Bullitt E., Donahue J., Robinson N., et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by norovirus in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2008 Sep;153(3):339–44. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.015
6. Campillay-Véliz C.P., Carvajal J.J., Avellaneda A.M., Escobar D., Covián C., Kalergis A.M., et al. Human Norovirus Proteins: Implications in the Replicative Cycle, Pathogenesis, and the Host Immune Response. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:961. doi: 10.3389/fimmu.2020.00961
7. Sawyer T., Gleason C.A., eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. ISBN: 978-0-323-82823-9.
8. Cannon J.L., Lopman B.A., Payne D.C., Vinjé J. Birth Cohort Studies Assessing Norovirus Infection and Immunity in Young Children: A Review. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 16;73(12):2374. doi: 10.1093/cid/ciab800
9. Kozhukhova E.A., Gorbova I.V. Characteristics of acute diarrhea adult cases with samples positive for Norwalk virus. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(2):375–380. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380. (in Russian)
10. Sitkina E.L., Ivanova R.A., Sitkin S.I., Kosenko I.M., Savina A.D., Pervunina T.M., et al. Acute norovirus gastroenteritis: epidemiology, clinical features, treatment and prevention. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2025;20(1):83–98. doi: 10.20953/18177646-2025-1-83-98. (in Russian)
11. Winder N., Gohar S., Muthana M. Norovirus: An Overview of Virology and Preventative Measures. *Viruses*. 2022;14:2811. doi: 10.3390/v14122811
12. Carlson K.B., Dilley A., O'Grady T., Johnson J.A., Lopman B., Viscidi E. A narrative review of norovirus epidemiology, biology, and challenges to vaccine development. *NPJ Vaccines*. 2024 May 29;9(1):94. doi: 10.1038/s41541-024-00884-2
13. Ford-Siltz L.A., Tohma K., Parra G.I. Understanding the relationship between norovirus diversity and immunity. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1–13. doi: 10.1080/19490976.2021.1900994
14. Chhabra P., Tully D.C., Mans J., Niendorf S., Barclay L., Cannon J.L., et al. Emergence of Novel Norovirus GI.4 Variant. *Emerg Infect Dis*. 2024 Jan;30(1):163–167. doi: 10.3201/eid3001.231003
15. Lindsmith L.C., Boshier F.A.T., Brewer-Jensen P.D., Roy S., Costantini V., Mallory M.L., et al. Immune Imprinting Drives Human Norovirus Potential for Global Spread. *mBio*. 2022 Oct 26;13(5):e0186122. doi: 10.1128/mbio.01861-22
16. Becker-Dreps S., González F., Bucardo F. Sapovirus: an emerging cause of childhood diarrhea. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Oct;33(5):388–397. doi: 10.1097/QCO.0000000000000671
17. Ahmed S.M., Hall A.J., Robinson A.E., Verhoef L., Premkumar P., Parashar U.D., et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug;14(8):725–730. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4
18. Bykov R.O., Semenov A.V., Starikova P.K., Itani T.M. Formation of genetically determined resistance against human norovirus infection through

- polymorphism of the FUT2 gene: a review of the literature. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):148–154. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154. (in Russian)
19. Klimovitskaya E.G., Eshmolov S.N., Kuzmina M.N., Sitnikov I.G. Norovirus infection in children: an analysis of their own observations. *Children infections*. 2024;23(3):35–39. doi: 10.22627/2072-8107-2024-23-3-35-39
 20. Park H.J., Yoon H.S. Necrotizing Enterocolitis Associated with Norovirus Infection in a Preterm Infant. *Perinatology*. 2020 January;31(4):220. doi:10.14734/PN.2020.31.4.220
 21. Aktepe T.E., Deerain J.M., Hyde J.L., Fritzlar S., Mead E.M., Carrera Montoya J., et al. Norovirus-mediated translation repression promotes macrophage cell death. *PLoS Pathog*. 2024 Sep 3;20(9):e1012480. doi: 10.1371/journal.ppat.1012480. 27
 22. Pelizzo G., Nakib G., Goruppi I., Fusillo M., Scorletti F., Mencherini S., et al. Isolated colon ischemia with norovirus infection in preterm babies: a case series. *J Med Case Rep*. 2013 Apr 17;7:108. doi: 10.1186/1752-1947-7-108
 23. Mani S., Hazra S., Hagan J., Sisson A., Nair J., Pammi M. Viral Infections and Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2023 Jul 1;152(1):e2022060876. doi: 10.1542/peds.2022-060876
 24. Kaplina A.V., Petrova N.A., Pervunina T.M., Khavkin A.I., Surkov A.N., Nazarenko L.P., et al. Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Features and Differential Diagnosis with Inflammatory Bowel Disease in Newborns. *Current Pediatrics*. 2024;23(6):438–446. doi: 10.15690/vsp.v23i6.2830. (in Russian)
 25. Volodin N.N., Degtyarev D.N. *Neonatology: national guidelines*. 2 ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. V. 2. 768 p.: ill. Series "National Guidelines". doi: 10.33029/9704-7829-5-NNG-2023-1-768. (in Russian)
 26. Thänert R., Keen E.C., Dantas G., Warner B.B., Tarr P.I. Necrotizing Enterocolitis and the Microbiome: Current Status and Future Directions. *J Infect Dis*. 2021 Jun 16;223(12 Suppl 2):S257–S263. doi: 10.1093/infdis/jiaa604
 27. Cannon J.L., Lopman B.A., Payne D.C., Vinjé J. Birth Cohort Studies Assessing Norovirus Infection and Immunity in Young Children: A Review. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 2;69(2):357–365. doi: 10.1093/cid/ciy985
 28. Lu M.C., Lin S.C., Hsu Y.H., Chen S.Y. Epidemiology, Clinical Features, and Unusual Complications of Norovirus Infection in Taiwan: What We Know after Rotavirus Vaccines. *Pathogens*. 2022 Apr 9;11(4):451. doi: 10.3390/pathogens11040451
 29. Tarr G.A.M., Downey E., Pang X.L., Zhuo R., Strickland A.J., Ali S., et al. Clinical Profiles of Childhood Astrovirus-, Sapovirus-, and Norovirus-Associated Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments in Alberta, 2014–2018. *J Infect Dis*. 2022 Feb 15;225(4):723–732. doi: 10.1093/infdis/jiab429
 30. Tsai H., Yune P., Rao M. Norovirus disease among older adults. *Ther Adv Infect Dis*. 2022 Nov 14;9:20499361221136760. doi: 10.1177/20499361221136760
 31. Wi S.W., Lee S.J., Kang E.K., Cho S.M. Ileal Perforation with Norovirus Gastroenteritis in a 1-Month-Old Infant. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018 Jun;20(2):130–133. doi:10.5223/pghn.2017.20.2.130
 32. Deb S., Mondal R., Lahiri D., Shome G., Roy A.G., Sarkar V., et al. Norovirus-associated neurological manifestations: summarizing the evidence. *J Neurovirol*. 2023 Aug;29(4):492–506. doi: 10.1007/s13365-023-01152-0
 33. Qian X.F., Duan A.L., Huang R.X., Li N.X., Li Y.P., Guo X.G. Pooled analysis of LAMP assay for the diagnosis of norovirus infection. *J Clin Lab Anal*. 2021 Sep;35(9):e23919. Epub 2021 Jul 31. doi: 10.1002/jcla.23919
 34. Janapatla R.P., Lee C.C., Dudek A., Chuang C.H., Chen S.Y., Lai C.H., et al. Validation of a point-of-need diagnostic tool for rapid diagnosis of norovirus gastroenteritis. *Pediatr Neonatol*. 2022 Jul;63(4):368–372. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.01.003
 35. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., eds. *Infectious diseases: national guidelines*. 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. Series "National Guidelines". ISBN 978-5-9704-6122-8. doi: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. (in Russian)
 36. Alimov A.V., Igonina E.P., Feldblum I.V., Chalapa V.I., Zakharova Yu.A. Current status of healthcare-associated enteroviral (non-polio) infections. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):486–496. doi: 10.20953/1729-9225-2022-3-92-97. (in Russian)
 37. Zhao B., Hu L., Song Y., Patil K., Ramani S., Atmar R.L., et al. Norovirus Protease Structure and Antivirals Development. *Viruses*. 2021 Oct 14;13(10):2069. doi: 10.3390/v13102069
 38. Chen J., Cheng Z., Chen J., Qian L., Wang H., Liu Y. Advances in human norovirus research: Vaccines, genotype distribution and antiviral strategies. *Virus Res*. 2024 Dec;350:199486. doi: 10.1016/j.virusres.2024.199486
 39. Santos-Ferreira N., Van Dycke J., Neyts J., Rocha-Pereira J. Current and Future Antiviral Strategies to Tackle Gastrointestinal Viral Infections. *Microorganisms*. 2021 Jul 27;9(8):1599. doi: 10.3390/microorganisms9081599
 40. Omatola C.A., Mshelbwala P.P., Okolo M.O., Onoja A.B., Abraham J.O., Adaji D.M., et al. Noroviruses: Evolutionary Dynamics, Epidemiology, Pathogenesis, and Vaccine Advances-A Comprehensive Review. *Vaccines (Basel)*. 2024 May 29;12(6):590. doi: 10.3390/vaccines12060590.
 41. Esposito S., Principi N. Norovirus Vaccine: Priorities for Future Research and Development. *Front Immunol*. 2020 Jul 7;11:1383. doi: 10.3389/fimmu.2020.01383



Моторенко Н.В.¹ ✉, Титова Н.Д.², Винник А.В.³

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

³ Гомельская областная детская клиническая больница, Гомель, Беларусь

Современный взгляд на воронкообразную деформацию грудной клетки у детей: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Моторенко Н.В. – анализ научного материала, разработка концепции статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи; Титова Н.Д. – анализ научного материала, научное редактирование статьи; Винник А.В. – научное редактирование статьи.

Для цитирования: Моторенко Н.В., Титова Н.Д., Винник А.В. Современный взгляд на воронкообразную деформацию грудной клетки у детей: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):298–310. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.022>

Подана: 15.01.2026

Принята: 22.04.2026

Контакты: nmotorenko31@mail.ru

Резюме

В статье отражены результаты анализа современных литературных источников и новейших научных публикаций, посвященных воронкообразной деформации грудной клетки (ВДГК) у детей. Обобщены и систематизированы особенности этиопатогенеза, клиники, комплексного обследования и показаний к хирургическому лечению пациентов с воронкообразной грудной клеткой. Данная патология является проблемой не только врачей-ортопедов, но и врачей-педиатров, пульмонологов, кардиологов, психологов, реабилитологов и генетиков. Принимая во внимание эстетический дефект и функциональные нарушения со стороны органов грудной клетки, усугубляющиеся с увеличением степени деформации, необходимо проводить максимальное комплексное обследование пациентов с ВДГК для определения показаний и сроков проведения реконструктивной торакопластики с учетом сохранности компенсаторных возможностей организма.

Ключевые слова: воронкообразная деформация грудной клетки, дети, классификация, клиника, диагностика

Motorenko N.¹✉, Titova N.², Vinnik A.³

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

A Modern View of Pectus Excavatum in Children: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Motorenko N. – analysis of scientific material, article concept, bibliography, text writing; Titova N. – analysis of scientific material, scientific editing; Vinnik A. – scientific editing.

For citation: Motorenko N., Titova N., Vinnik A. A Modern View of Pectus Excavatum in Children: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):298–310. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.022>

Submitted: 15.01.2026

Accepted: 22.04.2026

Contacts: nmotorenko31@mail.ru

Abstract

The article presents the results of a review of current literature and the latest scientific publications on pectus excavatum (PE) in children. It summarizes and systematizes etiopathogenetic, clinical, comprehensive examination features, as well as indications for surgical treatment of patients with PE. This condition is a concern not only for orthopedists but also for pulmonologists, cardiologists, psychologists, rehabilitation specialists, and geneticists. Given the aesthetic defect and functional impairments of the chest organs, worsening by the degree of deformity, it is mandatory to conduct thorough comprehensive examinations of patients with PE to determine indications and timing for reconstructive thoracoplasty, taking into account the preservation of the body's compensatory abilities.

Keywords: pectus excavatum, children, classification, clinical features, diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) является наиболее распространенной деформацией передней грудной стенки и составляет 90% всех врожденных аномалий развития грудино-реберного комплекса.

ВДГК представляет собой различное по глубине и форме искривление грудины и передних отделов ребер, приводящее к уменьшению объема грудной клетки, сдавлению и смещению органов средостения, вызывающее функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, проявляющееся косметическими дефектами различной выраженности. Распространенность этой деформации выше у мальчиков, чем у девочек, с соотношением примерно пять к одному [1, 2].

В литературе фиксируются показатели заболеваемости до 8 на 1000 новорожденных [3, 4]. Однако истинная распространенность ВДГК пока не установлена и может значительно превышать описанные в настоящее время показатели (до 5% по рентгенологическим данным), поскольку крупномасштабных популяционных

исследований не проводилось [5]. Динамический характер деформации, который у большинства пациентов становится более заметным в подростковом возрасте, дополнительно усложняет диагностику числа случаев [6]. Кроме того, осведомленность о деформации среди широкой популяции и медицинских работников по-прежнему невелика, что может способствовать недооценке или неправильной диагностике деформации.

Цель данного обзора – анализ и систематизация данных отечественной и зарубежной литературы по проблеме воронкообразной деформации грудной клетки у детей.

■ ЭТИОЛОГИЯ

Исторические представления о ВДГК уходят корнями в древние времена, что подтверждается их изображением в медицинских текстах и произведениях искусства. Первое систематическое изучение ВДГК предпринял врач Шенк фон Графенберг в начале XVI века, а сам термин был введен в XIX столетии. Технологический прогресс в радиологии и торакальной хирургии позволил улучшить диагностику и лечение ВДГК, сместив фокус исследований на ее этиологию, включая генетические, биомеханические и психосоциальные аспекты, а также новые достижения в хирургических методах [7].

За эти годы было выдвинуто несколько гипотез, связанных с развитием воронкообразной деформации. Первое письменное описание деформации датируется 1596 годом, когда Баухинус разработал теорию ретракции (тяга в дорсальном направлении диафрагмы вызывает развитие данной аномалии), а в 1609 году задокументировал свои наблюдения. Одним из доказательств данной теории является развитие ВДГК у детей, оперированных по поводу диафрагмальных грыж [8]. С тех пор было выдвинуто множество гипотез, которые можно разделить по влиянию внутренних или внешних патогенных факторов. В XIX веке Уильямс (1872) и Лангер (1880) связывали начало деформации с внутриутробным давлением на грудину, вызванным аномальным положением эмбриона (например, давлением на грудную клетку подбородка или колена) [9]. В тот период выдвигались и другие гипотезы, в которых основными причинами были такие заболевания, как сифилис, (фетальный) рахит, полиомиелит, медиастинит и обструкции верхних дыхательных путей [10]. Некоторые утверждали, что деформация является результатом длительных механических нагрузок на грудину, например, у сапожников, использующих переднюю часть груди как рабочую поверхность [11, 12]. Они даже считали эту деформацию профессиональной болезнью (то есть грудной клеткой сапожника). Однако эти гипотезы не были широко поддержаны и опровергнуты поздними исследованиями. Curschmann (1936) первым сообщил о связи между ВДГК и заболеваниями соединительной ткани [13]. В 1936 году он описал случай ВДГК в сочетании с арахнодактилией и эктопией.

В настоящее время ведущая роль в формировании ВДГК принадлежит диспластическому процессу, об этом свидетельствует повышенная экскреция оксипролина – продукта распада коллагена. Согласно многочисленным исследованиям, ВДГК относится к недифференцированным порокам развития соединительной ткани мультифакторной природы с прогрессивным течением, в основе которых лежат нарушения синтеза, распада или морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса, возникающие при определенной генетической предрасположенности в периоде

раннего эмбриогенеза или постнатальном периоде под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. Непропорциональное разрастание реберных хрящей, гистопатологические изменения содержания коллагена в реберных хрящах и аномальное заднее прикрепление диафрагмы к грудины являются способствующими факторами формирования деформации [14].

Ключевым звеном в понимании данной теории происхождения ВДГК стали гистологические и биохимические исследования реберного хряща. Гистологические исследования реберного хряща выявили аномалии в структуре, функции и физических особенностях, но с высокой вариабельностью в результатах в зависимости от анализируемого компонента и используемых методов. Geisbe и др. (1967) первыми опубликовали результаты гистологического анализа образцов реберного хряща у пациентов, проходивших лечение по методике Равича [15]. Их результаты указывали на преждевременное старение с возрастзависимой дегенерацией, продвигающейся на 10–12 лет, что сильно коррелирует с тяжестью деформации. Однако различия в структуре хондроцитов не исключают участия клеточного компонента в этиологии деформаций грудной клетки, поскольку хондроциты регулируют синтез и метаболизм внеклеточного матрикса, в который они встроены. Возникновение диспластических изменений хряща связано с патологией ферментов, обеспечивающих катаболизм гликозаминогликанов основного вещества соединительной ткани. Выявлено выраженное перераспределение между содержанием гликозаминогликанов и гликопротеидов в сторону увеличения последних, изменение типажа коллагена в виде появления III и IV его типов, не встречающихся в полноценном хряще. Изменение строения, типажа коллагена, плотности упаковки и их взаимоотношений с гликозаминогликанами и гликопротеидами может быть причиной формирования нестабильных аномальных коллагеновых структур и приводить к снижению биомеханической прочности реберного хряща, что и лежит в основе деформации.

Выявленные нарушения соединительной ткани указывают на вероятную генетическую предрасположенность к ВДГК, что подтверждается семейными случаями, так как до 54% пациентов с данным заболеванием имеют отягощенный семейный анамнез [16, 17]. В 1820 году Коулсон первым предположил роль генетических факторов в развитии ВДГК [18]. Анализ генеалогического древа наследования деформации показывает множество закономерностей наследования в различных семейных исследованиях. Аномалии были обнаружены на хромосомах 5, 15 и 17, а также на длинном плече хромосомы 18q [19, 20]. Возможно, участвуют гены GAL3ST4, TINAG и Gpr126/Adgrg6 [16–18]. Ген GAL3ST4 играет роль в сульфатировании гликопротеинов, что влияет на прочность и стабильность хряща. Мутации гена TINAG были обнаружены путем секвенирования целого экзона в семье с несколькими случаями ВДГК [21]. Ген TINAG связан с развитием клеток, адгезией и формированием внеклеточного матрикса. Однако прямого пути, по которому этот ген ведет к развитию воронкообразной грудной клетки, не было доказано.

Данная патология является проявлением врожденных системных процессов, так как чаще всего ВДГК имеет место у детей с синдромом Марфана, нейрофиброматозом, дизрафическим статусом. Деформация связана с более чем 27 генетическими заболеваниями и еще большим количеством дефектов.

Так как ВДГК может являться частью генетического заболевания, это оказывает влияние на ведение пациента, включая оценку сопутствующей патологии,

хирургическую тактику и важность генетического консультирования. Однако направление таких пациентов на специализированное генетическое обследование часто запаздывает, что приводит к задержке постановки или даже пропуску диагноза основного заболевания. Причина заключается в том, что ключевые фенотипические признаки синдрома могут быть слабовыраженными или оставаться нераспознанными (в одной из работ генетические аномалии были выявлены в 28 (40%) из 70 случаев с диагностированными деформациями грудной стенки) [22, 23].

■ ПАТОГЕНЕЗ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Патогенез функциональных нарушений при ВДГК обусловлен прежде всего механическим уменьшением объема грудной полости и смещением органов. У пациентов с ВДГК уменьшается расстояние от грудины до позвоночника, грудная клетка уплотняется, ребра принимают наклонное или косое положение, меняется расположение грудных мышц и диафрагмы. Уменьшение объема грудной клетки приводит к гипертензии в малом круге кровообращения, хронической гипоксии, функциональным нарушениям со стороны органов грудной полости. Изменение точек прикрепления мышц, участвующих в акте дыхания, вызывает снижение эластичности, потерю их тонуса и дегенеративное перерождение, что в свою очередь приводит к снижению эластичности грудной клетки, уменьшению ее экскурсии. В результате неполного расправления легких увеличивается «анатомическое мертвое пространство», снижается альвеолярная вентиляция. С целью компенсации этих нарушений усиливается перфузия легких, что ведет к гипертрофии правого желудочка сердца [24].

Изменение формы грудной клетки приводит к смещению и ротации сердца, «перекруту» сосудистых стволов. В результате повышения внутригрудного давления нарушается приток и отток крови, что способствует возникновению аритмий сердца, повышению давления в системе малого круга кровообращения, легочной гипертензии, дилатации правых камер сердца. Насосная функция сердца снижается, несмотря на увеличение массы миокарда и компенсаторный рост активного наполнения желудочков. Уменьшается ударный и минутный объем крови. У пациентов этой группы часто встречаются малые аномалии развития сердца в виде пролапса митрального клапана, открытого овального окна, дополнительных хорд в камерах сердца [25]. Степень деформации определяет характер и выраженность изменений морфофункциональных параметров сердца и легких.

Инструментальная диагностика отражает описанные патогенетические изменения. Смещение сердца объективно оценивается методами визуализации (рентгенография, компьютерная томография). На электрокардиограмме часто регистрируются правограмма и различные степени блокады правой ножки пучка Гиса, обусловленные смещением сердца. При тяжелой деформации возможна тахикардия. Аускультативно у 18% пациентов выслушиваются функциональные систолические шумы (вследствие компрессии выходного тракта левого желудочка), а пролапс митрального клапана по данным эхокардиографии встречается у 7–20% пациентов с ВДГК [26]. Степень этих изменений напрямую коррелирует с выраженностью деформации.

Инструментальная диагностика отражает описанные патогенетические изменения: смещение сердца со своего обычного места при данной патологии измеряют по данным рентгенологического и/или томографического исследований. При тяжелой

ВДГК может быть тахикардия из-за сниженного ударного объема, в зависимости от искривления и смещения сердца. Функциональные систолические шумы выслушиваются примерно у 18% пациентов, вероятно, из-за компрессии выходного тракта левого желудочка. О пролапсе митрального клапана сообщалось у 7–20% пациентов с ВДГК [26].

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У 79% детей, страдающих ВДГК, деформация определяется на первом году жизни и может проявляться в виде парадоксального дыхания, обусловленного недоразвитием грудинной ножки диафрагмы, с западением грудины и ребер на вдохе. Функциональные нарушения на первом году жизни обычно не проявляются, что сглаживает клиническую картину заболевания. В возрасте 4–6 лет ригидность грудино-реберного комплекса исчезает, и деформация постепенно начинает прогрессировать, но основным возрастом для манифестации ВДГК у детей является пубертатный период.

Такие дети приобретают довольно типичный вид: у них астеническая конституция, голова и шея выдаются вперед, слабо развита мышечная система, бледные кожные покровы. Дети с ВДГК отстают в весе и физическом развитии, живот выступает вперед, наблюдается вторичный компенсаторный кифоз и сколиоз. Выявляемый дефицит массы тела, по-видимому, является компенсаторной реакцией организма. В целях снижения общей потребности организма в кислороде происходит снижение массы тела до величины, посильной для данного состояния кардиореспираторной системы.

У пациентов с ВДГК страдает вентиляционно-респираторная функция легких из-за нарушения дренажа бронхиального дерева, наблюдаются частые бронхиты и пневмонии, нарастает косметическая деформация. Значительные изменения наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы. Помимо субъективных симптомов, выражающихся у детей в жалобах на быструю утомляемость, одышку при быстрой ходьбе и беге, колющие боли в области сердца, чувства «сдавления» и «замирания» сердца, учащение сердцебиений, головные боли, общую слабость и недомогание, у значительной части пациентов во всех возрастных группах наблюдаются функциональные нарушения: шумы в сердце, приглушение тонов, акцент второго тона на легочной артерии, тахикардия, изменение артериального и венозного давления, отклонения от нормы в электрокардиограмме [27].

В стадии компенсации ВДГК проявляется только как косметический дефект, отсутствуют нарушения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В стадии субкомпенсации прогрессируют выраженные функциональные нарушения органов грудной клетки (снижается переносимость физической нагрузки, появляются боли в области сердца, сердцебиение, учащаются респираторные заболевания). В стадии декомпенсации функциональные нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем значительно выражены. Ребенок плохо переносит физические нагрузки, страдает от нарушений сердечного ритма, болей в груди, головных болей, головокружений, частых респираторных заболеваний с длительным кашлем. С ростом детей эти проявления усиливаются и длительность компенсаторного периода находится в прямой взаимосвязи со степенью хронической гипоксии, которая присутствует у всех пациентов [28]. Помимо этого, у подростков появляются психосоциальные симптомы, возникающие из-за нарушения восприятия своего тела и связанной с

этим низкой самооценки. В целом клиническая картина при ВДГК – это производное трех компонентов: эстетические аспекты, изменение функции дыхательной и нарушения функций сердечно-сосудистой систем.

Учитывая системное нарушение коллагеновых структур, у пациентов с ВДГК наблюдаются различные формы нарушения осанки, плоскостопие, арахнодактилия, гипермобильность суставов, миопия, нарушения прикуса. Нередко имеется сопутствующая синдромальная патология, например, синдром Элерса – Данлоса, Марфана, Сиклера, Жена [29]. В фенотипической картине пациентов с ВДГК преобладают костно-суставные изменения, а также признаки дисплазии сердечно-сосудистой системы на фоне минимальных изменений со стороны кожи. Прослеживается прямая зависимость между степенью тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и степенью деформации грудной клетки: чем больше фенотипических и морфологических признаков, определяющих степень тяжести НДСТ, тем выше степень деформации грудной клетки, что может быть использовано для ранней диагностики степени ВДГК и планирования своевременного оперативного лечения. Определение фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у пациентов с ВДГК может служить одним из возможных критериев прогнозирования скорости прогрессирования деформации и использоваться для выбора оптимальных сроков оперативного вмешательства [29].

■ КЛАССИФИКАЦИЯ ВДГК

Существует множество классификаций ВДГК. Наиболее анатомически емкая и полная классификация по Park, в ней выделяют следующие группы пациентов [30]:

1) с симметричной деформацией:

- классический тип – наиболее часто встречающийся вид, на компьютерной томограмме отмечают вогнутую деформацию грудной клетки по средней линии (IA);
- широкий плоский тип – втяжение отличается меньшей глубиной и большей площадью (IB);

2) с асимметричной деформацией:

- эксцентричный локальный тип – смещение центра деформации вправо или влево, одновременно наблюдают наклон грудины в сторону искривления (IIA1);
- асимметричный широкий плоский – отличается от первого варианта меньшей глубиной дефекта (IIA2);
- эксцентричный длинный глубокий тип, или Grand Canyon – имеет большую протяженность воронки, может начинаться от грудино-ключичного сочленения (IIA3);
- несбалансированный тип – сочетает искривление передней части с асимметричным строением правой и левой стороны грудной клетки (IIB);
- комбинированный тип – сочетается с килевидной деформацией разной степени выраженности.

Одним из наиболее известных методов оценки степени деформации является предложенный в 1962 году индекс Гижицкой, который рассчитывают как отношение наименьшего поперечного размера грудной клетки к наибольшему. Эти расстояния измеряются по боковым проекциям рентгенограмм грудной клетки [31]. Данные

Таблица 1
Классификация деформации грудной клетки по индексу Гижицкой
Table 1
Classification of chest deformity according to the Gizhytska index

Степень деформации	Индекс Гижицкой	Глубина воронки	Смещение сердца	Работа внутренних органов
Первая степень	0,7–0,9	До 2 сантиметров	Не наблюдается	Как правило, полностью компенсирована, нарушений не выявляется
Вторая степень	0,5–0,7	2–4 сантиметра	Не более 2–3 сантиметров	В лабораторных условиях и при исследованиях могут выявляться отдельные слабовыраженные нарушения работы сердца и легких. Но возможна также и полная компенсация их работы
Третья степень	0–0,5	Более 4 сантиметров	Более 3 сантиметров	Имеются выраженные нарушения работы сердца, легких, проблемы с гемодинамикой, симптомы поражения органов грудной клетки

представлены в табл. 1.

В 1987 году Haller для оценки степени тяжести ВДГК предложил использовать компьютерно-томографический индекс (КТ-индекс, или индекс Халлера). Индекс Халлера рассчитывается по аксиальным сканам компьютерной томограммы на уровне максимального западения грудины и представляет собой частное между (а) поперечным размером грудной клетки (горизонтальное расстояние между внутренней частью ребер) и (b) переднезадним размером (расстояние между передней поверхностью позвоночника и задней стенкой грудины) ($IH = a / b$). В норме индекс Халлера равен 2,5. При показателях более 3,25 показано оперативное лечение [31, 32]. В табл. 2 представлена классификация степени деформации воронкообразной грудной клетки на основе индекса Халлера.

■ ДИАГНОСТИКА ВДГК

Точная диагностика ВДГК требует комплексного подхода, включающего сначала клинический осмотр, инструментальные и лабораторные методы исследования.

Врач-педиатр, являясь первым специалистом, наблюдающим ребенка, осуществляет первичную диагностику деформации в ходе плановых осмотров. Необходимо не только констатировать наличие деформации грудной клетки, но и оценить ее динамику, выявить ранние субъективные жалобы (быстрая утомляемость, снижение толерантности к нагрузке, одышка) и своевременно инициировать консультацию

Таблица 2
Степени воронкообразной деформации грудной клетки на основе индекса Халлера
Table 2
Degrees of pectus deformity based on the Haller index

Степень	Индекс Халлера (см)
I	3,0–3,9
II	4,0–4,9
III	5,0–5,9
IV	≥6,0

ортопеда-травматолога. Раннее направление позволяет провести лечение в оптимальные для коррекции сроки (как правило, в возрасте 12–16 лет), избежать прогрессирования функциональных нарушений и связанных с ними психологических проблем.

Для установления диагноза ВДГК достаточно внешнего осмотра. Деформация, как правило, начинается от места соединения рукоятки с телом грудины с наибольшей выраженностью на уровне соединения с мечевидным отростком и распространяется на III–VIII ребра, включая обе реберные дуги. Ширина и глубина варьируют. Часто реберные дуги развернуты и эпигастральная область выбухает. Пациенты с ВДГК имеют выраженную астеническую конституцию за счет диспропорции массы и роста, кифосколиотическую установку туловища, общую гипотонию мышц. При физикальном обследовании выявляются разной степени выраженности признаки дисплазии соединительной ткани.

Наиболее полным, информативным методом обследования является мультиспиральная компьютерная томография с 3D-реконструкцией грудной клетки. Данный диагностический метод дает четкое и ясное представление о плоскости изменений грудины и ребер, о степени тяжести дефекта, позволяет оценить деформацию ребер, грудины и хрящей, показывает степень компрессии и смещения сердца и легких, наличие ателектазов и винтообразную деформацию грудины, дает информацию о нарушении пневматизации легочной паренхимы. Для определения степени тяжести деформации и показаний к оперативному лечению используют индекс Халлера. Однако при оценке показателей индекса Халлера не учитывается связь с физическими или психологическими жалобами пациента и зависимость от формы грудной клетки, уровня позвоночника, на котором он измеряется, а также возраста и пола [33]. Ни один анатомический индекс не может включать субъективные симптомы или физиологические изменения, возникающие в результате компрессии сердца и легких. В настоящее время симптоматика пациентов и наличие кардиопульмональной компрессии в большинстве стран являются ведущими в решении вопроса о проведении хирургического вмешательства вместо анатомического индекса [34].

С целью выявления тяжести нарушений дыхательной системы всем пациентам с ВДГК необходимо проведение исследования функции внешнего дыхания. Исследование функции внешнего дыхания оценивается с помощью спирографического метода на компьютерном спирографе с графической фиксацией и записью кривой «поток – объем» при выполнении маневра форсированного выдоха и регистрацией показателей. Определяются следующие функциональные параметры: ЖЕЛ, % – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ, % – объем форсированной жизненной емкости легких, ОФВ1, % – объем форсированного выдоха за 1 секунду, индекс Тиффно, % – отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких, выраженное в процентах. Также для оценки толерантности к физической нагрузке проводят тест с физической нагрузкой, так как во время физической активности увеличивается потребление кислорода тканями и клетками, что приводит к более активной работе дыхательной системы. У пациентов с I–II степенью ВДГК отмечаются рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, а при III степени деформации присоединяются нарушения обструктивного характера, что ведет к хроническому гипоксическому состоянию тканей [35].

Вследствие сдавления камер сердца у 70% пациентов с ВДГК отмечаются

нарушения в проводящей системе сердца, метаболические изменения в миокарде, гипертрофия камер сердца, поэтому всем детям проводится электрокардиография в 12 стандартных отведениях [35].

Для выявления нарушений ритма сердца, в том числе и бессимптомных, вызывающих суточные колебания сердечной деятельности, проводится холтеровское мониторирование. Кроме этого, холтеровское мониторирование позволяет оценить работу сердца не только в покое, но и при физической нагрузке, в ночное время, зафиксировать преходящие нарушения ритма и проводимости, отследить реакцию сердца на различные виды повседневной деятельности ребенка, влияние эмоциональной или физической нагрузки на работу сердечно-сосудистой системы.

Эхокардиография по стандартной методике в В- и М-режимах и доплерография магистральных сосудов проводится для выявления тяжести кардиальной депрессии, изучения строения клапанной системы, состояния сердечной мышцы, правого и левого желудочков, выявления малых аномалий сердца. У пациентов с ВДГК преобладают малые аномалии развития сердца (пролапс митрального клапана I и II степени с регургитацией крови в полость предсердия и без регургитации, открытое овальное окно, дополнительные хорды в полости желудочков) [35].

Дети с ВДГК относятся к группе высокого риска по развитию дефицита витамина D, снижению костной плотности и возникновению вторичного остеопороза. Скрининг и коррекция дефицита витамина D у детей с воронкообразной деформацией способствуют снижению рисков послеоперационных осложнений, рецидивов деформации, улучшают репаративные возможности соединительной ткани и, следовательно, ускоряют процесс ранозаживления и реабилитации после операционных вмешательств.

На основании результатов инструментальных и лабораторных методов исследования, при наличии вторичных изменений со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем пациенты консультируются пульмонологом, кардиологом для коррекции выявленных нарушений и определения тактики хирургического лечения совместно с ортопедом. Кроме этого, важна роль генетика для верификации различных генетических синдромов.

Одним из важных аспектов обследования у пациентов с ВДГК является психологическое консультирование, так как большинство детей с деформацией грудной клетки испытывают глубокие комплексы от косметического дефекта, застенчивость и отчужденность в отношениях со сверстниками, апатию и неуверенность в себе, что не позволяет им вести полноценную социальную жизнь.

■ ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Несмотря на то, что хирургическое лечение ВДГК насчитывает несколько десятилетий, до сих пор нет единого мнения о сроках хирургической пластики грудной клетки и показаниях к ней. В странах, где косметический дефект является показанием к хирургическому вмешательству (таких как США), нет необходимости изучать физиологические последствия ВДГК, и наоборот, там, где косметический дефект не является показанием к хирургическому вмешательству (например, в Великобритании), это приводит к ограничению доступа к хирургическому лечению пациентов с ВДГК [36].

В настоящее время в Республике Беларусь используют клинический протокол

Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с ортопедо-травматологической патологией в стационарных условиях» (утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.06.2024 № 109), в котором медицинскими показаниями к хирургическому вмешательству при лечении ВДГК у детей являются выраженный косметический дефект и вторичное нарушение функции дыхательной или сердечно-сосудистой системы.

Хирургическое вмешательство улучшает психологическое благополучие и качество жизни ребенка с ВДГК, но результаты хирургического лечения являются на сегодняшний день предметом дискуссий. Пациенты часто сообщают об исчезновении субъективных симптомов и улучшении толерантности к физической нагрузке после хирургического вмешательства, однако объективные данные трудно установить ввиду небольшого количества работ на эту тему. Оптоэлектронная плетизмография показала, что операция Nuss улучшает респираторную функцию легких, что приводит к увеличению внутригрудного объема и снижению зависимости от абдоминального дыхания [37, 38].

Borowitz и др. (2003) предоставили среднесрочные (6 месяцев) и долгосрочные (12 месяцев) результаты после имплантации пластины, которые показали улучшение показателей функции внешнего дыхания [39]. Улучшение функции сердца у пациентов с сердечной компрессией было отмечено многочисленными крупными исследованиями с использованием эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии [40–44]. Увеличение объема правого желудочка с $41,1 \pm 13$ до $54,6 \pm 15,6$ мл было зафиксировано Ярошевским и др. (2022), а увеличение сердечного выброса с 58,4% до 66,2% – Крюгером и др. (2010) [45, 46].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс последних десятилетий в изучении эпидемиологии, этиопатогенеза и клинической картины ВДГК, ключевые вопросы требуют дальнейшего разрешения. Наиболее актуальной задачей является разработка унифицированной доказательной системы отбора пациентов для хирургической коррекции. Эта система должна включать четкие критерии, основанные не только на выраженности косметического дефекта, но и на комплексной оценке объективных функциональных нарушений со стороны кардиореспираторной системы с учетом компенсаторных возможностей организма. Определение оптимальных сроков проведения реконструктивной торакопластики на основании таких интегрированных показателей является необходимым условием для достижения стабильного физиологического результата и максимального улучшения качества жизни пациентов.

Профессиональная настороженность врачей-педиатров, системный подход к обследованию и четкое понимание алгоритмов направления к узким специалистам (ортопеду-травматологу, генетику, кардиологу) являются залогом ранней диагностики, своевременного хирургического вмешательства и в конечном итоге достижения оптимального функционального и косметического результата, а также высокого качества жизни пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Notrica D.M. Pectus Disorders: Excavatum, Carinatum and Arcuatum. *Adv Pediatr.* 2024;71(1):181–194. doi: 10.1016/j.yapd.2024.05.001. PMID: 38944483.
2. Abdullah F. Pectus Excavatum: More Than a Matter of Aesthetics. *Pediatr Ann.* 2016;45(11):403–406. doi: 10.3928/19382359-20161007-01. PMID: 27841924.
3. Koumbourlis A.C. Lung growth and function in children and adolescents with idiopathic pectus excavatum. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(4):339–43. doi: 10.1002/ppul.20062. PMID: 15334513.
4. Kelly R.E. Pectus excavatum in a 112-year autopsy series: anatomic findings and the effect on survival. *J Pediatr Surg.* 2005; 40(8):1275–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.05.010. PMID: 16080931.
5. Biavati M. Prevalence of pectus excavatum in an adult population-based cohort estimated from radiographic indices of chest wall shape. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232575. doi: 10.1371/journal.pone.0232575. PMID: 32379835; PMCID: PMC7205298.
6. Nuss D. Pectus excavatum from a pediatric surgeon's perspective. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(5):493–500. doi: 10.21037/acs.2016.06.04. PMID: 27747183; PMCID: PMC5056929.
7. Nuss D. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *J Pediatr Surg.* 1998;33(4):545–52. doi: 10.1016/s0022-3468(98)90314-1. PMID: 9574749.
8. Bauhinus J. Observatorium medicarum, rararum, novarum, admirabilium, et montrosarum, liber secundus. In: Ioannis Schenckii a Grafenberg, editor. *Observation. Frankfurt: De partibus vitalibus, thorace contentis.* 1609;322.
9. Williams C.T. Congenital malformation of the thorax great depression of the sternum. *Trans Path Soc.* 1872;24:50.
10. Olsen K.D. Pectus excavatum: resolution after surgical removal of upper airway obstruction. *Laryngoscope.* 1980;90(5 Pt 1):832–7. PMID: 7374313.
11. Kloetzel K. Pectus excavatum (funnel chest) as an occupational disease. *J Occup Med.* 1973;15(2):118–9. PMID: 4685422.
12. Evans W. The heart in sternal depression. *Br Heart J.* 1946;8:162–70. PMID: 20999503.
13. Curschmann H. On hereditary arachnodactyly. *Neurologist.* 1936;9:624.
14. Fokin A.A. Anatomical, histological and genetic characteristics of congenital deformities of the chest wall. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21:44–57. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2009.03.001>
15. Geisbe H. Biochemical, morphological and physical as well as animal experimental investigations on the pathogenesis of funnel chest. *Langenbecks Arch Chir.* 1967;319:536–41. (in German) doi: 10.1007/BF02659333. PMID: 5587334.
16. Kloth K. The Epidemiology behind Pectus Excavatum: Clinical Study and Review of the Literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2022;32(4):316–320. doi: 10.1055/s-0041-1729898. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34126636.
17. David V.L. Current Concepts in the Etiology and Pathogenesis of Pectus Excavatum in Humans-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;24(11):1241. doi: 10.3390/jcm11051241. PMID: 35268332; PMCID: PMC8911421.
18. Coulson W. On deformities of the Chest. *Lond Med Gaz.* 1820;4:69–73.
19. Horth L. Advancing our understanding of the inheritance and transmission of pectus excavatum. *J Pediatr Genet.* 2012;1(3):161–73. doi: 10.3233/PGE-2012-026. PMID: 27625818; PMCID: PMC5020937.
20. Gurnett C.A. Genetic linkage localizes an adolescent idiopathic scoliosis and pectus excavatum gene to chromosome 18 q. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(2):94–100. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818b88a5. PMID: 19139660; PMCID: PMC2638207.
21. Tong X. TINAG mutation as a genetic cause of pectus excavatum. *Med Hypotheses.* 2020;137:109557. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109557. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31981812.
22. Billar R.J. Association between pectus excavatum and congenital genetic disorders: A systematic review and practical guide for the treating physician. *J Pediatr Surg.* 2021;56(12):2239–2252. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.04.016. Epub 2021 Apr 24. PMID: 34039477.
23. Andreescu N. Chest wall deformities and their possible associations with different genetic syndromes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(14):5107–5114. doi: 10.26355/eurrev_202207_29298. PMID: 35916808.
24. Kelly R.E. Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation. *Semin. Pediatr. Surg.* 2008;17:182–193.
25. Narzikov U. Peculiarities of electrocardiographic findings in children with pectus excavatum. *Universum: Medicine and Pharmacology.* 2014;4:3–12. Available at: <https://doi.org/7universum.com/ru/med/archive/item/1228> (in Russian)
26. Bochkarev V. A new method for correcting pectus excavatum deformity. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences.* 2014;1(29):46–53. (in Russian)
27. Motorenko N. Comprehensive examination and diagnostic algorithm for pectus excavatum in children. *Collection of scientific papers Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems.* 2022;15:354–360. (in Russian)
28. Park S.Y. Case of right ventricular dysfunction caused by pectus excavatum. *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2010;18:62–65.
29. Motorenko N. Analysis of the Correlation between the Degree of Funnel Chest Deformity and the Severity of Connective Tissue Dysplasia in Children. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(2):219–228. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.005>. (in Russian)
30. Park H.J. Mechanism of bar displacement and corresponding bar fixation techniques in minimally invasive repair of pectus excavatum. *J Pediatr Surg.* 2008;43(1):74–78. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.09.022
31. Wu T.H. Usefulness of chest images for the assessment of pectus excavatum before and after a Nuss repair in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(2):283–287. doi: 10.1093/ejcts/ezs253
32. Abid I. Pectus excavatum: A review of diagnosis and current treatment options. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117(2):106–113. doi: 10.7556/jaoa.2017.021
33. Sujka J.A. Quantification of pectus excavatum: Anatomic indices. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(3):122–126. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2018.05.006. Epub 2018 May 16. PMID: 30078482.
34. Janssen N. Pectus Excavatum: Consensus and Controversies in Clinical Practice. *Ann Thorac Surg.* 2023;116(1):191–199. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2023.02.059. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36997016.
35. Motorenko N. Pectus excavatum in children. *Health and Ecology Issues.* 2022;19(1):47–54. doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-07> (in Russian)
36. Jaroszewski D.E. Cardiopulmonary outcomes after the nuss procedure in pectus excavatum. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7):e022149. doi: 10.1161/JAHA.121.022149. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35377159; PMCID: PMC9075480.
37. Redlinger R.E. Regional chest wall motion dysfunction in patients with pectus excavatum demonstrated via optoelectronic plethysmography. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1172–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.047. PMID: 21683217.

38. Redlinger R.E. Optoelectronic plethysmography demonstrates abrogation of regional chest wall motion dysfunction in patients with pectus excavatum after Nuss repair. *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):160–4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.038. PMID: 22244410.
39. Borowitz D. Pulmonary function and exercise response in patients with pectus excavatum after Nuss repair. *J Pediatr Surg.* 2003;38(4):544–7. doi: 10.1053/jpsu.2003.50118. PMID: 12677562.
40. Jaroszewski D.E. Success of Minimally Invasive Pectus Excavatum Procedures (Modified Nuss) in Adult Patients (≥30 Years). *Ann Thorac Surg.* 2016;102(3):993–1003. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.105. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27283111.
41. Nevieri R. Cardiopulmonary response following surgical repair of pectus excavatum in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(2):77–82. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.045. Epub 2011 May 12. PMID: 21570313.
42. Chao C.J. Effects of Pectus Excavatum Repair on Right and Left Ventricular Strain. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):294–301. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.017. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29162223.
43. Chao C.J. Surgical repair of pectus excavatum relieves right heart chamber compression and improves cardiac output in adult patients – an intraoperative transesophageal echocardiographic study. *Am J Surg.* 2015;210(6):1118–24;1124–5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.07.006. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26499055.
44. Töpper A. Impact of surgical correction of pectus excavatum on cardiac function: insights on the right ventricle. A cardiovascular magnetic resonance study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(1):38–46. doi: 10.1093/icvts/ivv286. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487434.
45. Jaroszewski D.E. Cardiopulmonary Outcomes After the Nuss Procedure in Pectus Excavatum. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7):e022149. doi: 10.1161/JAHA.121.022149. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35377159; PMCID: PMC9075480.
46. Krueger T. Cardiac function assessed by transesophageal echocardiography during pectus excavatum repair. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):240–3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.06.126. PMID: 20103244.

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.023>



Пыков М.И.¹, Валялов К.А.² ✉, Полещук Л.А.², Морозов С.Л.², Дорофеева М.Ю.²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 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 Институт материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Эхографический полиморфизм изменений почек у детей с различными генетическими вариантами туберозного склероза: серия клинических наблюдений

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов. Валялов К.А. – подготовка литературной справки, написание и редактирование статьи, подготовка и оформление иллюстраций; Пыков М.И. – подготовка литературной справки, редактирование статьи; Морозов С.Л. – подготовка литературной справки, редактирование статьи; Полещук Л.А. – предложение идеи статьи, редактирование текста; Дорофеева М.Ю. – редактирование статьи. Все авторы прочли и утвердили версию рукописи, представленную для публикации.

Этическое заявление: настоящее исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека» и одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

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

Финансирование: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетические критерии прогнозирования эффективности таргетной терапии поражения почек при туберозном склерозе у детей», № 1024022200001-0-3.2.3; 3.2.20 от 1 апреля 2025 г.

Для цитирования: Пыков М.И., Валялов К.А., Полещук Л.А., Морозов С.Л., Дорофеева М.Ю. Эхографический полиморфизм изменений почек у детей с различными генетическими вариантами туберозного склероза: серия клинических наблюдений. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):311–321. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.023>

Подана: 02.03.2026

Принята: 04.06.2026

Контакты: kir.valyalov@mail.ru

Резюме

В статье на клинических примерах представлены ультразвуковые варианты поражения почек у детей с туберозным склерозом (ТС) при различных генетических вариантах заболевания (TSC1, TSC2, TSC2/PKD1), что позволяет продемонстрировать спектр эхографического полиморфизма ангиомиолипом и кист. Целью работы была характеристика связи ультразвуковых особенностей поражения почек с генетическим вариантом ТС, клинико-лабораторными проявлениями и риском прогрессирования хронической болезни почек. Материалы и методы включали анализ трех клинических наблюдений детей с верифицированным ТС, которым проведено комплексное обследование с выполнением УЗИ почек на аппарате экспертного класса с использованием конвексного и линейного датчиков, оценкой размеров почек, структуры паренхимы, числа, размеров, эхогенности и сосудистых характеристик ангиомиолипом и кист. У пациентки с вариантом TSC1 выявлены единичные мелкие

ангиомиолипомы на фоне умеренно диффузного повышения эхогенности паренхимы и начального снижения скорости клубочковой фильтрации. У ребенка с TSC2 диагностированы множественные двусторонние ангиомиолипомы, в том числе крупное неоднородное образование с выраженной пери- и интранодулярной васкуляризацией, и немногочисленные мелкие кисты при хронической болезни почек 2-й стадии. При синдроме смежных генов TSC2/PKD1 отмечено сочетание множественных разнокалиберных ангиомиолипом с тяжелым кистозным поражением, увеличением размеров почек, компрессией паренхимы, артериальной гипертензией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Полученные результаты подтверждают ведущую роль ультразвукового исследования в раннем выявлении и фенотипической оценке поражения почек при ТС, стратификации риска геморрагических осложнений и прогрессирования хронической болезни почек, а также в определении показаний к дополнительным лучевым методам и таргетной терапии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, туберозный склероз, поликистоз почек, ангиомиолипомы почек, синдром смежных генов

Pykov M.¹, Valyalov K.²✉, Poleshchuk L.², Morozov S.², Dorofeeva M.²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Ultrasonographic Polymorphism of Renal Changes in Children with Different Genetic Variants of Tuberous Sclerosis: A Series of Clinical Case Observations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution. Valyalov K. – literature review, text drafting and editing, illustrations preparing and formatting; Pykov M. – literature review, manuscript editing; Morozov S. – literature review, manuscript editing; Poleshchuk L. – study concept, text editing; Dorofeeva M. – manuscript editing. All authors have read and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

Ethics statement: this study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and was approved by the local ethics committee of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University.

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

Funding: this work was carried out within the framework of state assignment "Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of targeted therapy for renal involvement in tuberous sclerosis in children", No. 1024022200001-0-3.2.3;3.2.20 dated April 1, 2025.

For citation: Pykov M., Valyalov K., Poleshchuk L., Morozov S., Dorofeeva M. Ultrasonographic Polymorphism of Renal Changes in Children with Different Genetic Variants of Tuberous Sclerosis: A Series of Clinical Case Observations. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):311–321. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2026.14.2.023>

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 04.06.2026

Contacts: kir.valyalov@mail.ru

Abstract

This article presents, through clinical examples, the ultrasound patterns of renal involvement in children with tuberous sclerosis complex (TSC) with different genetic

variants of the disease (TSC1, TSC2, TSC2/PKD1), thereby demonstrating the spectrum of echographic polymorphism of angiomyolipomas and cysts. The aim of the study was to characterize the relationship between ultrasound features of renal involvement and the TSC genotype, clinical and laboratory manifestations, and the risk of chronic kidney disease progression. Materials and methods included an analysis of three clinical cases of children with confirmed TSC who underwent a comprehensive evaluation, including kidney ultrasound using a high-end scanner with convex and linear transducers, with assessment of kidney size, parenchymal structure, number, size, echogenicity, and vascular characteristics of angiomyolipomas and cysts. In the patient with a TSC1 variant, a few small angiomyolipomas were detected against the background of moderately diffuse increased parenchymal echogenicity and early decline of glomerular filtration rate. In the child with TSC2, multiple bilateral angiomyolipomas were identified, including a large heterogeneous lesion with pronounced peri- and intranodular vascularization, as well as a small number of tiny cysts in the setting of stage 2 chronic kidney disease. In the patient with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome, a combination of multiple variably sized angiomyolipomas with severe cystic kidney involvement, kidney enlargement, parenchymal compression, arterial hypertension, and reduced glomerular filtration rate was observed. The findings support the pivotal role of ultrasound in the early detection and phenotypic assessment of renal involvement in TSC, in risk stratification for hemorrhagic complications and chronic kidney disease progression, and in defining indications for additional imaging modalities and targeted therapy.

Keywords: ultrasound imaging, tuberous sclerosis complex, polycystic kidney disease, renal angiomyolipomas, contiguous gene syndrome

■ ВВЕДЕНИЕ

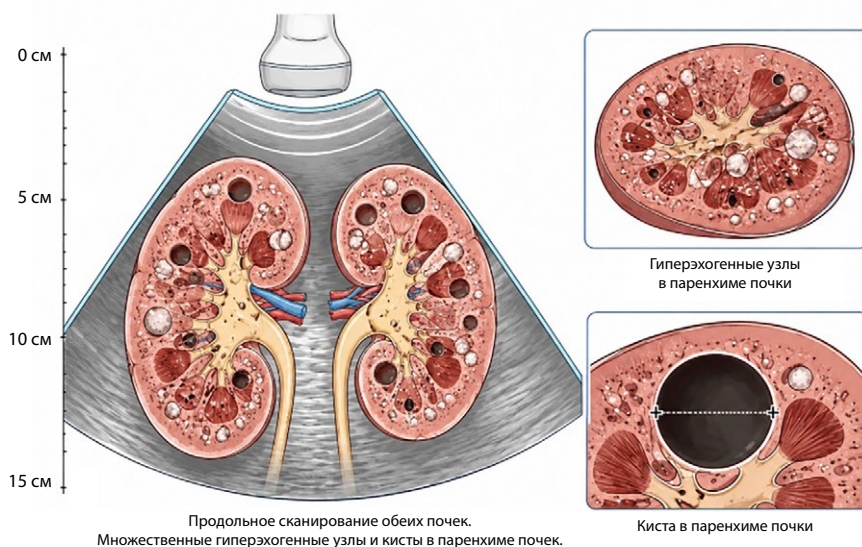
Туберозный склероз (ТС) – орфанное мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, приводящее к образованию доброкачественных опухолей во многих органах, включая головной мозг, почки, сердце, легкие, глаза и кожу. Распространенность ТС составляет 1 : 6000–10 000 новорожденных [1]. Заболевание обусловлено патогенными или вероятно-патогенными вариантами в генах TSC1 и TSC2, кодирующих белки гамартин и туберин, которые в свою очередь являются супрессорами процесса образования опухолей и регулируют клеточный рост. Заболевание протекает в виде поражения почек множественными ангиомиолипомами (АМЛ) и кистами и имеет прогрессирующий характер течения. АМЛ относятся к периваскулярным эпителиоидноклеточным опухолям и включают в свой состав эпителиоидные и гладкомышечные клетки, а также аномально измененные сосуды и участки жировой ткани. Вклад каждого из этих компонентов может существенно различаться: в отдельных опухолях преобладают эпителиоидные клетки, в других – жировая или мышечная ткань, что определяет их морфологическое и визуализационное разнообразие [2].

При наличии патогенных вариантов генов туберозного склероза происходят глубокие нарушения сигнальных путей, регулирующих рост и дифференцировку тубулярного эпителия, прежде всего через неконтролируемую активацию комплекса mTOR [3]. Это сопровождается укорочением и структурной дезорганизацией

первичных цилий тубулярных клеток, изменением их полярности и утратой способности воспринимать механические и химические сигналы тока жидкости в просвете канальца [3]. Нарушение механочувствительности и полярности приводит к дизрегуляции процессов пролиферации, апоптоза и направленной секреции, что способствует очаговому утолщению стенки канальца, формированию выпячиваний и прогрессирующему расширению его просвета. На фоне замедления тока жидкости и изменения состава тубулярного содержимого эти участки постепенно трансформируются в кисты, которые могут множественно вовлекать различные сегменты нефрона. Прогрессирующее кистообразование приводит к компрессии и истончению окружающей паренхимы, снижению числа функционирующих нефронов, развитию артериальной гипертензии и хронической болезни почек (ХБП), что особенно выражено при сочетанном поражении с вовлечением смежных генов, таких как PKD1 [3].

ТС также генетически связан с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, поскольку гены PKD1 и TSC2 расположены близко (на расстоянии 48 пар оснований друг от друга) на 16-й хромосоме. Когда из-за делеции смежного гена поражаются оба гена, это может привести к клинической картине, называемой синдромом смежных генов TSC2/PKD1 (TSC2/PKD1-ССГ), который характеризуется тяжелым течением, ранним началом и быстрым развитием поликистозной болезни почек [4].

Ранняя диагностика поражений почек у детей с ТС является одним из определяющих факторов в оказании полноценной медицинской помощи, и ультразвуковое исследование (УЗИ) хорошо зарекомендовало себя как неинвазивный метод



УЗ-признаки туберозного склероза почек:

- множественные гиперэхогенные узлы (гамартомы)
- множественные кисты различного размера
- двустороннее поражение
- сохранение кортико-медуллярной дифференцировки на ранних стадиях

Рис. 1. УЗ-признаки поражения почек при туберозном склерозе

Fig. 1. Ultrasonographic features of renal involvement in tuberous sclerosis

визуализации, поскольку позволяет получить полное представление о поражении почек и удобно в применении. Согласно консенсусному заявлению международной рабочей группы, УЗИ является предпочтительным методом обследования детей с кистозными заболеваниями почек или простыми кистами [5], а большинство почечных АМЛ также хорошо диагностируется с помощью УЗИ, которое выявляет гиперэхогенные участки ткани в опухолях, состоящих преимущественно из жировой ткани [6, 7]. На рис. 1 продемонстрированы основные признаки поражения почек при ТС.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) у маленьких детей обычно требует введения седативных препаратов, что сопряжено с дополнительными рисками, а компьютерную томографию (КТ) не рекомендуется использовать для исследования кист почек у детей, поскольку УЗИ и МРТ обычно обеспечивают более высокое разрешение без ионизирующего облучения.

Поражение почек при ТС остается одной из наиболее сложных и недостаточно своевременно диагностируемых проблем в педиатрической нефрологии. Существенные трудности раннего выявления заболевания связаны с тем, что у большинства детей на начальных этапах отсутствуют специфические клинические жалобы, а изменения со стороны почек длительное время протекают бессимптомно. В условиях отсутствия настороженности в отношении ТС нередко проводится неполное обследование пациентов без комплексной оценки состояния почек и динамического инструментального наблюдения.

Дополнительной проблемой является ошибочная интерпретация ультразвуковых признаков поражения почек. Ангиомиолипомы, множественные кисты и другие структурные изменения могут расцениваться как изолированная патология или неспецифические изменения, не ассоциированные с ТС. Недостаточная осведомленность специалистов ультразвуковой диагностики, педиатров и нефрологов о спектре нефрологических проявлений заболевания также способствует поздней верификации диагноза.

В результате диагноз нередко устанавливается уже на стадии выраженного поражения почек, когда значительная часть ткани почек замещена опухолевыми образованиями и кистозными изменениями. Позднее выявление поражения почек при ТС существенно ухудшает прогноз заболевания и ограничивает возможности своевременного проведения таргетной терапии.

Цель работы – на клинических примерах охарактеризовать ультразвуковые особенности поражения почек при туберозном склерозе у детей с различными генетическими вариантами заболевания. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате экспертного класса Logic S7 (General Electric, США) с использованием конвексного (1–6 МГц) и линейного (3,3–10 МГц) датчиков.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Девочка 14 лет. Поступила на плановую госпитализацию в психоневрологическое отделение по поводу учащения эпилептических приступов на фоне ТС. Ранее был выявлен патогенный вариант гена TSC1. Индекс массы тела: 22,12. Площадь поверхности тела: 1,57 кв. м. При осмотре обращает на себя внимание участок «шагреновой кожи» в поясничной области, который у ребенка с рождения. Дебют фокальных эпилептических приступов с 6 лет. При МРТ головного мозга выявлены кортикальные и субкортикальные туберсы, субэпендимальные узлы, образования вблизи отверстия

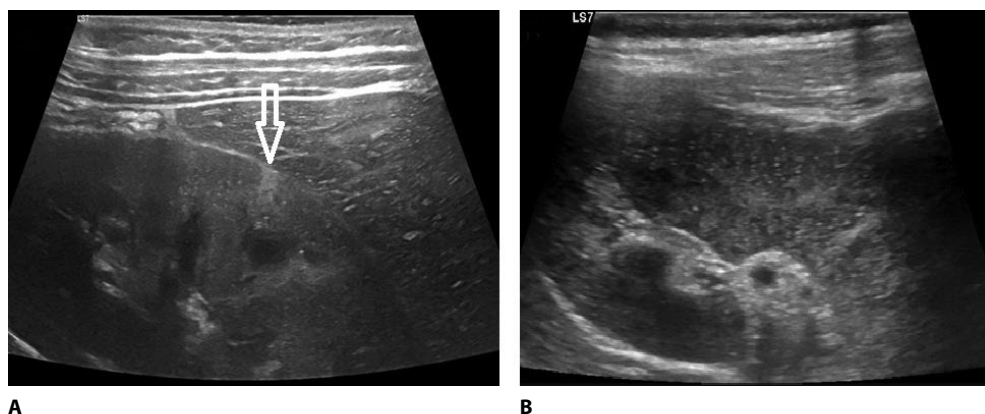


Рис. 2. Клинический случай 1. Эхограммы почки: А – в корковом слое подкапсульно определяется однородное гиперэхогенное образование с четкими неровными контурами – ангиомиолипома; В – в паренхиме множественные точечные гиперэхогенные и периваскулярные линейные включения

Fig. 2. Clinical case 1. Kidney sonograms: A – in the cortical layer, a homogeneous hyperechoic subcapsular mass with well-defined irregular margins is visualized, consistent with angiomyolipoma. B – in the parenchyma, there are multiple punctate hyperechoic and perivascular linear foci

Монро (астроцитомы?). По данным электроэнцефалографии бодрствования корковая ритмика сформирована по возрасту, эпилептиформной и очаговой патологической активности не зарегистрировано. При УЗИ мочевыделительной системы: почки расположены в типичном месте, контур ровный, четкий, размеры правой почки 108×42×54 мм, объем 128,1 см. куб.; левой почки 102×40×54 мм, объем 115,22 см. куб.; индекс почечной массы 0,22% справа и 0,20% слева (при норме 0,20–0,30%). В паренхиме выявлены единичные ангиомиолипомы размером до 6×4 мм (рис. 2А). Паренхима почек утолщена, корковый слой незначительно диффузно повышенной эхогенности за счет множественных точечных гиперэхогенных и периваскулярных линейных включений, кортико-медуллярная дифференцировка сохранна (рис. 2В). По данным лабораторных исследований: креатинин 69 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) умеренно снижена – 77 мл/мин (CKiD U25).

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Мальчик 9 лет. Поступил на плановую госпитализацию в психоневрологическое отделение по поводу эпилепсии на фоне ТС. Ранее был выявлен патогенный вариант гена TSC2. С рождения у мальчика отмечаются множественные гипопигментные пятна на теле. С 5 лет появились фибромы на теле. Эпилептические приступы наблюдаются с 7 лет. Индекс массы тела – 15,5. Площадь поверхности тела – 0,99 кв. м. При МРТ головного мозга выявлены субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы с двух сторон, корковые туберсы. По данным электроэнцефалографии во время гипервентиляции выявлены отдельные острые волны в лобно-центрально-теменных областях. При эхокардиографии размеры камер сердца в норме, дефектов перегородок нет, сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена, объемных образований не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости выявлены

ангиомиолипомы печени. При УЗИ мочевогоделительной системы: почки расположены в типичном месте, контур ровный; размер правой почки 88×43×52 мм, объем 102,0 см. куб.; левой почки 99×35×53 мм, объем 96 см. куб.; индекс почечной массы 0,38% справа и 0,36% слева (при норме 0,20–0,30%). В паренхиме выявлены множественные двусторонние ангиомиолипомы размером до 9×8 мм (рис. 3А) и единичное крупное объемное образование в нижнем полюсе правой почки, неоднородной структуры, с четкими ровными контурами, выходящее за границы почки и деформирующее ее контуры (рис. 3С). Размер выявленного образования 58×32 мм. Кровоток при ЦДК пери- и интранодулярный с множественными расширенными извитыми

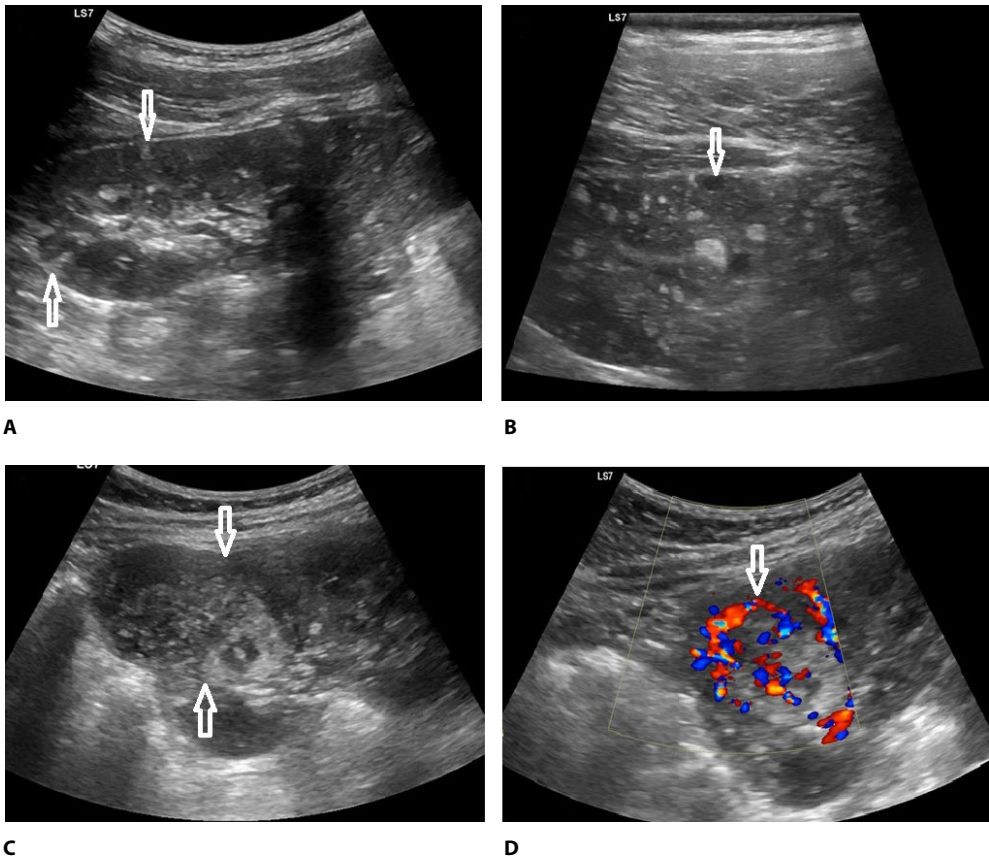


Рис. 3. Клинический случай 2. Эхограммы почки: А – в корковом слое подкапсульно определяются множественные однородные гиперэхогенные образования с четкими неровными контурами – ангиомиолипомы; В – немногочисленные мелкие кисты и множественные точечные гиперэхогенные включения; С – крупная ангиомиолипома неоднородной структуры; D – при цветовом доплеровском картировании в крупной ангиомиолипоме определяются расширенные извитые сосуды с разнонаправленным кровотоком
Fig. 3. Clinical case 2. Kidney sonograms: А – In the cortical layer, multiple homogeneous subcapsular hyperechoic masses with well-defined irregular margins are visualized, consistent with angiomyolipomas; В – A few small cysts and multiple punctate hyperechoic foci are seen; С – A large angiomyolipoma with heterogeneous internal structure; D – On color Doppler imaging, enlarged tortuous vessels with bidirectional blood flow are detected within the large angiomyolipoma

сосудами (рис. 3D). Также в паренхиме почек определяются немногочисленные кисты диаметром до 5 мм и множественные точечные до 1–2 мм гиперэхогенные включения, без акустической тени (рис. 3B). Кортико-медуллярная дифференцировка прослеживается недостаточно четко. МРТ почек: признаки ангиомиолипом, простых кист и образования жирового строения в нижнем сегменте правой почки. По данным лабораторных исследований: креатинин 57 мкмоль/л, рСКФ умеренно снижена – 72,1 мл/мин (СКiD U25).

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Девочка 11 лет. Поступила на плановую госпитализацию в отделение нефрологии по поводу ранее выявленных изменений почек по результатам УЗИ. Была выявлена протяженная делеция в гене TSC2 и смежном ему гене PKD1. Индекс массы тела – 15,48. Площадь поверхности тела – 1,16 кв. м. При осмотре у ребенка отмечается участок «шагреневой кожи» в поясничной области с первого года жизни, множественные гипопигментные пятна с рождения. Дебют эпилепсии с 8 лет. При МРТ головного мозга выявлены кортикальные и субкортикальные туберсы, субэпендимальные узлы, образования вблизи отверстия Монро справа и слева. По данным электроэнцефалографии бодрствования выявлена эпилептиформная активность в лобно-височной области справа с иррадиацией в одноименное полушарие, контралатерально с генерализацией. По данным суточного мониторингирования артериального давления признаки стабильной систолической артериальной гипертензии. При УЗИ мочевыделительной системы: почки расположены в типичном месте, контур неровный, деформирован кистами; правая 124×56×67 мм, объем 243,32 см. куб.; левая 133×57×69 мм, объем 273,57 см. куб.; индекс почечной массы 0,73% справа и 0,82% слева (при норме 0,20–0,30%). В паренхиме выявлены множественные гиперэхогенные ангиомиолипомы однородной структуры с максимальным размером 33×21×29 мм, множественные кисты: простые и с перегородками, с пристеночными гиперэхогенными включениями с акустической тенью, максимальным размером 40×26×26 мм (рис. 4A). Кровоток при ЦДК в крупных ангиомиолипомах перинодулярный (рис. 4B).

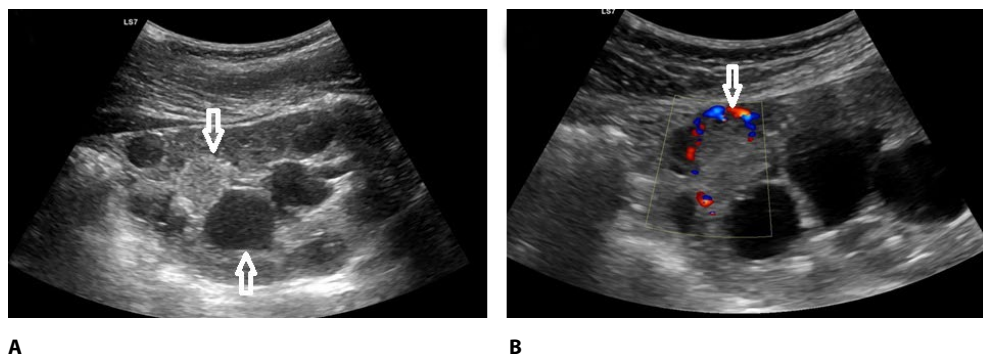


Рис. 4. Клинический случай 3. Эхограммы почки: А – множественные разнокалиберные АМЛ и кисты; В – при цветовом доплеровском картировании перинодулярный кровоток в крупной ангиомиолипеме

Fig. 4. Clinical case 3. Kidney sonograms: A – multiple angiomyolipomas of varying size and cysts; B – on color Doppler imaging, perinodular blood flow is visualized in the large angiomyolipoma

Паренхима почек компремирована кистами и ангиомиолипомами, сохранные участки паренхимы диффузно повышенной эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка не прослеживается. По данным лабораторных исследований: креатинин 66 мкмоль/л, СКФ снижена – 78,8 мл/мин (СКiD U25); альбуминурии нет.

Ниже представлена объединенная таблица всех клинических случаев, рассмотренных в статье.

В таблице продемонстрированы УЗ-различия в зависимости от генетического варианта у наших пациентов. У пациентки с TSC1 размеры почек остаются в пределах

УЗ-признаки поражения почек при туберозном склерозе в зависимости от генотипа по представленным клиническим наблюдениям
Ultrasound features of renal involvement in tuberous sclerosis according to genotype based on the presented clinical cases

Параметр	Клиническое наблюдение 1 (девочка 14 лет, TSC1)	Клиническое наблюдение 2 (мальчик 9 лет, TSC2)	Клиническое наблюдение 3 (девочка 11 лет, TSC2/PKD1)
Размеры почек	108×42×54 мм (правая), объем 128,1 см ³ , 102×40×54 мм (левая), объем 115,22 см ³ ; суммарный объем 243,32 см ³ ; 154,98 см ³ /м ² , индекс массы 0,22% и 0,20% (норма 0,20–0,30%)	88×43×52 мм (правая), объем 102,9 см ³ , 99×35×53 мм (левая), объем 96 см ³ ; суммарный объем 198,98 см. куб.; 200,91 см ³ /м ² , индекс массы 0,38% и 0,36% (выше нормы)	124×56×67 мм (правая), объем 243,32 см ³ , 133×57×69 мм (левая), объем 273,57 см ³ ; суммарный объем 516,89 см. куб.; 445,59 см ³ /м ² , индекс массы 0,73% и 0,82% (значительно выше нормы)
Контуры почек	Ровные, четкие	Ровные, четкие	Неровные, деформированы кистами
Паренхима и кортико-медуллярная дифференцировка	Паренхима утолщена, корковый слой умеренно диффузно повышенной эхогенности; множественные точечные и периваскулярные линейные гиперэхогенные включения; кортико-медуллярная дифференцировка сохранена	Кортико-медуллярная дифференцировка прослеживается недостаточно четко; множественные точечные гиперэхогенные включения до 1–2 мм без акустической тени	Паренхима компремирована кистами и АМЛ; сохранные участки диффузно повышенной эхогенности; кортико-медуллярная дифференцировка не прослеживается
Ангиомиолипомы	Единичные мелкие АМЛ до 6×4 мм, подкапсульно в корковом слое; однородные гиперэхогенные образования с четкими неровными контурами	Множественные двусторонние АМЛ до 9×8 мм и одна крупная АМЛ 58×32 мм, выходящая за контур почки, деформирующая ее	Множественные разнокамерные АМЛ однородной структуры с максимальным размером 33×21×29 мм
Доплер-картина АМЛ	Выраженная васкуляризация не описана	В крупной АМЛ пери- и интранодулярный кровоток, расширенные извитые сосуды с разнонаправленным кровотоком	В крупных АМЛ перинодулярный кровоток
Кисты	Не определяются	Немногочисленные мелкие кисты до 5 мм	Множественные кисты (простые и с перегородками), с пристеночными гиперэхогенными включениями с акустической тенью, до 40×26×26 мм; выраженная деформация контуров и компрессия паренхимы
Функция почек и АД	Креатинин 69 мкмоль/л, рСКФ 77 мл/мин на 1,73 м ² (СКiD U25)	Креатинин 57 мкмоль/л, рСКФ 72,1 мл/мин на 1,73 м ² (СКiD U25)	Креатинин 66 мкмоль/л, СКФ 78,8 мл/мин на 1,73 м ² (СКiD U25)

возрастной нормы, индекс почечной массы находится в референтном диапазоне, а ультразвуковая картина ограничивается единичными мелкими подкапсульными ангиомиолипомами и умеренным диффузным повышением эхогенности коркового слоя при сохраненной кортико-медуллярной дифференцировке. В случае TSC2 регистрируются множественные двусторонние ангиомиолипомы, включая крупное неоднородное образование с выраженной пери- и интранодулярной васкуляризацией, немногочисленные мелкие кисты и уже недостаточно четкая кортико-медуллярная дифференцировка, что отражает более тяжелое опухолево-кистозное поражение. При синдроме смежных генов TSC2/PKD1 выявляется максимально тяжелый УЗ-фенотип: выраженное двустороннее увеличение почек с резким ростом индекса массы, множественные разнокалиберные ангиомиолипомы и кисты (включая сложные с перегородками и пристеночными гиперэхогенными включениями), деформация контуров, компрессия паренхимы, утрата кортико-медуллярной дифференцировки и формирование нефрогенной артериальной гипертензии на фоне снижения СКФ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех представленных наблюдениях при ТС УЗИ выявило вовлечение почек, что подчеркивает высокую чувствительность метода к ранним проявлениям почечного поражения при данном заболевании. При этом у всех трех пациентов, несмотря на различия в генетическом варианте (TSC1, TSC2, TSC2/PKD1), были обнаружены ангиомиолипомы, что согласуется с данными крупных когортных исследований, в которых АМЛ рассматриваются как наиболее частый тип почечной патологии при ТС, обычно имеющий двусторонний, множественный и длительно бессимптомный характер течения [8, 9]. В нашем материале мелкие единичные АМЛ были характерны для варианта TSC1, тогда как при TSC2 и TSC2/PKD1 выявлялись множественные и более крупные узлы, что укладывается в концепцию генотип-фенотипической зависимости, согласно которой мутации TSC2 ассоциируются с более тяжелым почечным фенотипом по сравнению с TSC1.

Большинство ангиомиолипом во всех трех случаях имели типичную для ТС УЗ-характеристику: однородные гиперэхогенные образования различной формы с четкими, ровными контурами, без признаков значимой васкуляризации при цветовом доплеровском картировании. Такая картина соответствует описанному в литературе «классическим» жировым АМЛ, преимущественно состоящим из жировой ткани и гладкомышечного компонента, которые в большинстве случаев имеют благоприятное течение и низкий риск осложнений. Однако во втором клиническом наблюдении была выявлена крупная ангиомиолипома с нетипичной для «классического» узла неоднородной структурой и чередованием участков повышенной и пониженной эхогенности. Наличие внутри образования гипо- и анэхогенных зон потребовало уточнения морфологического субстрата с помощью МРТ, которая показала преобладание жирового компонента с небольшим гладкомышечным слоем, а анэхогенные участки при УЗИ соответствовали расширенным сосудам опухоли, что подтверждалось регистрацией выраженного пери- и интранодулярного разнонаправленного кровотока при ЦДК и импульсно-волновой доплерометрии. Подобный ангиографически и доплерографически активный фенотип АМЛ описан как маркер повышенного риска разрыва сосудов опухоли и развития забрюшинного кровотечения, что подчеркивается в работах Von Ranke и соавторов (2017) [10].

Вторым по частоте типом почечного поражения при ТС в международной литературе рассматриваются кисты, которые могут быть как одиночными, так и множественными и, по данным различных серий, выявляются примерно у 30–45% пациентов [11, 12]. Наличие кист связывают с дополнительным вкладом в формирование артериальной гипертензии и прогрессирование ХБП, особенно при сочетании с массивной опухолевой нагрузкой. В нашем исследовании кисты не визуализировались у ребенка с TSC1-ассоциированным вариантом заболевания, тогда как у пациента с TSC2 были обнаружены немногочисленные мелкие кисты, а наиболее выраженное кистозное поражение отмечено при синдроме смежных генов TSC2/PKD1. В последнем случае множественные кисты (включая сложные, с перегородками и пристеночными гиперэхогенными включениями с акустической тенью) сочетались с выраженным увеличением размеров почек, деформацией их контуров, компрессией паренхимы и ранней артериальной гипертензией, что соответствует описанному в международных сериях тяжелому поликистозному фенотипу при континуальных деляциях TSC2/PKD1 [13, 14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологический спектр ангиомиолипом и кист при ТС у детей не только подтверждает результаты крупных зарубежных исследований, но и подчеркивает значимость генетического варианта при интерпретации ультразвуковой картины. Сочетание типичных однородных гиперэхогенных АМЛ с единичными или множественными кистами может соответствовать относительно благоприятному течению, тогда как выявление крупных, структурно неоднородных и гиперваскулярных АМЛ, а также тяжелого диффузного кистозного поражения, особенно при синдроме TSC2/PKD1, указывает на высокий риск геморрагических осложнений и быстрого прогрессирования ХБП и требует более интенсивного наблюдения и обсуждения вопроса о раннем применении таргетной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Archives in Neurology*. 2000 May; 57(5):662–5.
2. Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype / phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*. 2007;9(2):88–100. doi: 10.1097/gim.0b013e31803068c7
3. Morozov S.L., Piruzieva O.R., Dorofeeva M.Yu., et al. Problems of polycystic kidney disease in children with tuberous sclerosis at the present stage. *Medical opponent*. 2022;3(19):45–50.
4. Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ Tuberous sclerosis complex renal disease. *Nephron Experimental Nephrology*. 2011;118(1):15–20. Available at: <https://doi.org/10.1159/000320891>
5. Gimpel C, Avni EF, Breysem L, et al. Imaging of Kidney Cysts and Cystic Kidney Diseases in Children: An International Working Group Consensus Statement. *Radiology*. 2019 Mar;290(3):769–782. doi: 10.1148/radiol.2018181243
6. Flum AS, Hamoui N, Said MA, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol*. 2016 Apr;195(4 Pt 1):834–46. doi: 10.1016/j.juro.2015.07.126
7. Xu Z, Wu J, Xu G, Luo H. Abdominal ultrasonographic manifestations in pediatric patients with tuberous sclerosis complex. *Transl Pediatr*. 2020;9(6):757–767. doi: 10.21037/tp-20-1
8. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:502–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy063>
9. Uysal SP, Sahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk J Med Sci*. 2020;50:1665–76. doi: 10.3906/sag-2002-133
10. Von Ranke FM, Faria IM, Zanetti G, et al. Imaging of tuberous sclerosis complex: a pictorial review. *Radiol Bras*. 2017;50:48–54. doi: 10.1590/0100-3984.2016.0020
11. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, et al. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics*. 2008;28:e32.
12. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatric Annals*. 2017;46(4):e166–e171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01
13. Valle EO, Guerreiro MC, Reusing Junior JO, et al. TSC2/PKD1 Contiguous Gene Deletion Syndrome: A Case Series. *Am J Kidney Dis*. 2025 Sep;86(3):353–359.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2025.05.004
14. Morozov SL, Piruzieva OR, Poleshchuk LA, Prikhodina LS. TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome in children (a series of clinical cases). *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2025;104(4):140–145. doi: 10.24110/0031-403X-2025-104-4-140-145



Ходулева С.А.¹ ✉, Ромашевская И.П.², Новикова И.А.¹, Демиденко А.Н.², Мицура Е.Ф.², Борисова Е.В.², Надуха Ахмед¹, Зуха Ахмед Маник¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Тромбоцитоз у детей: всегда ли он реактивный? Клинические случаи

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ходулева С.А. – концепция статьи, написание текста; Ромашевская И.П., Новикова И.А. – редактирование; Демиденко А.Н. – сбор и обработка данных; Мицура Е.Ф. – обзор литературы; Борисова Е.В. – сбор и интерпретация данных; Надуха Ахмед – подготовка статьи к публикации; Зуха Ахмед Маник – систематический поиск литературы.

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

Для цитирования: Ходулева С.А., Ромашевская И.П., Новикова И.А., Демиденко А.Н., Мицура Е.Ф., Борисова Е.В., Надуха Ахмед, Зуха Ахмед Маник. Тромбоцитоз у детей: всегда ли он реактивный? Клинические случаи. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):322–331. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.024>

Подана: 03.02.2026

Принята: 13.05.2026

Контакты: khoduleva@yandex.ru

Резюме

Тромбоцитоз (уровень тромбоцитов $>450 \times 10^9/\text{л}$) часто встречается в педиатрической практике, особенно у детей до года. В 96–98% случаев он является реактивным (вторичным), возникающим на фоне инфекций, воспалительных процессов различной этиологии или дефицита железа. Лишь в 3–4% случаев диагностируется первичный (клональный) тромбоцитоз, обусловленный миелопролиферативным заболеванием, таким как эссенциальная тромбоцитемия. В статье представлены два клинических случая, демонстрирующих варианты первичного и вторичного тромбоцитоза. В первом случае у ребенка 7 лет с гипертромбоцитозом ($>1000 \times 10^9/\text{л}$) была выявлена мутация JAK2 V617F и подтвержден диагноз эссенциальной тромбоцитемии. Во втором случае у ребенка 2 лет с отягощенным тромбоцитическим анамнезом тромбоцитоз был обусловлен железодефицитной анемией и полностью регрессировал на фоне ферротерапии. Обследование ребенка с тромбоцитозом должно начинаться с исключения инфекций и дефицита железа. Отсутствие эффекта от коррекции этих состояний, особенно при уровне тромбоцитов $>1000 \times 10^9/\text{л}$, требует углубленной диагностики для исключения миелопролиферативного заболевания.

Ключевые слова: тромбоцитоз, дети, инфекция, дефицит железа, миелопролиферативные заболевания

Khoduleva S.¹ ✉, Romashevskaya I.², Novikova I.¹, Demidenko A.², Mitsura E.²,
Borisova E.², Nadhuha Ahmed¹, Zuha Ahmed Manik¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
Gomel, Belarus

Thrombocytosis in Children: Is It Always Reactive? Case Reports

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Khoduleva S. – article concept, text writing; Romashevskaya I., Novikova I. – editing; Demidenko A. – data collection and processing; Mitsura E. – literature review; Borisova E. – data collection and interpretation; Nadhuha Ahmed – preparation of the article for publication; Zuha Ahmed Manik – systematic literature search.

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

For citation: Khoduleva S., Romashevskaya I., Novikova I., Demidenko A., Mitsura E., Borisova E., Nadhuha Ahmed, Zuha Ahmed Manik. Thrombocytosis in Children: Is It Always Reactive? Case Reports. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):322–331. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.024>

Submitted: 03.02.2026

Accepted: 13.05.2026

Contacts: khoduleva@yandex.ru

Abstract

Thrombocytosis (platelet count $>450 \times 10^9/L$) is a frequently observed condition in pediatric practice, particularly among infants under one year of age. In 96–98% of cases, it represents reactive (secondary) thrombocytosis arising in association with infection, inflammatory processes of various etiologies, or iron deficiency. Only 3–4% of cases represent primary (clonal) thrombocytosis which occurs in association with myeloproliferative neoplasms, such as essential thrombocythemia. The article presents two clinical cases illustrating primary and secondary forms of thrombocytosis. In the first case, in a 7-year-old child with marked thrombocytosis (platelet count $>1000 \times 10^9/L$), JAK2 V617F mutation was revealed, confirming the diagnosis of essential thrombocythemia. In the second case, a 2-year-old child with a history of thrombosis exhibited thrombocytosis secondary to iron deficiency anemia, which was completely resolved following iron supplementation. The examination of children with thrombocytosis should begin by excluding infections and iron deficiency. Persistent thrombocytosis after correcting these conditions, particularly when platelet count is $>1000 \times 10^9/L$, requires further in-depth diagnosis to exclude myeloproliferative neoplasms.

Keywords: thrombocytosis, children, infection, iron deficiency, myeloproliferative neoplasms

■ ВВЕДЕНИЕ

Тромбоцитоз определяется как состояние, характеризующееся повышением уровня тромбоцитов (PLT – platelets) в периферической крови выше $450 \times 10^9/L$. В зависимости от степени тяжести выделяют легкий ($450–700 \times 10^9/L$), умеренный ($700–900 \times 10^9/L$), тяжелый ($900–1000 \times 10^9/L$) и крайне тяжелый ($>1000 \times 10^9/L$)

тромбоцитоз [1, 2]. В педиатрической практике тромбоцитоз встречается достаточно часто, особенно на первом году жизни. Согласно литературным данным, увеличение числа тромбоцитов регистрируется у 13% новорожденных и 36% детей в возрасте до 1 месяца [3]. Важно отметить, что общепринятой верхней границы нормы для детей раннего возраста не существует. В крупном американском исследовании, включавшем более 47 000 детей первых 3 месяцев жизни, было показано, что верхняя граница нормы может достигать $750 \times 10^9/\text{л}$ [4]. Данная особенность связана с физиологически более высокой концентрацией тромбопоэтина в этом возрасте [5].

В зависимости от причины возникновения тромбоцитоз классифицируется на первичный (автономный) и вторичный (реактивный). В подавляющем большинстве случаев (до 96–98%) у детей имеет место реактивный тромбоцитоз, обусловленный воздействием на тромбоцитопоз внешних факторов. Основными причинами вторичных тромбоцитозов являются инфекции, воспаление, дефицит железа, ауто-иммунные и онкологические заболевания, травма тканей, гемолитические анемии, аспления, восстановление количества тромбоцитов после сильного кровотечения, выход из иммунной тромбоцитопении. Причиной реактивного тромбоцитоза может быть также прием некоторых медикаментов. К ним относятся: глюкокортикостероиды, винкристин, антимикотики, витамин B_{12} , эритропоэтин, андрогены, симпатомиметики (адреналин), транс-ретиноевая кислота, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов [5–7]. Согласно недавно опубликованным результатам 12-летних наблюдений на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», из 2428 детей с тромбоцитозом при проведении комплексной диагностики в 96,2% случаев был установлен диагноз вторичного тромбоцитоза. Чаще всего (78,3%) причиной стойкого тромбоцитоза (в течение 2–6 месяцев) было наличие очагов инфекций (ангины, тонзиллит, бронхит и т. д.). В 20% случаев отмечалась железодефицитная анемия (ЖДА). В 1,7% случаев причинами вторичного тромбоцитоза были прием глюкокортикостероидов, спленэктомия, солидные опухоли. Только в 3,8% случаев тромбоцитоза диагностирована эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) [8].

Механизмы формирования реактивного тромбоцитоза варьируются в зависимости от основной причины и могут включать повышенную пролиферацию и/или созревание мегакариоцитов, ускоренное высвобождение тромбоцитов и/или сниженную их секвестрацию, а также увеличение продолжительности жизни PLT. При реактивных тромбоцитозах, обусловленных инфекционными и воспалительными процессами, центральную роль в стимуляции тромбоцитопоза играют провоспалительные цитокины: интерлейкин-6 (IL-6), IL-1, IL-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [9]. Известно, что тромбоцитопоз регулируется взаимодействием между тромбопоэтином (ТРО) и его рецептором. При вторичном тромбоцитозе цитокины (в особенности IL-6) являются дополнительными ключевыми медиаторами. Кроме того, установлена корреляция концентрации ТРО с уровнями С-реактивного белка (СРБ) [10, 11].

Достаточно частой причиной вторичного тромбоцитоза у детей (5–20%) является дефицит железа, широко распространенный в возрасте до 2 лет и у подростков. Дефицит железа приводит к повышенной пролиферации клеток-предшественников миелопоэза, и, как следствие, наблюдается повышение уровня эритроцитов, тромбоцитов, реже – лейкоцитов [6, 7].

Тромбоцитоз после спленэктомии и при асплении обусловлен ролью селезенки в распределении и деструкции тромбоцитов. Известно, что в норме около 35% циркулирующих тромбоцитов секвестрируются в синусах селезенки. После спленэктомии у 75–82% пациентов возникает тромбоцитоз с максимальным количеством тромбоцитов через 1–3 недели после операции и нормализацией в течение нескольких недель или месяцев. В редких случаях тромбоцитоз сохраняется несколько лет. Аспления – редко встречающееся отсутствие нормальной функции селезенки, которое сопряжено с повышенным риском инфекций и во многих случаях сопровождается тромбоцитозом. Причиной аспления могут быть генетические заболевания (синдром гетеротаксии) или нарушение функции селезенки, например при серповидно-клеточной анемии или после эмболизации сосудов селезенки. Некоторые солидные опухоли (нейробластома, рак желудка, легких, поджелудочной железы, гепатобластома) могут сопровождаться реактивным тромбоцитозом. В ряде исследований продемонстрирована корреляция тромбоцитоза при солидных опухолях с неблагоприятным прогнозом. Это связывают с тем, что тромбоциты способствуют метастазированию, образуя агрегаты с опухолевыми клетками и защищая их от иммунного надзора [5, 7, 12].

Реактивный тромбоцитоз, как правило, носит транзиторный характер. Количество тромбоцитов обычно достигает пика на второй и третьей неделе от начала действия провоцирующего фактора. На фоне лечения, направленного на его первоначальную причину, реактивный тромбоцитоз разрешается и не требует отдельных мер, влияющих непосредственно на уменьшение числа тромбоцитов. Однако в ряде случаев (железодефицитные состояния, хронические воспалительные и инфекционные процессы, злокачественные опухоли) реактивный тромбоцитоз может персистировать в течение нескольких месяцев и даже лет, вызывая диагностические и терапевтические сложности [7, 13].

Первичный тромбоцитоз классифицируется на клональный и наследственный (семейный). Он возникает при наличии дефектов гемопоэтических стволовых клеток, мегакариоцитов или их предшественников и мало зависит от внешней стимуляции. Наследственный тромбоцитоз наблюдается крайне редко. В основе его развития – герминальные мутации в генах, кодирующих TPO, его рецептор или эффекторную киназу рецептора – янускиназу-2 (JAK2). С клинической точки зрения наследственный тромбоцитоз рассматривается как доброкачественное заболевание с поликлональным гемопоэзом без значительного риска тромбоэмболических осложнений [14, 15].

Причиной клонального тромбоцитоза наиболее часто являются миелопролиферативные заболевания (МПЗ): хронический миелолейкоз (ХМЛ), ЭТ, истинная полицитемия (ИП) и первичный миелофиброз (ПМФ). Известно, что МПЗ значительно чаще развиваются у взрослых пациентов, однако могут диагностироваться и в детском возрасте. Так, заболеваемость ЭТ и ХМЛ составляет от 0,1 (ЭТ) до 0,6–2,2 (ХМЛ) случая на 1 млн детского населения в год [8, 16]. МПЗ характеризуются клональной пролиферацией в одной или нескольких гемопоэтических линиях. Клинически они проявляются тромбгеморрагическим синдромом, микрососудистыми нарушениями, а также лейкоемической или фиброзной трансформацией. Диагноз МПЗ основывается на результатах цитологического, гистологического и молекулярно-генетического методов исследований [17, 18].

Таким образом, причины тромбоцитоза у детей достаточно разнообразны. Если речь идет о нормально развивающемся ребенке, у которого изолированный тромбоцитоз был выявлен в первом полугодии жизни, показаний для углубленного обследования нет. Тромбоцитоз в более старшем возрасте требует установления возможной причины. Если анамнез и объективное обследование не дают результатов, выявляющих причину тромбоцитоза, необходим контроль уровня тромбоцитов в динамике, уровня фибриногена и сывороточного ферритина, СРБ. Количество тромбоцитов должно нормализоваться в течение нескольких дней после коррекции базовой причины, вызвавшей тромбоцитоз. Более длительное повышение PLT говорит о невыявленной проблеме, такой как персистирующая инфекция, хроническое воспаление (ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, туберкулез и др.).

В дифференциальной диагностике первичных и вторичных тромбоцитозов большое значение имеют лабораторные данные. При реактивном тромбоцитозе, как правило, количество тромбоцитов не превышает $1000 \times 10^9/\text{л}$, и риска тромбозов и геморрагий обычно не наблюдается. Крайне тяжелый ($>1000 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитоз более типичен для первичного тромбоцитоза, сопровождается увеличением риска тромбогеморрагических осложнений, особенно при наличии МПЗ, и часто требует лечения. При реактивном тромбоцитозе обычно наблюдается повышение концентрации маркеров воспаления: СРБ, фибриногена, увеличение скорости оседания эритроцитов [7]. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при реактивном тромбоцитозе в пределах нормы или незначительно повышен. Для первичного тромбоцитоза, как и для других онкогематологических заболеваний, характерно значительное увеличение значений данного показателя. При изолированном гипертромбоцитозе или при сочетании тромбоцитоза с другими изменениями гемограммы (эритроцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево) необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для выявления драйверных мутаций в генах JAK2, MPL и в гене, кодирующем кальретикулин (CALR), характерных для Ph-негативных МПЗ. При подозрении на ХМЛ молекулярно-генетическое исследование выполняется в поисках химерного гена BCR/ABL, патогномоничного для данного заболевания. При отсутствии указанных мутаций (у детей в 75% случаев продемонстрирована «тройная негативность» при Ph-негативных МПЗ) и клинико-лабораторных признаках, свидетельствующих о возможном МПЗ, требуется выполнение трепанобиопсии костного мозга. Гистологическое исследование трепанобиоптата позволяет диагностировать МПЗ и верифицировать нозологическую форму [19].

Своевременное выявление тромбоцитоза, установление его причины и дифференцированное лечение уменьшают вероятность развития сосудистых осложнений, улучшают прогноз и качество жизни пациентов. Хотя риск тромботических событий у детей с первичным тромбоцитозом ниже, чем у взрослых, наблюдения показали, что в течение 6 лет у 3,4% детей с ЭТ и мутациями JAK2 развились тромбоэмболические осложнения, такие как тромбоз венозного синуса головного мозга и синдром Бадда – Киари [20].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент А., 7 лет, поступил в онкологическое гематологическое отделение для детей 21.01.2021 в связи с изменениями в общем анализе крови (лейкоцитоз, тромбоцитоз), которые впервые были выявлены в ноябре 2020 года при профилактическом

осмотре. Ребенок проходил обследование и лечение в районной детской больнице, наблюдался гематологом амбулаторно. Получил курс антибактериальной терапии. Перенес COVID-19 в январе 2021 года. Госпитализирован для дообследования в связи с сохраняющимся тромбоцитозом ($>1000 \times 10^9/\text{л}$).

Из анамнеза жизни: родился здоровым, доношенным. Вес при рождении – 3600 г. Привит по календарю. Перенесенные заболевания: простудные. Аллергоанамнез, наследственность не отягощены. Состояние при поступлении удовлетворительное. В соматическом статусе клинически значимых отклонений не выявлено.

Результаты лабораторных исследований, выполненных за период госпитализации с 21.01.2021 по 29.01.2021. Общий анализ крови: лейкоциты – $10,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,23 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит (HCT) – 42,4%, MCV – 81,1 fl, MCH – 25,5 pg, гемоглобин – 134 г/л, тромбоциты – $1208 \times 10^9/\text{л}$, MPV – 6,89 fl, СОЭ – 4 мм/ч. В лейкоцитарной формуле выявлен незначительный сдвиг влево: миелоциты – 0,5%, палочкоядерные нейтрофилы – 1,5%, сегментоядерные нейтрофилы – 65,0%, эозинофилы – 0,5%, базофилы – 0,5%, моноциты – 6,0%, лимфоциты – 26,0%. Биохимический анализ крови: мочевиная кислота – 0,25 (0,15–0,37) ммоль/л, СРБ – 0,2 мг/л, билирубин общий – 10,8 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) – 27 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) – 12 Ед/л, креатинкиназа – 48 Ед/л, ЛДГ – 242 Ед/л, ферритин – 36 мкг/л. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено незначительное увеличение размеров селезенки: $9,1 \times 3,7$ см.

Учитывая наличие гипертромбоцитоза, было заподозрено МПЗ. Проведены цитологическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования костного мозга и периферической крови. Миелограмма: бластные клетки – 2,6%, промиелоциты – 0,8%, миелоциты – 11,2%, метамиелоциты – 5,8%, нейтрофилы палочкоядерные – 18,8%, нейтрофилы сегментоядерные – 20,2%. Общее содержание нейтрофильных элементов – 56,8%. Базофилы – 0,4%, эозинофилы – 1,4%, моноциты – 5,4%, лимфоциты – 18,2%, плазматические клетки – 0,2%. Сумма клеток эритропоэза – 15%. Количество мегакариоцитов в поле зрения – 2–5–7. Лейко-эритробластическое отношение – 5,5:1. Индекс созревания нейтрофилов – 0,5. Индекс созревания эритрокариоцитов – 0,7. Количество мегакариоцитов – $40 \times 10^6/\text{л}$, миелокариоцитов – $61 \times 10^9/\text{л}$. Заключение: пунктат клеточный. Тромбоциты лежат большими скоплениями.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга числовых и структурных изменений хромосом не выявило. Также при молекулярно-биологическом исследовании костного мозга не было обнаружено аномального гена BCR/ABL P210, что позволило исключить ХМЛ. При молекулярно-генетическом исследовании периферической крови установлена мутация гена JAK2 V617F. Уточнить вариант МПЗ позволило гистологическое исследование костного мозга. Описание гистологической картины: костный мозг клеточный, жировой ткани около 30–40%. Красный росток в виде очаговых скоплений, без признаков мегалобластоидности, без перераспределения и гиперплазии, не расширен. Гранулоцитарный росток с вызреванием, с выраженным зрелым пулом. Мегакариоциты в количестве до 30 в лакуне, полиморфны, с дольчатыми ядрами, расположены диффузно, с формированием крупных рыхлых скоплений, с эмбриопозом. Фиброза нет. Заключение: морфологическая картина более соответствует эссенциальной тромбоцитемии.

Показатели коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 43,0 с, фибриноген – 2,3 г/л, тромбиновое время – 19,0 с, МНО – 1,25,

волчаночный антикоагулянт – 0,93 (отношение), активность протромбинового комплекса (по Квику) – 0,66, активность фактора Виллебранда – 49%, антиген фактора Виллебранда – 51%, активность VIII коагуляционного фактора – 56%. Агрегация тромбоцитов с АДФ и тромбином – в пределах нормальных значений. Известно, что ЭТ может проявляться геморрагическим синдромом за счет тромбоцитопатии и приобретенного дефицита фактора Виллебранда. Учитывая выявленное удлинение показателя АЧТВ при инициальной диагностике, проводился мониторинг показателей коагулограммы в динамике. Изменений со стороны вторичного гемостаза не выявлено. Также за весь период первой госпитализации и при дальнейшей диспансеризации клинически геморрагического синдрома не наблюдалось.

На основании полученных результатов в соответствии с критериями диагностики МПЗ (ВОЗ, 2016 г.) выставлен заключительный клинический диагноз: миелопролиферативное заболевание: эссенциальная тромбоцитемия, хроническая фаза, JAK2+.

В настоящий момент пациент наблюдается детским гематологом амбулаторно. В качестве циторедуктивной терапии получает интерферон альфа 6 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю. Для профилактики пирогенной реакции за 1 час до введения и через 3 часа после назначается парацетамол 500 мг внутрь. Пациент переносит терапию удовлетворительно, побочных реакций не документировано.

В представленном клиническом случае у ребенка причиной тромбоцитоза стало МПЗ, ассоциированное с носительством мутации гена JAK2. Данный клинический случай примечателен тем, что в отсутствие жалоб пациента наблюдался гипертромбоцитоз, расцененный инициально как вторичный и далее поддерживаемый присоединившейся вирусной инфекцией. Однако высокие цифры тромбоцитов не типичны для реактивных форм. Случай демонстрирует редкое для детского возраста клональное заболевание. Опасность эссенциальной тромбоцитемии, ассоциированной с носительством JAK2, заключается в риске тромбозов. Необходимо отметить, что одно только носительство JAK2 несет в себе промежуточный риск тромбоза независимо от других факторов. В аспекте гематологического прогноза пациенты с ЭТ при адекватном лечении имеют нормальную продолжительность жизни, сравнимую с общей популяцией [19, 20].

Пациент В., 2 года. Наблюдался у детского гематолога с рождения в связи с перенесенным тромбозом и установленной врожденной тромбофилией (гетерозиготная мутация гена протромбина G20210A). При плановом осмотре в общем анализе крови выявлены: тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия микроцитарная гипохромная легкой степени тяжести. Жалоб со стороны родителей не было. Из анамнеза заболевания известно, что впервые тромбоцитоз был выявлен в возрасте 6 месяцев, когда при плановом осмотре уровень тромбоцитов составил $540 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая отсутствие других изменений со стороны общего и биохимического анализов крови, возраст ребенка, а также перенесенную накануне вирусную инфекцию, тромбоцитоз был расценен как вторичный. В течение полутора лет к гематологу не обращались. При осмотре у педиатра цифры тромбоцитов, а также других показателей крови были в пределах нормальных значений. Ребенок направлен к гематологу для планового осмотра.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности от матери с сахарным диабетом. Родился в сроке 40 недель. Вес при рождении – 4560 г. Диагноз при рождении: внутриутробная инфекция. Синдром новорожденного от матери с сахарным диабетом.

На 6-е сутки жизни ребенка при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости диагностирован тромбоз верхней полой вены с распространением в правое предсердие. При обследовании выявлена врожденная тромбофилия: гетерозиготная мутация гена протромбина G20210A. Ребенок получал низкомолекулярные гепарины в терапевтических дозах в течение одного месяца, затем в профилактических дозах в течение 5 месяцев. Достигнута полная реканализация тромба.

При объективном осмотре на момент обращения к гематологу 29.09.2025 у ребенка отмечалась бледность кожных покровов и видимых слизистых. Периферические лимфатические узлы, печень, селезенка не увеличены. Общий анализ крови: лейкоциты – $22,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,04 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 95 г/л, гематокрит (HCT) – 34,3%, MCV – 71 fl, MCH – 23,4 pg, тромбоциты – $677 \times 10^9/\text{л}$, MPV – 5,1 fl. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 45,5%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0%, моноциты – 6,0%, лимфоциты – 46,0%, плазматические клетки – 0,5%, СОЭ – 11 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевиная кислота – 0,28 ммоль/л, СРБ – 1 мг/л, билирубин общий – 12,8 мкмоль/л, АсАТ – 40 Ед/л, АлАТ – 22 Ед/л, ЛДГ – 320 Ед/л, ферритин – 11 мкг/л. Проведен контроль показателей вторичного гемостаза: АЧТВ – 32,8 с, фибриноген – 3,2 г/л, тромбиновое время – 20,0 с, МНО – 1,0, активность протромбинового комплекса (по Квику) – 100%, D-меры – 120 нг/мл.

Установлен основной диагноз: врожденная тромбофилия: мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготный вариант. Осложнения основного диагноза: тромбоз верхней полой вены с распространением в правое предсердие (от 16.11.2023). Сопутствующий диагноз: железодефицитная анемия легкой степени тяжести, смешанного генеза. Реактивный тромбоцитоз.

В плане лечения назначены: дипиридамо 3 мг/кг в течение 3 недель; препарат двухвалентного глюконата железа в жидкой форме (в сочетании с медью и марганцем) из расчета 5 мг/кг. Контроль показателей периферической крови проведен через 2 недели. Отмечена положительная динамика: снижение тромбоцитоза и лейкоцитоза, нормализация уровня гемоглобина. Общий анализ крови от 15.10.2025: лейкоциты – $14,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,04 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 110 г/л, HCT – 33,3%, MCV – 71,5 fl, MCH – 23,6 pg, ретикулоциты – 2,75%, тромбоциты – $525 \times 10^9/\text{л}$, MPV – 6,46 fl. Лейкоцитарная формула без особенностей. Биохимический анализ крови от 15.10.2025: СРБ – 0,2 мг/л, билирубин общий – 5 мкмоль/л, АсАТ – 40 Ед/л, АлАТ – 20 Ед/л, ЛДГ – 308 Ед/л, мочевиная – 4,6 ммоль/л, креатинин – 27 мкмоль/л, глюкоза – 3,9 ммоль/л, общий белок – 67 г/л, железо – 12,1 мкмоль/л, ферритин – 14 мкг/л, общая железосвязывающая способность сыворотки – 77,87 мкмоль/л, трансферрин – 3,1 г/л, насыщение трансферрина железом – 16%.

Рекомендовано продолжить прием глюконата железа в прежнем режиме. Контроль лабораторных показателей через 2 недели продемонстрировал нормализацию уровня тромбоцитов и лейкоцитов, прирост гемоглобина, снижение микроцитоза и гипохромии эритроцитов, улучшение показателей обмена железа. Общий анализ крови от 31.10.2025: лейкоциты – $10,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,93 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 115 г/л, HCT – 38%, MCV – 77 fl, MCH – 23,4 pg, тромбоциты – $395 \times 10^9/\text{л}$, MPV – 5,56 fl. Лейкоцитарная формула – в пределах нормальных значений: палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 31,0%, эозинофилы – 3%, базофилы – 0%, моноциты – 7,0%, лимфоциты – 57,0%. Биохимический анализ

крови: СРБ – 1,5 мг/л, билирубин общий – 6,2 мкмоль/л, АсАТ – 44 Ед/л, АлАТ – 20 Ед/л, ЛДГ – 344 Ед/л, мочевины – 5,6 ммоль/л, креатинин – 31 мкмоль/л, глюкоза – 4 ммоль/л, общий белок – 65 г/л, железо – 9,1 мкмоль/л, ферритин – 23,5 мкг/л, общая железосвязывающая способность сыворотки – 67,07 мкмоль/л, трансферрин – 2,67 г/л, насыщение трансферрина железом – 16%. Рекомендовано продолжить прием глюконата железа в поддерживающей дозе 3 мг / кг массы тела в течение 3 месяцев.

Данный клинический случай представляет одну из распространенных причин реактивного тромбоцитоза у детей – дефицит железа. Проблема дефицита железа остается актуальной в педиатрической практике. Особенно ей подвержены дети в возрасте до 2 лет. Ведущими причинами дефицита железа являются неправильное вскармливание и повышенная потребность в данном микроэлементе. Следует также отметить эффективность терапии ЖДА глюконатом железа. Данный препарат выбран с учетом высокой степени абсорбции двухвалентного железа и жидкой формы, позволяющей легко дозировать суточную дозу элементарного железа для детей любого возраста. Комбинация органической соли двухвалентного железа с медью и марганцем позволяет быстро купировать анемию и восполнить запасы железа [21]. Описанный клинический случай продемонстрировал быстрый ответ на лечение глюконатом железа, что отражалось на нормализации уровня гемоглобина уже через 2 недели терапии и полной нормализации уровня тромбоцитов и лейкоцитов через 4 недели.

Особенностью данного случая является также анамнез пациента, отягощенный по тромботическим событиям. Несмотря на диагностированную врожденную тромбофилию, с учетом повторного повышения тромбоцитов, наличия лейкоцитоза нельзя было исключить МПЗ. Практический опыт работы с пациентами с тромбозами показывает, что даже при наличии тромбофилии высокого риска (например, двойная гетерозигота по FII и FV) и неспровоцированного тромботического эпизода атипичной локализации следует исключать МПЗ. Однако данный клинический случай продемонстрировал вторичный тромбоцитоз на фоне ЖДА с полной его коррекцией через 4 недели на фоне ферротерапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические наблюдения демонстрируют необходимость тщательной дифференциальной диагностики тромбоцитоза у детей. Перенесенная инфекция и дефицит железа – наиболее частые причины вторичного тромбоцитоза, поэтому их исключение должно быть первым этапом обследования. На фоне коррекции дефицита железа уровень тромбоцитов обычно нормализуется в течение месяца. Вместе с тем при отсутствии эффекта от терапии, особенно при гипертромбоцитозе ($>1000 \times 10^9/\text{л}$), следует заподозрить МПЗ и провести углубленное обследование, включающее молекулярно-генетические тесты (JAK2, CALR, MPL, BCR/ABL) и трепанобиопсию костного мозга. Своевременная верификация диагноза позволит предотвратить тромботические осложнения и выбрать адекватную тактику лечения, что существенно влияет на прогноз и качество жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kucine N., Chastain K.M., Mahler M.B. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica*. 2013;99(4):620–628. doi: 10.3324/haematol.2013.092684
2. Dame C., Sutor A.H. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol*. 2005;129(2):165–177. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05329.x
3. Zierk J., Arzideh F., Rechenauer T., et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clin Chem*. 2015;61(7):964–973. doi: 10.1373/clinchem.2015.239731
4. Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner M.C., et al. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2009;29(2):130–136. doi: 10.1038/jp.2008.141
5. Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V., et al. [Differential diagnosis of thrombocytosis (lecture for practitioners)]. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):114–123. (In Russian). doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123
6. Matsubara K., Fukaya T., Nigami H., et al. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematol*. 2004;111(3):132–137. doi: 10.1159/000076520
7. Stockklausner C. Thrombocytosis in children and adolescents—classification, diagnostic approach, and clinical management. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1647–1665. doi: 10.1007/s00277-021-04485-0
8. Pshonkin A.V. (2026) *Classic BCR::ABL-negative myeloproliferative neoplasms in children and adolescents*. Moscow. (In Russian)
9. Cazzola M. Molecular basis of thrombocytosis. *Haematologica*. 2008;93(5):646–648. doi: 10.3324/haematol.13194
10. Stockklausner C., Klotter A.-C., Dickemann N., et al. The thrombopoietin receptor P106L mutation functionally separates receptor signaling activity from thrombopoietin homeostasis. *Blood*. 2015;125(7):1159–1169. doi: 10.1182/blood-2014-07-587170
11. Tefferi A., Ahmann G.J., Katzmann J.A., et al. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med*. 1994;97(4):374–378. doi: 10.1016/0002-9343(94)90306-9
12. Babacan A., Şenol F.F. Thrombocytosis in children. *Rev Assoc Med Bras*. 2023;69(6):e20230020. doi: 10.1590/1806-9282.20230020
13. Obeagu E.I. Coagulation abnormalities in pediatric anemia: clinical and laboratory correlates for risk stratification and risk assessment. *Ann Med Surg*. 2026;88(1):644–652. doi: 10.1097/MS9.00000000000004585
14. Teofilii L., Larocca L.M. Advances in understanding the pathogenesis of familial thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2011;152(6):701–712. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08500.x
15. Bellanné-Chantelot C., Mosca M., Marty C., et al. Identification of MPL R102P mutation in hereditary thrombocytosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:235. doi: 10.3389/fendo.2017.00235
16. Ershov N.M., Gaskova M.V., Pshonkin A.V., et al. Essential thrombocythemia in children and adolescents — analysis of 31 cases. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2021;66(4):480–498. (In Russian). doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-480-498
17. Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014;89(6):581–587. doi: 10.1002/ajh.23690
18. Thiele J., Kvasnicka H.M., Orazi A. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: Myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023;98(1):166–179. doi: 10.1002/ajh.26751
19. Beucher A., Dib M., Orvain C., et al. Next generation sequencing redefines a triple negative essential thrombocythaemia as double-positive with rare mutations on JAK2 V617 and MPL W515 hotspots. *Br J Haematol*. 2019;186(5):785–788. doi: 10.1111/bjh.15954
20. Giona F., Teofilii L., Moleti M.L., et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012;119(10):2219–2227. doi: 10.1182/blood-2011-08-371328
21. Khoduleva S.A., et al. Comprehensive therapy of iron deficiency anemia in children. *Eastern Europe Hematology Transfusiology*. 2019;5(4):460–467. (In Russian)



Сафонова М.П.¹✉, Серебрякова О.А.², Воинова В.Ю.¹, Пристяжнюк И.Е.^{3,4},
Морозова К.Н.^{4,5}, Балева Л.С.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 Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Научно-технологический университет «Сириус», Сириус, Россия

⁴ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

⁵ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Клинический случай синдрома Коэна у девочки из загрязненной радионуклидами территории

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – М.П. Сафонова; обработка, написание текста, редактирование – О.А. Серебрякова; концепция статьи, обработка, написание текста, редактирование – В.Ю. Воинова; сбор материала, анализ и интерпретация данных, редактирование – И.Е. Пристяжнюк; сбор материала, анализ и интерпретация данных, редактирование – К.Н. Морозова; одобрение окончательного варианта статьи для опубликования – Л.С. Балева.

Благодарности. Культивирование фибробластов осуществлялось в ЦКП Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук «Коллекция плюрипотентных культур клеток человека и млекопитающих общебиологического и биомедицинского направления», <https://ckp.icgen.ru/cells/>. Визуализация и микроскопический анализ результатов иммунофлуоресцентного окрашивания проводились в Университете «Сириус» при поддержке гранта государственной программы Федерального округа «Сириус» «Научно-техническое развитие Федерального округа «Сириус» (соглашение № 26-03 от 27.09.2024) и электронно-микроскопическое исследование – в ЦКП микроскопического анализа биологических объектов (Сибирское отделение Российской академии наук) (<https://ckp.icgen.ru/skrtaabo/>) при поддержке бюджетного проекта Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук FWNR-2026-0032.

Этическое заявление: исследование было одобрено межинститутской комиссией по биоэтике Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия (протокол № 131 от 1 октября 2019 г.).

Информированное согласие: подписано официальным опекуном.

Для цитирования: Сафонова М.П., Серебрякова О.А., Воинова В.Ю., Пристяжнюк И.Е., Морозова К.Н., Балева Л.С. Клинический случай синдрома Коэна у девочки из загрязненной радионуклидами территории. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):332–342. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.025>

Подана: 09.02.2026

Принята: 13.05.2026

Контакты: safonova@pedklin.ru

Резюме

Синдром Коэна (СК) – редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, вызываемое биаллельными мутациями гена VPS13B и характеризующееся задержкой развития, умственной отсталостью, нейтропенией, дисморфизмом лица, ожирением и офтальмологическими нарушениями. В статье представлен клинический случай 12-летней девочки, постоянно проживающей в зоне радиоактивного загрязнения вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, у которой диагностирован СК на основании совокупности клинических данных, результатов полногеномного секвенирования и ультраструктурного анализа фибробластов кожи. На ранних этапах девочке ошибочно выставлялись диагнозы спастического церебрального паралича

и миопатического синдрома, что было связано с неспецифичностью симптомов (гипотония, задержка психомоторного развития, атаксическая походка) и отсутствием четких клинко-диагностических критериев СК. Полногеномное секвенирование позволило выявить 2 гетерозиготные патогенные мутации в экзонах 40 и 57 гена VPS13B, формирующие компаунд-гетерозиготное состояние, тогда как ранее обнаруженные варианты в генах SEPT9 и SON были расценены как несоответствующие фенотипу пациентки. Иммунофлуоресцентный и электронно-микроскопический анализ фибробластов продемонстрировал характерные для СК нарушения морфологии аппарата Гольджи (фрагментация и расширение диктиосом), что послужило дополнительным функциональным критерием верификации диагноза. Обсуждаются фенотипическая вариабельность СК, эволюция клинических диагностических критериев и роль современных молекулярно-генетических методов в сочетании с клеточно-биологическими исследованиями для уточнения диагноза редких синдромов и интерпретации вариантов неопределенной клинической значимости. Подчеркивается необходимость раннего генетического скрининга и мультидисциплинарного подхода (педиатр, невролог, офтальмолог, гематолог, клинический генетик) при обследовании детей с задержкой развития и сочетанием нейро- и офтальмологических нарушений.

Ключевые слова: синдром Коэна, VPS13B, редкий генетический синдром, задержка психомоторного развития, нейтропения, дисморфизм лица, аппарат Гольджи, фибробласты, полногеномное секвенирование, радиоактивное загрязнение, Чернобыльская АЭС, клинический случай

Safonova M.¹ ✉, Serebryakova O.², Voinova V.¹, Pristyzhnyuk I.^{3,4}, Morozova K.^{4,5}, Baleva L.¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russia

⁴ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁵ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Cohen Syndrome in a Girl from a Radionuclide-Contaminated Territory: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept, material collection, processing, text writing, editing – M. Safonova; processing, text writing, editing – O. Serebryakova; article concept, processing, text writing, editing – V. Voinova; material collection, data analysis and interpretation, editing – I. Pristyzhnyuk; material collection, obtained data analysis and interpretation, editing – K. Morozova; approval of the final version of the article to be published – L. Baleva.

Acknowledgements. Fibroblast culturing was carried out at the Shared Research Facility "Collection of Pluripotent Human and Mammalian Cell Cultures for General Biological and Biomedical Research" of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (<https://ckp.icgen.ru/cells/>). Visualization and microscopic analysis of immunofluorescence staining results were performed at Sirius University of Science and Technology, supported by a grant from the state program of the Sirius Federal Territory "Scientific and Technological Development of the Sirius Federal Territory" (Agreement No. 26-03 dated September 27, 2024), and electron microscopic examination was carried out at the Shared Research Facility for Microscopic Analysis of Biological Objects (Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences)

(<https://ckp.icgen.ru/ckpmabo/>), supported by the budget project of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences FWNR-2026-0032.[U3.1].

Ethics statement: the study was approved by the Inter-Institutional Bioethics Committee of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia (protocol No. 131 dated October 1, 2019).

Informed consent: was signed by the legal guardian.

For citation: Safonova M., Serebryakova O., Voinova V., Pristyazhnyuk I., Morozova K., Baleva L. Cohen Syndrome in a Girl from a Radionuclide-Contaminated Territory: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):332–342. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.025>

Submitted: 09.02.2026

Accepted: 13.05.2026

Contacts: safonova@pedklin.ru

Abstract

Cohen syndrome (CS) is a rare autosomal recessive multisystem disorder caused by biallelic pathogenic variants in the VPS13B gene and characterized by developmental delay, intellectual disability, neutropenia, facial dysmorphism, obesity and ophthalmological abnormalities. We report a 12-year-old girl permanently living in a territory contaminated with radionuclides after the Chernobyl nuclear power plant accident, in whom CS was diagnosed based on a combination of clinical findings, whole-genome sequencing results, and ultrastructural analysis of skin fibroblasts. In early childhood the patient was misdiagnosed with spastic cerebral palsy and myopathic syndrome due to nonspecific manifestations such as hypotonia, psychomotor delay and ataxic gait and the lack of widely accepted clinical diagnostic criteria for CS. Whole-genome sequencing identified two heterozygous pathogenic variants in exons 40 and 57 of VPS13B forming a compound heterozygous state, whereas previously detected variants in SEPT9 and SON were considered inconsistent with the patient's phenotype. Immunofluorescence and electron microscopy of patient-derived fibroblasts revealed characteristic Golgi apparatus abnormalities, including fragmentation and swollen cisternae, providing additional functional evidence supporting the diagnosis of CS. The article discusses the marked phenotypic variability of CS, evolution of clinical diagnostic criteria and the contribution of modern molecular genetic techniques combined with cell-biological assays to the diagnosis of rare syndromes and the interpretation of variants of uncertain significance. The case highlights the importance of early genetic testing and a multidisciplinary approach involving pediatricians, neurologists, ophthalmologists, hematologists, and clinical geneticists in children with developmental delay and combined neuro-ophthalmological involvement.

Keywords: Cohen syndrome, VPS13B, rare genetic disorder, psychomotor delay, neutropenia, facial dysmorphism, Golgi apparatus, fibroblasts, whole-genome sequencing, radionuclide contamination, Chernobyl nuclear accident, case report

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Коэна (СК) – редкое мультисистемное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене VPS13B и характеризующееся задержкой развития, умственной отсталостью, микроцефалией, нейтропенией, дисморфизмом, ожирением, а также офтальмологическими и аутистическими расстройствами. По предварительной оценке, в мире может быть около 50 000 человек с данным синдромом,

на основе распространенности предсказанных LoF вариантов в VPS13B в базе данных gnomAD [1]. Ниже представлено клиническое наблюдение 12-летней девочки с синдромом Козна, продемонстрированы патогенетические основы заболевания, главные клинических признаки и подходы к диагностике данного синдрома.

Синдром вызывается биаллельными мутациями в гене VPS13B на 8-й хромосоме. Известно около 200 патогенных вариантов в гене VPS13B в различных популяциях [2]. Синдром Козна характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений, что затрудняет диагностику. Ранние диагностические признаки, такие как гипотония и задержка развития, могут быть неспецифичными, а типичные фенотипические черты (например, дисморфизм лица) могут проявляться позже в течение жизни. Задержка развития и лицевой дисморфизм встречаются почти повсеместно, однако есть и более редкие симптомы, такие как нейтропения или дистрофия сетчатки. Эта вариабельность объясняется аллельной гетерогенностью и возможными модифицирующими генетическими или экологическими факторами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение и культивирование фибробластов пациента проводилось по протоколу, описанному ранее [3]. Культивирование фибробластов осуществлялось в ЦКП Института цитологии и генетики СО РАН «Коллекция плюрипотентных культур клеток человека и млекопитающих общепроцессуального и биомедицинского направления», <https://ckp.icgen.ru/cells/>.

Иммуноцитохимический анализ фибробластов пациента был выполнен в соответствии с ранее опубликованным протоколом с использованием мышиных моноклональных антител к GM130 (610822, BD Biosciences), детектированных козьими антителами к мышиному антигену IgG (H+L) Fluor488 (S0017, Affinity). Ядра окрашены Hoechst 33258. Препараты анализировались на конфокальном микроскопе Axio Observer LSM 980 (Zeiss с использованием программного обеспечения ZEN (Zeiss) в университете «Сириус» при поддержке гранта государственной программы Федерального округа «Сириус» «Научно-техническое развитие Федерального округа «Сириус» (соглашение № 26-03 от 27.09.2024)).

Электронно-микроскопическое изображение получено согласно опубликованному протоколу [4]. Ультратонкие срезы для анализа методом просвечивающей электронной микроскопии (толщиной 50 нм) были получены с помощью ультрамикротомы Leica EM UC7 (Leica, Вена, Австрия) с использованием алмазного ножа (Diatome, Нидау, Швейцария). Ультраструктурный анализ проводился с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM1400 (JEOL, Акисима, Япония) с камерой Veleta (Olympus, Центр-Вэлли, Пенсильвания, США) и программным обеспечением iTEM 5.1 (Olympus, США) в ЦКП микроскопического анализа биологических объектов (Сибирское отделение Российской академии наук) (<https://ckp.icgen.ru/ckpmabo/>) при поддержке бюджетного проекта Института цитологии и генетики (Сибирское отделение Российской академии наук) FWN-2026-0032.

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка А. родилась и постоянно проживает в зоне отселения, в регионе с уровнем загрязнения почвы по цезию-137 1665 кБк/м² в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

По данным родословной: наследственность неотягощена, родители не являются родственниками. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, 2-х физиологических родов. 1-е роды – здоровая девочка. Во время беременности отмечалась задержка роста плода. Роды без особенностей. Масса тела при рождении 2500 г (SDS –3,64), длина 53 см (SDS –0,39).

В период новорожденности – перинатальная энцефалопатия, синдром двигательных расстройств. С раннего возраста отмечается отставание массы тела, задержка психомоторного развития. В 2 года проводилось обследование в связи с задержкой развития и мышечной слабостью. Исключены объемные образования головного мозга, по данным стимуляционной миографии моторные волокна малоберцовых и большеберцовых нервов не поражены. Отсутствовал рефлекс с икроножных мышц, что было расценено как нарушение в системе задних рогов и корешков на уровне S1 (миелодисплазия). До 4 лет наблюдалась у невролога с диагнозом «спастический церебральный паралич, миопатический синдром и задержка психомоторного развития». Исключены болезни накопления – болезнь Помпе, болезнь Ниманна – Пика, тип C.

В 4 года была впервые госпитализирована в НИКИ педиатрии и детской хирургии имени Ю.Е. Вельтищева. При осмотре ребенка обращало на себя внимание наличие множественных микроаномалий: узкий лицевой скелет, эпикант, короткий фильтр, гипотелоризм глаз, частичный птоз, плоско-вальгусные стопы, особенности дерматоглифики, низко посаженные уши, тонкая верхняя губа, гипермобильность суставов, сколиотическая осанка, дистрофия зубной эмали, клинодактилия мизинцев. Сохранялась мышечная слабость (после физической нагрузки шаткость походки, падения), атаксическая походка с широким основанием, а также задержка психического развития, дислексия, дисграфия. По данным МРТ головного мозга: признаки незрелости белого вещества головного мозга, аномалия Арнольда – Киари, киста эпифиза. МРТ пояснично-крестцового отдела не выявила патологических изменений. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) нельзя было исключить мышечный тип патологии.

С возрастом отмечалось усиление атаксического синдрома в виде шаткости походки, частых падений и головокружения. При обследовании в возрасте 9 лет при проведении ЭЭГ эпиактивности не выявлено. По данным УЗДГ сосудов головы и шеи значимое гемодинамическое преобладание по левой позвоночной артерии. По данным реоэнцефалографии отмечалось недостаточное кровенаполнение мозга в каротидном бассейне и вертебро-базиллярном бассейне за счет гипертонуса крупных артерий – на фоне значимо повышенного периферического сосудистого сопротивления с признаками затруднения венозного оттока в вертебро-базиллярном бассейне с обеих сторон. При проведении ЭНМГ убедительных патологических данных зарегистрировано не было. Учитывая положительную динамику, ранее выявленные изменения могли носить вторичный характер. Было рекомендовано проведение полноэкзомного секвенирования с целью исключения генетического синдрома. По результатам полноэкзомного секвенирования была выявлена ранее не описанная, вероятно, патогенная мутация в гене SEPT9, связанная с аутосомно-доминантной амиотрофией, и мутация с неопределенной клинической значимостью в гене SON, ассоциированная с аутосомно-рецессивным синдромом Чжу – Токита – Такенучи – Кима (ZTTK). Неврологом был установлен диагноз вторичного миопатического

синдрома у ребенка с генетической патологией. Среди сопутствующих заболеваний отмечается поллиноз, сенсibilизация к сорным травам и полыни.

Очередная госпитализация в педиатрическое отделение в возрасте 12 лет с жалобами на отставание в нервно-психическом развитии от сверстников, особенности поведения, нарушение походки, периодическую слабость в ногах. Объективный статус при поступлении: состояние средней степени тяжести. Масса тела 43,2 кг (SDS +0,33), рост 154 см (SDS +0,40), ИМТ 1,36 м² (SDS +0,06). При осмотре физическое развитие среднее, гармоничное. В неврологическом статусе: мышечная гипотония, низкие сухожильные рефлексы; эмоции не дифференцированы, навыки самообслуживания сформированы не полностью. По данным лабораторного обследования не было выявлено существенных отклонений, в том числе нейтропении, характерной СК. С целью исключения аномалий развития внутренних органов проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: выявлено незначительное увеличение размеров селезенки, правосторонний нефроптоз. При офтальмологическом осмотре – гиперметропический астигматизм, непостоянное содружественное расходящееся косоглазие. По данным ЭЭГ без отклонений, функциональные пробы не провоцируют появление патологической активности, в исследовании не зарегистрировано межполушарной асимметрии, эпилептиформной активности.

С учетом отличного от амиотрофии фенотипа ребенка, а также неопределенной клинической значимости мутации гена SON, с целью поиска генетических вариантов, являющихся вероятной причиной заболевания, проведено полногеномное секвенирование. По результатам исследования выявлены гетерозиготные мутации в 40-м и 57-м экзонах в гене VPS13B, мутации приводят к развитию аутосомно-рецессивного СК. Обнаруженные мутации могут формировать компаунд-гетерозиготу и приводить к фенотипу пациентки А.

■ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АППАРАТА ГОЛЬДЖИ В ФИБРОБЛАСТАХ ПАЦИЕНТА

Одним из характерных признаков СК служит нарушение морфологии аппарата Гольджи (АГ), проявляющееся в фрагментации и расширении его цистерн. С целью подтверждения диагноза из биоптата пациента получена культура фибробластов (CS-MCF3) [4], в которой были исследованы изменения клеточной организации. Иммуноцитохимическое окрашивание выявило достоверное увеличение доли клеток с фрагментированным и гипертрофированным АГ по сравнению с фибробластами здорового донора (линия NAF1) (рис. 1, А, В). Данные изменения были подтверждены при электронно-микроскопическом исследовании (рис. 1, С).

Таким образом, совокупность фенотипических признаков, характерной клинической картины, результатов генетического обследования и микроскопического анализа позволила установить и подтвердить диагноз – синдром Коэна.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Коэна – редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, вызываемое гомозиготными или компаунд-гетерозиготными вариантами в гене VPS13B (vacuolar protein sorting 13 homolog B). Продукт гена – большой периферический мембранный белок (450 кДа), VPS13B, локализованный в АГ и способствующий

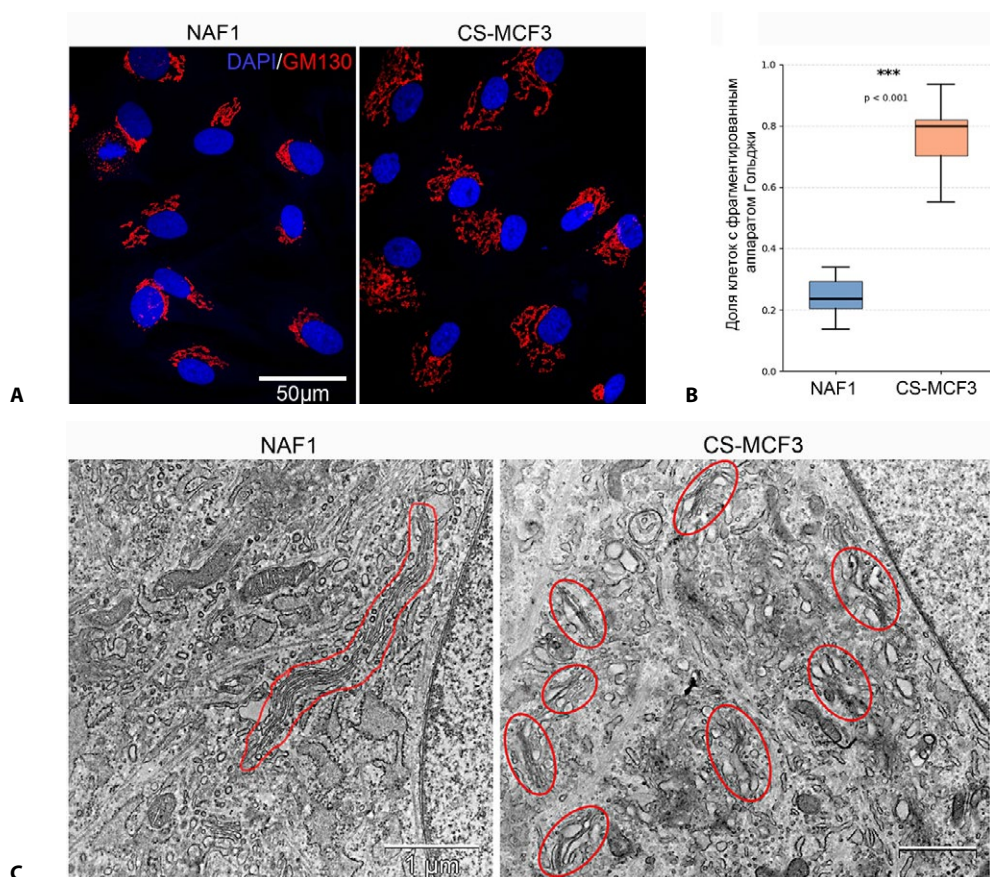


Рис. 1. Морфологические изменения аппарата Гольджи (АГ) в фибробластах пациента с синдромом Коэна: А – иммуноцитохимический анализ фибробластов демонстрирует компактный АГ у здорового донора и сильно рассеянный АГ в клетках пациентов с СК. Окраска ядер – Hoechst 33258 (синий), АГ – GM130 (красный). Масштабная линейка: 50 мкм; В – количественный анализ доли клеток с фрагментированным и увеличенным АГ в фибробластах пациента по сравнению со здоровым донором по результатам подсчета клеток в 15 полях зрения микроскопа. Для определения статистической значимости различий между группами был вычислен t-критерий Стьюдента. График представляет среднее значение и стандартную ошибку среднего. Статистически значимые различия между группами высокодостоверны; *** $p < 0,0001$; С – электронные микрофотографии АГ. В фибробластах здорового донора АГ представлен длинными, непрерывными стопками диктиосом, в то время как в фибробластах пациента с СК АГ укорочен и состоит из фрагментированных и раздутых диктиосом. АГ обведен красной линией. Масштабная линейка: 1 мкм

Fig. 1. Morphological changes of the Golgi apparatus (GA) in fibroblasts of a patient with Cohen syndrome: А – immunocytochemical analysis of fibroblasts demonstrates compact GA in a healthy donor and highly dispersed GA in cells of patients with Cohen syndrome. Nuclear staining is Hoechst 33258 (blue), GA – GM130 (red). Scale bar: 50 μm; В – quantitative analysis of the proportion of cells with fragmented and enlarged GA in fibroblasts of a patient, compared with a healthy donor, based on the results of cell counting in 15 fields of view of a microscope. Student's t-test was calculated to determine the statistical significance of differences between groups. The graph represents the mean and standard error of the mean. Statistically significant differences between groups are highly reliable; *** $p < 0.0001$; С – electron micrographs of GA. In healthy donor fibroblasts, the AG is represented by long, continuous stacks of dictyosomes, while in fibroblasts from a patient with Cohen syndrome, the AG is shortened and consists of fragmented and swollen dictyosomes. The AG is outlined with a red line. Scale bar: 1 μm

структурному поддержанию и функционированию данного комплекса [5]. VPS13B обладает сложной полидоменной структурой, наиболее выдающимся доменом которой является длинный гидрофобный желоб, по которому осуществляется массивный транспорт липидов между мембранами клеточных органелл [6]. Известно, что VPS13B тесно интегрирован в процессы внутриклеточного везикулярного трафика и аутофагии и является исключительно важным для осуществления АГ своих функций, в особенности это касается клеток нервной системы. Нарушения белкового и липидного транспорта в нейронах, вызванные мутациями в генах АГ, могут приводить к серьезным патологиям развития головного мозга человека. Зарегистрировано более 200 вариантов гена VPS13B. Наиболее распространены миссенс- или нонсенс-мутации [7].

Ранее нами было показано, что мутации в гене VPS13B вызывают нарушения внутренней организации, такие как фрагментация АГ, стресс ЭПР, нарушение структуры и повреждение митохондрий, повреждение и разбухание мембранных органоидов клетки, а также нарушение аутофагического флюкса, которые могут свидетельствовать о нейродегенеративном характере изменений [4].

Синдром Коэна характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений, что затрудняет диагностику. Ранние диагностические признаки, такие как гипотония и задержка развития, могут быть неспецифичными, а типичные фенотипические черты (например, дисморфизм лица) могут проявляться позже в течение жизни. К клиническим проявлениям синдрома относятся: гипотония, ожирение преимущественно центрального типа, микроцефалия, умственная отсталость и аномалии зрения [8, 9]. К характерным чертам лица относятся: косо расположенные глазные щели, гипертелоризм, густые брови, пышные волосы, низкая линия роста волос, длинные и густые ресницы, очень короткий фильтр, выступающие верхние центральные резцы, открытый рот из-за короткой верхней губы, гипоплазия верхней челюсти, микрогнатия, высокое и узкое небо, луковичеобразный кончик носа, а также толстые и плохо сложенные либо маленькие или отсутствующие мочки ушей [10, 11]. При лабораторном исследовании анализов крови возможно обнаружение нейтропении, в том числе интермиттирующего характера [12]. Распределение симптомов в зависимости от частоты возникновения представлено в табл. 1 [5, 13, 14].

Таблица 1
Клинические и рентгенологические проявления синдрома Коэна
Table 1

Clinical and radiological manifestations of Cohen syndrome

Частота возникновения	Характеристики
Встречаются часто (>75%)	Задержка развития, мышечная гипотония, характерные черты лица (гипертелоризм, низкая линия роста волос, длинные ресницы, короткий фильтр, микрогнатия), гипермобильность суставов
Распространенные (50–75%)	Нейтропения, микроцефалия, ретинопатия, дистрофия сетчатки, миопия, трудности кормления
Встречаются реже (25–75%)	Ожирение центрального типа, расстройство аутистического спектра
Встречаются редко (<25%)	Гипотиреоз, инсулинорезистентность, дефицит гормона роста, судороги, эпилепсия, гипоплазия червя мозжечка

В представленном клиническом случае девочки с синдромом Коэна наблюдались характерные для данного синдрома клинические признаки: гипотония с раннего



Рис. 2. Фенотипическая характеристика синдрома Коэна в зависимости от возраста
Fig. 2. Phenotypic characteristics of Cohen syndrome depending on age

детства, задержка психомоторного развития, атаксическая походка. Низкая специфичность указанных симптомов привела к ошибочной диагностике миопатического синдрома и спастического церебрального паралича. Аномалия Арнольда – Киари и киста эпифиза, выявленные на МРТ, могут быть вторичными проявлениями нарушения нейронального развития, хотя прямой связи с патогенными вариантами гена VPS13B не установлено [15]. Характеристика клинической картины в зависимости от возраста представлена на рис. 2 [13].

В настоящее время не существуют общепринятых диагностических критериев СК. В табл. 2 представлена сравнительная характеристика существующих клинических критериев [11, 16, 17].

Диагностические подходы к СК эволюционируют: от клинических критериев (hypotonia, obesity, mental retardation, hirsutism – НОМН) к молекулярно-генетическим методам диагностики. Важно участие мультидисциплинарной команды в процессе обследования ребенка с подозрением на синдром Коэна: невролога (ЭНМГ, МРТ), офтальмолога, гематолога (лейкоцитарная формула) и генетическое консультирование.

Таблица 2
Сравнительная характеристика диагностических критериев синдрома Коэна
Table 2
Comparative characteristics of the diagnostic criteria for Cohen syndrome

Horn et al., 2000	Chandler et al., 2003	Kolehmainen et al., 2004
Для установления диагноза 3 основных (умственная отсталость, низкий рост, гипотония, микроцефалия, хориоретинальная дистрофия и узкие кисти и стопы) и 1 дополнительный критерий (ожирение туловища, нейтропения, миопия или аномалии лица)	Значительные трудности в обучении и как минимум 2 из следующих признаков: лицевой дисморфизм, пигментная ретинопатия, нейтропения ($<2 \times 10^9/\text{мм}^3$)	6 из 8 клинических критериев: задержка развития, микроцефалия, типичный лицевой дисморфизм, ожирение туловища с тонкими конечностями, чрезмерно общительное поведение, гипермобильность суставов, высокая миопия и/или дистрофия сетчатки, а также нейтропения

В представленном нами клиническом случае диагностический путь занял почти 10 лет, и только полногеномное секвенирование позволило верифицировать окончательный диагноз, что свидетельствует о необходимости раннего генетического скрининга у детей с задержкой развития. Кроме того, микроскопический анализ фибробластов пациента позволил выявить характерную ультраструктурную особенность, ассоциированную с синдромом Коэна, и тем самым подтвердить предполагаемый диагноз.

Диагностика редких синдромов, в том числе СК, остается сложной задачей. Современные методы молекулярно-генетической диагностики, включая секвенирование целого экзема и целевые панели генов, часто выявляют варианты неопределенной клинической значимости (НКЗ) или генетические варианты, которые не вполне соответствуют наблюдаемому фенотипу. По данным исследований, до 40–47% результатов секвенирования экзема выявляют варианты с неустановленной клинической значимостью, требующие пересмотра с учетом фенотипа, что затрудняет диагностическую ясность [18]. Фенотипическая изменчивость при редких синдромах зачастую приводит к несоответствию между генетическими результатами и клинической картиной, что также усложняет диагностику заболеваний [19, 20]. В этом плане исследование клеточной организации, характеризующей симптоматику данного заболевания, в качестве дополнительного диагностического критерия является перспективным подходом для подтверждения диагноза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точная интерпретация генетических данных требует тесного взаимодействия генетиков и педиатров для интеграции молекулярных результатов с клинической картиной, что особенно важно при синдромах с гетерогенными проявлениями, таких как синдром Коэна. Комплексный мультидисциплинарный подход обеспечивает более высокую точность диагностики за счет сопоставления генетических данных с динамикой развития заболевания, что позволяет снизить диагностическую неопределенность и выбрать оптимальную тактику лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vacca F, Yalcin B, Ansar M. Exploring the pathological mechanisms underlying Cohen syndrome. *Front Neurosci.* 2024;18:1431400. doi: 10.3389/fnins.2024.1431400
2. Zhang K., Wang Y., Chen S., et al. Cohen syndrome with novel VPS13B variants presenting as early-onset diabetes: a case report. *Acta Diabetol.* 2026;63(3):555–561. doi: 10.1007/s00592-025-02639-4
3. Pristayzhnyuk I., Minina J., Voinova V., et al. Generation of Three iPSC Lines from Fibroblasts of a Patient with Cohen Syndrome. *Russian Journal of Developmental Biology.* 2024;55:153–160. doi: 10.1134/S1062360424700139
4. Shnaider T.A., Khabarova A.A., Morozova K.N., et al. Ultrastructural Abnormalities in Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Stem Cells and Neurons of Two Cohen Syndrome Patients. *Cells.* 2023;12(23):2702. doi: 10.3390/cells12232702
5. Seifert W., Kuhnisch J., Maritzen T., et al. Cohen syndrome-associated protein, Coh1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J. Biol. Chem.* 2011;286:37665–37675. doi: 10.1074/jbc.M111.267971
6. McEwan D.G., Ryan K.M. ATG2 and VPS13 proteins: molecular highways transporting lipids to drive membrane expansion and organelle communication. *FEBS J.* 2022;289(22):7113–7127. doi: 10.1111/febs.16280
7. Rodrigues J.M., Fernandes H.D., Caruthers C., et al. Cohen Syndrome: Review of the Literature. *Cureus.* 2018;10(9):e3330. doi: 10.7759/cureus.3330
8. Cohen M.M. Jr, Hall B.D., Smith D.W., et al. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *J. Pediatr.* 1973;83(2):280–284. doi: 10.1016/s0022-3476(73)80493-7
9. Nasser F., Kurtenbach A., Biskup S., et al. Ophthalmic features of retinitis pigmentosa in Cohen syndrome caused by pathogenic variants in the VPS13B gene. *Acta Ophthalmologica.* 2020;98. doi: 10.1111/aos.14255
10. Ionita-Laza I., Capanu M., De Rubeis S., et al. Identification of Rare Causal Variants in Sequence-Based Studies: Methods and Applications to VPS13B, a Gene Involved in Cohen Syndrome and Autism. *PLoS Genetics.* 2014;10(12):e1004729. doi: 10.1371/journal.pgen.1004729

11. Chandler K.E., Kidd A., Al-Gazali L., et al. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2003;40(4):233–241. doi: 10.1136/jmg.40.4.233
12. Tekmenuray-Unal A., Oz A., Aydin S. Neutropenia is a consistent and the earliest manifestation of Cohen's syndrome: three cases and two novel variants in VPS13B gene. *Molecular Cytogenetics.* 2025;18(1):33. doi: 10.1186/s13039-025-00734-3
13. Ünsel-Bolat G., Keskin-Çelebi E., Bolat H. Cohen syndrome: Can early-onset recurrent infections and hypotonia provide early diagnosis and intervention for intellectual disability? *Int J Dev Neurosci.* 2024;84(8):918–923. doi: 10.1002/jdn.10384
14. Nasser F., Kurtenbach A., Biskup S., et al. Ophthalmic features of retinitis pigmentosa in Cohen syndrome caused by pathogenic variants in the VPS13B gene. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(3):e316–e321. doi: 10.1111/aos.14255
15. Lee Y., Hwang S., Lee S., et al. Cohen Syndrome Patient iPSC-Derived Neurospheres and Forebrain-Like Glutamatergic Neurons Reveal Reduced Proliferation of Neural Progenitor Cells and Altered Expression of Synapse Genes. *J Clin Med.* 2020;9(6):1886. doi: 10.3390/jcm9061886
16. Horn D., Krebsová A., Kunze J., et al. Homozygosity mapping in a family with microcephaly, mental retardation, and short stature to a Cohen syndrome region on 8q21.3–8q22.1: redefining a clinical entity. *Am J Med Genet.* 2000;92(4):285–292.
17. Kolehmainen J., Black G.C., Saarinen A., et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet.* 2003;72(6):1359–1369. doi: 10.1086/375454
18. Chen E., Facio F.M., Aradhya K.W., et al. Rates and Classification of Variants of Uncertain Significance in Hereditary Disease Genetic Testing. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2339571. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39571
19. Burke W., Parens E., Chung W.K., et al. The Challenge of Genetic Variants of Uncertain Clinical Significance: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2022;175(7):994–1000. doi: 10.7326/M21-4109
20. Woodward A.A., Urbanowicz R.J., Naj A.C., et al. Genetic heterogeneity: Challenges, impacts, and methods through an associative lens. *Genet Epidemiol.* 2022;46(8):555–571. doi: 10.1002/gepi.22497



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.026>



Козловский А.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Дифференциальная диагностика и рациональная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования: Козловский А.А. Дифференциальная диагностика и рациональная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):343–357. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.026>

Подана: 04.03.2026

Принята: 08.06.2026

Контакты: almark@tut.by

Резюме

Статья посвящена острым респираторным вирусным инфекциям, занимающим ведущее место в структуре инфекционных болезней у детей. Показана распространенность патологии в Гомельской области (Беларусь). Представлены патогенез, характеристика, особенности течения и дифференциально-диагностические признаки острых инфекций респираторного тракта вирусной этиологии (грипп, риновирус, респираторно-синтициальный вирус, метапневмовирус, бокавирус, коронавирус, парагрипп, аденовирус, энтеровирус). Обозначена тактика лечения указанных заболеваний у детей, рассмотрены возможности использования инозина пранобекса, обладающего противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, грипп, диагностика, лечение, инозин пранобекс

Kozlovsky A.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Differential Diagnosis and Rational Treatment of Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections in Pediatric Practice: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

For citation: Kozlovsky A. Differential Diagnosis and Rational Treatment of Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections in Pediatric Practice: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):343–357. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.026>

Submitted: 04.03.2026

Accepted: 08.06.2026

Contacts: almark@tut.by

Abstract

The article focuses on acute respiratory viral infections, which are a leading cause of infectious disease in children. The prevalence of these diseases in the Gomel Region (Belarus) is described. The pathogenesis, characteristics, clinical features, and differential diagnostic features of acute respiratory tract infections of viral etiology (influenza, rhinovirus, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, bocavirus, coronavirus, parainfluenza, adenovirus, and enterovirus) are presented. Treatment strategies for these diseases in children are outlined, and the potential use of inosine pranobex, which has antiviral and immunomodulatory effects, is discussed.

Keywords: acute respiratory viral infections, children, influenza, diagnosis, treatment, inosine pranobex

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ), несмотря на достижения современной медицины, остаются одной из ведущих причин заболеваемости как взрослого, так и детского населения. Истинная заболеваемость гриппом и другими ОРВИ неизвестна. По данным проведенных исследований, ежегодно болеют 5–10% взрослых и 20–30% детей. В мире ежегодно регистрируется около 1 миллиарда случаев сезонного гриппа, в том числе 3–5 миллионов случаев тяжелой формы заболевания. Каждый год от респираторных патологий, вызванных вирусами гриппа, умирает от 290 000 до 650 000 человек [1, 2].

Распространенность ОРИ варьируется в зависимости от возраста, места жительства, санитарных условий и др. В городах она выше из-за высокой плотности населения, интенсивных социальных контактов и использования общественного транспорта, способствующих воздушно-капельной передаче [3]. Заболеваемость среди детского населения выше вследствие незрелости иммунной системы, наличия активных контактов в организованных коллективах и отсутствия привычек и навыков санитарной гигиены. Анатомо-физиологические особенности детского организма предрасполагают к более выраженной клинической симптоматике ОРИ, что обуславливает

не только более быстрое обращение за медицинской помощью, но и высокую частоту случаев полипрагмазии в практике врача-педиатра [4].

Стабильно высокая заболеваемость в настоящее время определяется изменением значимости наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций, особенностями их взаимодействия, что определяет тяжесть течения заболевания. ОРИ являются основной причиной госпитализации детей раннего и дошкольного возраста во всем мире и занимают второе место в структуре детской смертности. Перенесенные в раннем возрасте острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) способны оказывать влияние на ремоделирование дыхательных путей и функцию еще незрелой иммунной системы. В отдельных случаях легкое течение болезни в дебюте прогрессирует до гипертрофических реакций, что требует проведения интенсивной терапии [5, 6].

Необходимость госпитализации детей при ОРВИ зависит от тяжести инфекции, возраста и наличия осложнений. Большинство пациентов получает лечение амбулаторно, однако примерно 5% детей с тяжелыми ОРИ нуждаются в стационарном лечении. Заболевшие младенцы до 6 месяцев госпитализируются в 23% случаев, особенно при гриппе [7].

ОРИ представляют собой серьезную проблему для системы здравоохранения: они требуют значительных медицинских расходов и выплат по временной нетрудоспособности, что приводит к прямым и косвенным экономическим потерям. В Гомельской области (Беларусь) в 2025 году заболеваемость ОРИ у детей составила 1154,2 случая на 1000 детского населения (66,0% от числа всех выявленных болезней). Наиболее часто данная патология регистрируется у детей в возрасте до одного года и от одного до четырех лет (1269,0 и 1738,0 случая на 1000 детского населения данных возрастных групп соответственно).

■ ЭТИОЛОГИЯ

ОРИ могут вызываться широким спектром вирусных, бактериальных и грибковых патогенов. Чаще всего возбудителями респираторных инфекций являются вирусы (до 80% всех случаев), реже – пневмотропные бактерии: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и др. Частота ОРИ сочетанной этиологии довольно вариабельна и составляет от 20% до 80% [8].

Вирусы – наиболее значимые патогены в этиологии ОРИ, по своей природе они являются облигатными внутриклеточными паразитами макроорганизма. В последние годы благодаря внедрению методов высокопроизводительного секвенирования стремительно выявляются новые виды вирусов. Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов, по состоянию на август 2025 г. классифицировано 16 213 видов вирусов [9].

Более 200 штаммов вирусов могут стать причиной развития ОРВИ. Вирусы состоят из белкового капсида, содержащего в себе нуклеиновую кислоту. В зависимости от ее конфигурации выделяют РНК- и ДНК-вирусы. РНК-содержащие вирусы преобладают в структуре респираторной патологии и часто мутируют за счет быстрого изменения поверхностных структур, что позволяет этим инфекционным агентам формировать устойчивость к противовирусным препаратам и факторам иммунной защиты [7]. Среди РНК-вирусов наиболее значимыми являются риновирусы

(Rhinovirus A, B, C), пневмовирусы – респираторно-синцитиальный вирус (Human Respiratory syncytial virus) и метапневмовирус человека (Human Metapneumovirus), ортомиксовирусы – вирусы гриппа (Influenza virus A, B, C), парамиксовирусы – 4 вида вирусов парагриппа (Human Parainfluenza virus 1–4) и коронавирусы (Coronavirus). Возбудителями ОРВИ могут быть и ДНК-содержащие вирусы: аденовирусы (Human mastadenovirus B, C, E), парвовирусы – бокавирус человека (Human bocavirus), некоторые энтеровирусы (Human Enterovirus D) и др.

Наибольшая актуальность среди респираторных вирусов принадлежит вирусу гриппа из-за высокой контагиозности, обуславливающей быстрый рост заболеваемости, большую частоту госпитализации и развитие осложнений вплоть до летальных исходов. Вирусы гриппа А и В могут вызывать эпидемии, вирус гриппа С – спорадические заболевания. Группу риска по развитию тяжелых осложнений в педиатрической практике составляют недоношенные и маловесные новорожденные, дети раннего и младшего возраста, дети с легочными, сердечно-сосудистыми, неврологическими заболеваниями, иммунокомпрометированные пациенты [10].

В своем развитии ОРВИ проходят, как правило, несколько последовательных фаз (см. рисунок). Однако эти фазы являются условными, так как могут беспорядочно следовать друг за другом или протекать одновременно. При попадании вируса



Схема патогенеза острых респираторных вирусных инфекций
Pathogenesis of acute respiratory viral infections

в организм происходит его репродукция в цилиндрическом эпителии дыхательных путей по продуктивному типу путем лизиса или почкования с последующей гибелью клеток и образованием новых вирионов. Развивается локальный воспалительный процесс, опосредованный провоспалительными цитокинами, лизосомальными ферментами, активными метаболитами кислорода и др. Важную роль играют защитные факторы организма, которые, с одной стороны, определяют возможность развития заболевания, степень выраженности клинических проявлений и риск присоединения бактериальной инфекции, с другой – обеспечивают полную элиминацию инфекционного агента, выздоровление пациента и формирование нестойкого местного и общего специфического иммунитета к возбудителю ОРВИ [11]. Вирус гриппа А имеет особенности патогенеза, которые проявляются высоким уровнем виремии, развитием эндотелиотоксичности (резко подавляет двигательную активность мерцательно-го эпителия) и геморрагического синдрома (от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и внутримозговых кровоизлияний) [12]. В редких случаях при несвоевременно начатом лечении, иммунодефицитных состояниях респираторные вирусы могут стимулировать развитие атопических и системных заболеваний.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОРВИ могут возникать в любое время года, но чаще их высокая распространенность отмечается в осенне-зимний период. Источником инфекции являются бессимптомные носители и больные. Инкубационный период в среднем составляет от 2 до 7 суток. Максимальное выделение вирусов пациентом происходит на 3-и сутки после заражения и резко снижается к 5-му дню заболевания. Неинтенсивное выделение вируса может сохраняться до 2 недель. Основными путями инфицирования являются воздушно-капельный и контактно-бытовой. Вирусы проникают в организм через слизистую оболочку носа или конъюнктиву, руки или при тесном контакте с пациентом.

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Схожесть клинических проявлений ОРВИ создает определенные трудности для диагностики, что порой приводит к несвоевременному назначению противовирусной терапии и увеличивает риск развития осложнений. Заболевание сопровождается комбинацией общих (интоксикация, повышение температуры тела, слабость, вялость и др.) и местных симптомов, отражающих процессы катарального воспаления слизистых оболочек респираторного тракта (ринорея, заложенность носа, боль в горле, кашель и др.). Основные клинические проявления ОРВИ в зависимости от этиологического фактора представлены в табл. 1 [13].

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся лихорадкой и симптомами общей интоксикации, доминирующими над умеренным катаральным синдромом в верхних отделах респираторного тракта [14]. Инфекция протекает в виде эпидемий, пандемий, локальных вспышек и спорадических заболеваний. Клиническая картина гриппа может варьировать от умеренного недомогания до полиорганной недостаточности с летальным исходом, что определяется возрастом ребенка, состоянием макроорганизма и типом вируса (табл. 2) [15].

Заболевание начинается остро: развивается стойкая лихорадка, сухой кашель, головные и заглазничные боли, миалгии. Типичным синдромом поражения

Таблица 1
Клинические проявления ОРВИ в зависимости от этиологического фактора
Table 1
Clinical manifestations of acute respiratory viral infection depending on the etiological factor

Поражение респираторного тракта	Вирусы	Клиническая картина
Ринит	Риновирусы, аденовирусы	Отечность и гиперемия слизистой оболочки носа, чихание, выделение из носа серозного или слизистого отделяемого
Фарингит	Аденовирусы, энтеровирусы, коронавирусы	Отечность, гиперемия и зернистость задней стенки глотки; чувство першения, саднения, жжения в горле
Ларингит	Парагрипп, коронавирусы	Утолщение и гиперемия голосовых связок, сужение голосовой щели за счет отека; осиплость голоса вплоть до афонии, грубый «лающий» кашель
Трахеит	Грипп, коронавирусы	Грубый, надсадный кашель, саднение и болезненные ощущения за грудиной
Бронхит	Респираторно-синтициальный вирус	Упорный кашель, вначале сухой, затем со слизистой мокротой, осиплость голоса
Пневмония	Грипп, коронавирусы, респираторно-синтициальный вирус, метапневмовирусы, аденовирусы, бокавирусы, парагрипп	Длительная лихорадка, одышка, малопродуктивный кашель, отсутствие хрипов

респираторного тракта является трахеит, который проявляется сухим, болезненным кашлем, болью за грудиной. Для детей раннего возраста характерны интоксикация, гипертермия, тошнота, рвота, боли в животе. Диспептические проявления чаще возникают при гриппе А(Н1N1). Вирусы гриппа Н1N1, Н5N1, Н7N9 могут связываться с альвеоцитами I и II типа и вызывать тяжелую вирусную интерстициальную пневмонию. Повреждение альвеоцитов, нарушение синтеза сурфактанта, гиалиноз сосудов мембран легких приводит к острому респираторному дистресс-синдрому легких [16]. При клиническом осмотре пациентов отмечаются одутловатость лица, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, зернистость, умеренная гиперемия и

Таблица 2
Возрастные особенности клинической картины и осложнений гриппа
Table 2
Age-related features of the clinical picture and complications of influenza

Возрастные категории пациентов	Клиническая картина гриппа: симптомы заболевания и осложнения
Дети младшего и дошкольного возраста	Лихорадка, сепсисоподобный синдром, отит, паротит, бронхолит, круп, пневмония, бронхообструктивный синдром, миокардит, перикардит, фебрильные судороги, энцефалопатия, энцефалит, бактериальная суперинфекция, обострение хронических заболеваний, синдром Рейе (при приеме аспирина), внезапная смерть
Дети школьного возраста и подростки	Паротит, синусит, бронхообструктивный синдром, бронхит, пневмония, миокардит, перикардит, миозит, рабдомиолиз, энцефалопатия, энцефалит, бактериальная суперинфекция, обострение хронических заболеваний, синдром Рейе (при приеме аспирина), токсический шок, внезапная смерть
Иммунокомпрометированные пациенты	Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (самые частые состояния), прочие осложнения

инъекция сосудов слизистой оболочки задней стенки глотки, возможен геморрагический синдром (носовые кровотечения, петехиальная сыпь на коже лица и шеи, геморрагии на слизистой оболочке полости рта и конъюнктивы). При гриппе чаще, чем при других ОРВИ, могут развиваться осложнения: острый бронхит, стенозирующий ларинготрахеит, острый средний отит, пневмония, миокардит, вирусный энцефалит, синдром Рейе (чаще у детей школьного возраста при приеме салицилатов) и др.

Риновирусная инфекция – это острое высококонтагиозное инфекционное заболевание. Его ведущий симптом – ринит с интенсивными серозно-слизистыми выделениями. Инфекция диагностируется круглогодично, пик заболеваемости приходится на осенний период. В настоящее время доказано, что риновирусы могут быть тропны к эпителию не только верхних, но и нижних дыхательных путей. Заболевание начинается остро, возникают сухой кашель, чихание, ринорея, затрудненное носовое дыхание при нормальной или субфебрильной температуре. При объективном осмотре наблюдаются гиперемия крыльев носа, слизистых оболочек ротоглотки, зернистость мягкого неба, иногда – слезотечение, гиперемия конъюнктивы, инъекция сосудов склеры. У детей раннего возраста риновирусная инфекция может протекать с клиникой бронхоолита, пневмонии и дыхательной недостаточности [17]. Инфицирование пациентов с хронической патологией органов дыхания способствует обострению основного заболевания, особенно у детей раннего возраста с атопией (бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и атопическим дерматитом) [18, 19].

Респираторно-синтициальная инфекция – острое вирусное инфекционное заболевание, характеризующееся умеренно выраженным интоксикационным синдромом, преимущественным поражением нижних дыхательных путей, частым развитием бронхоолита и интерстициальной пневмонии у детей раннего возраста. Инфекция циркулирует круглогодично, повышенный уровень заболеваемости отмечается в зимний период. Источником вируса в межэпидемический период являются дети с иммунодефицитными состояниями и пациенты с хроническими заболеваниями легких. Клинические проявления заболевания у детей старше одного года, как правило, ограничиваются синдромом интоксикации и поражением верхних дыхательных путей. Для детей первого года жизни характерно тяжелое течение инфекции с поражением нижних дыхательных путей (чаще бронхообструктивный синдром) и развитием дыхательной недостаточности, что требует экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Метапневмовирусная инфекция – острое инфекционное вирусное заболевание, протекающее с преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей, по клинической картине напоминающее респираторно-синтициальную инфекцию. Чаще встречается в осенне-зимний период и поражает верхние и нижние дыхательные пути. Заболевание может начинаться остро или постепенно. Характерными клиническими синдромами являются катаральный и умеренно выраженный интоксикационный. Температура тела может повышаться до 38–39,5 °С. Пациенты предъявляют жалобы на затрудненное носовое дыхание, не обильное серозное отделяемое из носа, сухой кашель. У детей раннего возраста часто развиваются острый бронхоолит и пневмония. При объективном осмотре отмечаются умеренная гиперемия и отечность небных миндалин, шейная лимфаденопатия.

Бокавирусная инфекция – острое вирусное заболевание, протекающее с поражением верхних дыхательных путей и не имеющее патогмоничных клинических

симптомов. Вирус циркулирует круглогодично, подъем заболеваемости отмечается в осенние месяцы. Бокавирус вызывает респираторные инфекции преимущественно у детей. Заболевание начинается остро с умеренно выраженных катарального (кашель, ринорея) и интоксикационного синдромов, повышения температуры тела до 37,5–40 °С. В последующие дни может присоединиться бронхообструктивный синдром. При бокавирусной инфекции возможно поражение желудочно-кишечного тракта по типу гастроэнтерита продолжительностью до 9 дней.

Коронавирусная инфекция – острое респираторное вирусное заболевание, клинически характеризующееся поражением респираторного тракта с полиморфной клинической картиной – от слабо выраженных катаральных явлений верхних дыхательных путей до тяжелого острого респираторного синдрома, протекающего на фоне атипичной пневмонии с высокой летальностью. Инфекция может вызвать поражение различных отделов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, других органов и систем. Сезонные коронавирусы циркулируют с ноября по май с пиком регистрации в зимние месяцы [20]. Заболевание начинается с повышения температуры тела до субфебрильных цифр, умеренно выраженного катарального синдрома в виде ринита и сухого кашля, интоксикационный синдром выражен слабо. Возможны диспептические расстройства в виде срыгивания, рвоты, жидкого стула.

Парагрипп – острое инфекционное заболевание, характеризующееся умеренным синдромом интоксикации и поражением респираторного тракта, преимущественно слизистых оболочек носа и гортани, что клинически проявляется симптомами ларингита, ринита, фарингита. Заболеваемость парагриппом наблюдается в течение всего года с подъемом в осенне-зимний период; описаны эпидемические вспышки в весенние и летние месяцы. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела, появления слабо выраженных симптомов интоксикации и катаральных явлений. Пациентов беспокоят головная боль, грубый сухой кашель, боль в горле, ринорея, затрудненное носовое дыхание. Иногда у детей до 5 лет на фоне полного здоровья возникает «лающий» кашель, быстро присоединяется осиплость голоса, шумное дыхание и развивается стеноз гортани. Для детей старшего возраста характерны атипичные формы парагриппа, проявляющиеся лишь умеренным катаральным синдромом без повышения температуры тела и при отсутствии симптомов интоксикации. При осмотре ротоглотки отмечается отечность, умеренная гиперемия слизистых оболочек небных дужек, мягкого неба, задней стенки глотки, иногда наблюдается гнойный налет в лакунах.

Аденовирусная инфекция – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией, катаральным синдромом с выраженным экссудативным компонентом, поражением слизистых оболочек дыхательных путей, конъюнктивы глаз, лимфоидной ткани. Заболеваемость повышается в холодное время года; могут отмечаться эпидемические вспышки и спорадические случаи. Аденовирусная инфекция начинается остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр, общей интоксикации, экссудативного воспаления слизистых оболочек и полилимфаденопатии. Для инфекции характерны 4 основных симптома: ринит с обильным серозно-слизистым отделяемым, гранулезный фарингит, конъюнктивит и лихорадка. Дети до 6 месяцев практически не болеют аденовирусной инфекцией, так как имеют пассивный иммунитет, переданный матерью в виде специфических антител [16]. Самостоятельной формой инфекции является

фарингоконъюнктивальная лихорадка, сопровождающаяся длительной (до 7 дней) высокой температурой тела, выраженным интоксикационным синдромом, ринофарингитом и пленчатым конъюнктивитом. Диспептический синдром характеризуется болями в животе, рвотой, диареей; у детей может развиваться мезаденит, проявляющийся приступообразными болями преимущественно в правой подвздошной области.

Энтеровирусная инфекция – большая группа антропонозных острых вирусных заболеваний с поражением разных органов и систем. Их клиническая картина полиморфна – от легких лихорадочных состояний и простого носительства вируса до тяжелых менингоэнцефалитов, миокардитов и др. Высокая заболеваемость отмечается в весенне-летний период и в начале осени. Инфекция начинается остро с повышения температуры тела до 39–40 °С, выраженной интоксикации, головной боли, миалгий, нарушений сна. Характерны гиперемия кожных покровов верхней половины туловища (особенно лица и шеи), инъекция сосудов склер, появление на коже полиморфной пятнисто-папулезной сыпи. При объективном осмотре отмечаются гиперемия и зернистость задней стенки глотки, обложенность языка белым налетом, шейная лимфаденопатия. Катаральные симптомы часто отсутствуют. Одной из клинических форм энтеровирусной инфекции является герпангина, для которой, кроме вышеперечисленных симптомов, характерно появление мелких красных папул на слизистой оболочке небных дужек, язычка, мягкого неба, быстро превращающихся в везикулы и эрозии [16].

В последние годы причиной ОРВИ у 30–50% детей являются сразу несколько вирусов, которыми ребенок инфицируется последовательно или одновременно, что определяет особенности течения заболевания [21, 22]. Клиническая картина ОРИ сочетанной этиологии может значительно отличаться от симптоматики каждой инфекции в отдельности. Кроме того, при наложении одной инфекции на другую могут возникать новые симптомы, нехарактерные для каждой из них в отдельности. В настоящее время выделяют несколько сценариев клинического течения острой респираторной микст-инфекции у детей [23, 24]:

1. Активизация инфекционного процесса, вызванного всеми возбудителями, с утяжелением течения, увеличением длительности и ухудшением прогноза болезни.
2. Преимущественная активизация одного из инфекционных процессов под воздействием одного из возбудителей на другой или, наоборот, в результате антагонизма, когда один из микроорганизмов оказывает угнетающее влияние.
3. Активизации инфекционного процесса не происходит из-за возникающего антагонизма между возбудителями сочетанных инфекций и угнетения их репродукции.
4. Каждая из сочетанных инфекций при своем развитии не оказывает влияния друг на друга, и при оценке воздействия на организм их определяют как сумму моноинфекций.

■ ДИАГНОСТИКА

Диагностика ОРВИ у детей предусматривает оценку эпидемиологического анамнеза, анамнеза болезни, анализа жалоб, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования и направлена на определение клинической формы, степени тяжести, выявление осложнений, расшифровку этиологии заболевания и выбор тактики лечения.

В общем анализе при ОРВИ отмечают лейкопения или нормоцитоз, лимфоцитоз и моноцитоз. Иногда в первые 3–4 дня от начала заболевания на фоне лихорадки возможны умеренные изменения гематологических показателей крови, схожих с бактериальными инфекциями (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ) [25].

В общем анализе мочи при неосложненном течении ОРВИ патологические изменения отсутствуют. Однако при выраженной лихорадке, интоксикационном синдроме могут отмечаться невыраженные лейкоцитурия, протеинурия, цилиндрурия, носящие транзиторный характер и исчезающие при нормализации температуры тела.

С учетом однотипности клинических симптомов ОРВИ определить возбудителя можно только при лабораторном обследовании пациента. Современные методы этиологической диагностики основаны на выявлении РНК/ДНК возбудителей методами амплификации нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции и на обнаружении антигенов методами иммунохроматографии, иммуноферментного анализа, иммунофлуоресценции. Рекомендуется проведение иммунохроматографии в качестве экспресс-теста для выявления вирусов гриппа А и В, респираторно-синцициального вируса, аденовируса, коронавируса SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носоглотки пациентов не позднее 2 суток с момента появления клинической симптоматики [13].

Выполнение пульсоксиметрии с измерением SpO_2 показано пациентам со среднетяжелой и тяжелой формой ОРВИ для ранней диагностики респираторных нарушений.

Медицинскими показаниями для проведения рентгенографии органов грудной клетки являются [26]:

- наличие признаков дыхательной недостаточности;
- лихорадка четыре дня и более без очага инфекции (при наличии лабораторных маркеров бактериальной инфекции);
- локальность и/или асимметрия аускультативных и перкуторных изменений в легких;
- учащение и усиление кашля на фоне проводимого лечения в течение 7 дней от начала заболевания.

Дифференциальная диагностика гриппа и других ОРВИ представляет собой сложную задачу и с учетом сходства клинико-эпидемиологических особенностей требует обязательной лабораторной верификации патогена, особенно при эпидемическом подъеме инфекции. Основные клинические синдромы поражения дыхательных путей в зависимости от возбудителя представлены в табл. 3 [4, 7, 16].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения ОРВИ у детей определяется стадией, тяжестью, клинической формой заболевания и зависит от индивидуальных особенностей пациента (возраста, иммунного статуса, наличия осложнений и др.). При легком и среднетяжелом течении ОРВИ лечение осуществляется в амбулаторных условиях. При неэффективности терапии или невозможности ее проведения в амбулаторных условиях показана госпитализация в стационар. Госпитализация пациентов рекомендуется при тяжелой форме ОРВИ, возникновении осложнений, по эпидемическим показаниям.

В лечении ОРВИ у детей немаловажное значение имеют уход и поддерживающие мероприятия. Больному ребенку рекомендуется постельный или полупостельный режим на период повышения температуры тела до фебрильных цифр и общий – при ее нормализации, адекватная гидратация (оральный прием жидкости в объеме 50–70% от физиологической потребности), рациональное питание соответственно возрасту и сопутствующим заболеваниям.

Успех медикаментозной терапии во многом зависит от наиболее раннего начала лечения. Терапия гриппа и других ОРВИ должна быть комплексной, адекватной этиологии и тяжести течения заболевания и направленной на все звенья патогенеза. Особого внимания требуют этиотропные и симптоматические средства.

Этиотропная терапия направлена на скорейшую элиминацию вируса и является необходимым компонентом лечения ОРВИ и особенно гриппа. С этой целью назначаются противовирусные препараты прямого и непрямого действия. При выборе лекарственных препаратов необходимо помнить, что многие из них имеют узкую направленность, ограниченный спектр противовирусного действия и возрастные ограничения в педиатрической практике. Препараты прямого действия оказывают строго специфическое действие, влияя на синтез вирусных белков или поверхностные рецепторы вириона, являются высокоактивными, однако имеют очень узкий спектр фармакологической активности и потенциальную возможность развития резистентности к ним. Согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций (детское население)», в период эпидемического подъема детям с гриппоподобным заболеванием и наличием факторов риска тяжелой степени гриппа рекомендуются только ингибиторы нейраминидазы в первые 24–48 часов болезни – озельтамивир или занамивир. Озельтамивир назначается детям до 3 месяцев в дозе 3 мг/кг, 3–12 месяцев – 2 мг/кг, дети старше 1 года с массой тела менее 15 кг – 30 мг, 15–23 кг – по 45 мг, 23–40 кг – по 60 мг, более 40 кг – по 75 мг; кратность приема – 2 раза в день, длительность курса – 5 дней. Занамивир назначается детям с 5 лет по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза в день, длительность курса – 5–10 дней. Однако следует помнить, что данная группа препаратов не активна в отношении других возбудителей ОРВИ, поэтому их использование фармакологически не обосновано [12, 26–29].

В июне 2023 г. в Москве была принята резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии острых респираторных инфекций у детей. В ней была обоснована необходимость расширения списка безопасных противовирусных средств, применяемых в педиатрической практике. Было отмечено, что в действующих клинических рекомендациях по лечению респираторных инфекций у детей отсутствуют алгоритмы дифференцированных подходов к терапии, сокращающих продолжительность заболевания, препятствующих развитию осложнений и повторных эпизодов заболевания, что обуславливает необходимость включения в них противовирусных препаратов широкого спектра действия. При этом доказательства эффективности и безопасности имеются лишь у некоторых лекарственных препаратов, одним из которых является инозин пранобекс. Его действие против различных вирусных инфекций было подтверждено более чем в 1500 исследований. В указанной резолюции эксперты подчеркнули необходимость внесения в клинические рекомендации данных об эффективности и алгоритмах применения инозина пранобекса при ОРВИ у детей [30–32].

Таблица 3
Дифференциально-диагностические признаки гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей
Table 3
Differential diagnostic signs of influenza and other acute respiratory viral infections in children

Признаки	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	Респираторно-синтициальная инфекция	Риновирусная инфекция	Коронавирусная инфекция (COVID-19)
Инкубационный период	От нескольких часов до 4 дней	2–7 дней	2–12 дней	3–6 дней	2–3 дня	2–14 дней
Ведущий клинический синдром	Интоксикационный	Катаральный, синдром крупа	Катаральный	Дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный, интоксикационный
Внешний вид больного	Гиперемия и одутловатость лица, склерит	Бледность лица	Бледность лица, конъюнктивит	Бледность лица	Мацерация кожи возле носовых отверстий	Эритематозные, фиолетовые или пурпурные пятна кожи, отечность и инфильтрация кожи
Лихорадка	Чаше высокая	Чаше умеренная	Чаше умеренная, длительная	Чаше умеренная с постепенным развитием	Субфебрильная	Умеренная или высокая
Катаральный синдром	Сухой кашель, першение в горле, реже – ринорея, заложенность носа, яркая гиперемия зева	Сухой кашель, грубый осиплый голос, гиперемия зева	Конъюнктивит, ринорея, гиперемия зева, отек и гиперемия миндалин	Сухой кашель, экспираторная одышка, обструктивный синдром	Ринорея, чихание, заложенность носа	Заложенность носа, ринорея, сухой кашель, боль в горле, гиперемия зева, миндалины
Абдоминальный, диспептический синдромы	Возможны диарея, рвота, боли в животе	Не характерны	Возможны диарея, иногда боли в животе	Не характерны	Не характерны	Возможны диарея, рвота, боли в животе
Лимфоузлы	Не изменены	Не изменены	Генерализованная лимфаденопатия	Лимфаденит региональный	Не изменены	Лимфаденопатия редко
Осложнения	Острый бронхит, пневмония, респираторный дистресс-синдром, геморрагический синдром, миокардит, почечная недостаточность, менингоэнцефалит	Стеноз гортани, острый бронхит, пневмония, миокардит	Отит, синусит, пневмония, миокардит	Стеноз гортани, дыхательная недостаточность, пневмония	Отит, синусит	Пневмония, мульти-системный воспалительный синдром, цитоткиновый штурм, васкулит, миокардит, менингоэнцефалит, почечная недостаточность

Инозин пранобекс зарегистрирован в Беларуси как противовирусное средство прямого действия с иммуномодулирующей активностью. Он разрешен для применения в педиатрической практике у детей от одного года и старше. В инструкции по медицинскому применению препарата инозин пранобекс (Гроприносин-Рихтер) в форме сиропа (250 мг/5 мл) указано, что он показан в комплексной терапии для лечения гриппа и других ОРВИ [33].

Прямое противовирусное действие препарата обусловлено подавлением репликации ДНК- и РНК-содержащих вирусов путем связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического состояния и нарушением построения нуклеотидной последовательности в процессе сборки вирионов вируса. Иммуномодулирующее действие связано со стимуляцией функциональной активности Т-лимфоцитов (Т-хелперов), макрофагов, натуральных киллеров, повышением продукции интерлейкинов, стимуляцией биохимической активности макрофагов и повышением синтеза антител [34, 35].

Результаты исследований показали эффективность и безопасность инозина пранобекса у пациентов с гриппом, новой коронавирусной инфекцией и другими ОРВИ [36–39]. В указанных публикациях представлены клиническая и иммунологическая эффективность и безопасность препарата в лечении и профилактике рецидивов у детей с рекуррентными респираторными вирусными инфекциями. Проведенная в России фармакоэпидемиологическая программа «ОРИентир», в которой приняло участие свыше 11 000 детей в возрасте 3–18 лет, подтвердила клиническую эффективность и безопасность инозина пранобекса в лечении ОРВИ различной этиологии. Отмечено значительное сокращение общей продолжительности заболевания и катаральных явлений, снижение в 4 раза частоты осложнений по сравнению с другими противовирусными препаратами и симптоматической терапией [40].

Инозин пранобекс в виде сиропа назначается детям с трехлетнего возраста из расчета 1 мл/кг массы тела ребенка, в виде таблеток – с одного года из расчета 50 мг/кг массы тела за 3–4 приема в сутки. Продолжительность курса лечения при респираторных вирусных инфекциях негерпетической этиологии составляет 5 дней, но при сохранении клинической симптоматики болезни его можно продлить до 10 дней.

Симптоматическая терапия при ОРВИ направлена на уменьшение выраженности клинических проявлений болезни, нарушающих самочувствие ребенка (лихорадка, насморк, кашель, боль в горле и др.).

Для снижения температуры тела у детей рекомендуются жаропонижающие препараты (парацетамол или ибупрофен) в возрастной дозировке с интервалом не менее 4–6 часов.

При рините у детей показано промывание носовых ходов 0,9%-ным раствором натрия хлорида или стерилизованного раствора морской воды несколько раз в день; при заложенности носа используются гипертонические растворы на основе морской воды; при выраженном затруднении носового дыхания – местные лекарственные препараты, обладающие сосудосуживающим действием (оксиметазолин или ксилометазолин) курсом не более 5–7 дней.

Мукорегулирующая терапия (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин) показана детям при интенсивном малопродуктивном кашле, трудноотделяемой мокроте гнойного характера, наличии хронического заболевания легких.

При наличии бронхообструктивного синдрома назначается бронхолитическая терапия: фенотерол/ипратропиум бромид, сальбутамол. При отсутствии эффекта после первой ингаляции бронхолитика ее повторяют каждые 20 минут в течение часа. При неэффективности лечения назначаются глюкокортикоиды (преднизолон или дексаметазон), при отсутствии эффекта – аминофиллин внутривенно.

Антибактериальные лекарственные препараты системного действия не показаны для лечения неосложненных форм ОРВИ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика гриппа и других ОРВИ у детей представляет определенные сложности в связи с однотипностью клинических симптомов заболевания и невозможностью проведения этиологической лабораторной диагностики всем пациентам. В условиях полиэтиологичности ОРВИ, появления новых штаммов вирусов и резистентности к этиотропной терапии препаратом выбора может быть инозин пранобекс (Гроприносин), обладающий противовирусным и иммуномодулирующим действием с доказанной безопасностью и высокой клинической эффективностью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Influenza seasonal. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (accessed 27 January 2026)
2. Influenza and acute respiratory viral infections: a pressing problem of our time (in Russian). Available at: <https://umedp.ru/articles/print/7763/> (accessed 27 January 2026)
3. Butsel ACh, Yatskevich ES, Maksimenya GG. *Acute respiratory viral infections: syndromic diagnosis, treatment, and prevention: a study guide*. Minsk: Belarusian State Medical University, 2020:77 (in Russian)
4. Khavkina DA, Chukhlaev PV, Ruzhentsova TA, et al. The possibilities of using oseltamivir in children in modern conditions: clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):180–186 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2023-288>
5. Globenko AA, Kuzin GV, Rydlovskaya AV, et al. Curtailling virus-induced inflammation in respiratory infections: emerging strategies for therapeutic interventions. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1087850. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1087850>
6. Shatalina SI, Kasanave EV. Possibilities and prospects of using immunomodulatory therapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):61–70 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2025-270>
7. *Acute respiratory viral infection (ARVI)*. Clinical recommendations (in Russian). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25_2 (accessed 16 January 2026)
8. L'vov DK, Burtseva EI, Kolobukhina LV, et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020;65(6):335–349 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>
9. *Virus taxonomy on the website of the International Committee on Virus Taxonomy (ICTV)*. Available at: <https://ictv.global/taxonomy> (accessed 16 January 2026)
10. Uyeki T, Bernstein H, Bradley J, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(6):895–902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>
11. Kozlovsky A. Acute Respiratory Viral Infections in Outpatient Pediatric Practice. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):152–168 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PE.2024.12.1.014>
12. Sukhanov DS, Basina VV, Alexeeva Yu S, Timofeev EV. Optimization of the therapy of ARVI and influenza in outpatient practice. *Lechaschi Vrach*. 2024;4(27):55–62 (in Russian). <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.008>
13. Ponezheva ZhB, Turapova AN, Marzhokhova AR, et al. Differential diagnosis of acute respiratory infections in mixed circulation. *Lechaschi Vrach*. 2023;4(26):57–63 (in Russian). <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.4.008>
14. Influenza. Clinical recommendations (in Russian). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/249_2 (accessed 18 January 2026)
15. Jani A, Uyeki T. Influenza. In: Chin R, Frazee B, Coralic Z (et al.). *Emergency management of infectious diseases*. 2nd edition. Cambridge University Press; 2018:299–307. <https://doi.org/10.1017/9781316597095.047>
16. *Clinical Guide to Infectious Diseases*. 2nd edition. Ed. AV Gorelov. Moscow: Medkongress; 2022:472 (in Russian)
17. Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses*. 2022;14(1):141. <https://doi.org/10.3390/v14010141>
18. Narayanan D, Grayson MH. Comparing respiratory syncytial virus and rhinovirus in development of post-viral airway disease. *Journal of Asthma*. 2022;59(30):434–441. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1862186>
19. Zaytseva SV, Zaytseva OV. Acute respiratory infections: the impact of interactions between respiratory viruses on the disease course and outcomes. *Clinical review for general practice*. 2023;4(4):72–81 (in Russian). <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.4.00259>

20. Kuklina LV, Kravchenko EN, Ozherelyeva MA, et al. Risk factors for acute respiratory viral infections in pregnant women. Effectiveness of preventive measures. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(3):85–91 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-85-91>
21. Haney J, Vijayakrishnan S, Streetley J, et al. Coinfection by influenza A virus and respiratory syncytial virus produces hybrid virus particles. *Nature Microbiology*. 2022 Nov;7(11):1879–1890. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01242-5>
22. Nikolaeva SV, Kanner EV, Kanner ID, et al. Respiratory co-infections: clinical presentations, treatment approaches. *RMJ*. 2021;10:21–26 (in Russian).
23. Nikolaeva SV, Usenko DV, Pogorelova OO, et al. Features of the course of influenza and its co-infection in children at the present stage. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(19):29–34 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-29-34>
24. Lim FJ, de Klerk N, Blyth CC et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016 May;21(4):648–655. <https://doi.org/10.1111/resp.12741>
25. Lobzin YuV, Gorelov AV, Akhmedova MD, et al. Clinical recommendations of the CIS and EAEU countries for the diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) in children. *Journal Infectology*. 2025;17(3):175–184 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2025-17-3-175-184>
26. *Clinical guidelines Providing Emergency and Urgent Medical Care to Pediatric Patients* (2023). RUBRICATOR of clinical recommendations (in Russian). Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadwfiles/CProtocol/KP_Оказание_экстренной_неотложной_медицинской_помощи_пациентам_дет_возраста_ночт_M3_17.08.2023_118.pdf (accessed 22 January 2026)
27. Orlova NV. Influenza. Diagnostics, strategy for selection of anti-virals. *Meditinskiy Sovet*. 2017;20:29–34 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-80-86>
28. Zyryanov SK, Butranova OI, Gaidai DS, Kryshen KL. Pharmacotherapy for acute respiratory infections caused by influenza viruses: current possibilities. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):114–124 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200551>
29. Yatsyshina SB, Artamonova AA, Elkina MA, et al. Genetic characteristics of influenza A and B viruses circulating in Russia in 2019–2023. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(6):719–734 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-480>
30. Gorelov AV, Zaytseva OV, Geppe NA, et al. Resolution of the Council of Experts. Pathogenetic, symptomatic and sanogenetic therapy of acute respiratory infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(5):95–99 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-5-95-99>
31. Chernenkov YuV, Kurmacheva NA, Lobanov ME, 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 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2025-8-2-8>
32. Ruzhentsova TA, Babachenko IV, Odinaeva ND, 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 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-3-127-136>
33. Instructions for medical use of the drug Groprinosin-Richter (inosine pranobex), syrup 250 mg/5 ml (LP No. 0021-47-GP-BY) (in Russian)
34. Gurov AV, Muzhichkova AV, Yushkina MA. Modern possibilities of treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract of viral etiology. *Meditinskiy sovet*. 2025;19(11):72–79 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2025-262>
35. Savenkova MS, Balakireva GM, Rummyantseva IG. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;4:52–55 (in Russian)
36. Babachenko IV. Effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (system review). *Journal infectology*. 2023;15(4):42–53 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-42-53>
37. 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. <https://doi.org/10.47460/uct.v24i103.356>
38. 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. <https://doi.org/10.3390/v13112246>
39. Savenkova MS, Isaeva EI, Vetrova EN, et al. Role of antiviral therapy in respiratory infections in children: analysis of clinical and laboratory observations. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(6):45–54 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-45-54>
40. Ruzhentsova TA, Ploskireva AA, Aleshina NI, et al. Increasing treatment efficacy in children with acute respiratory viral infections. *Infectious diseases*. 2019;17(2):46–52 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-2-46-52>



Матвеев В.А. ✉, Шевцова В.В.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Современная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей раннего возраста: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи, редактирование, обработка, написание текста – В.А. Матвеев; редактирование, обработка, написание текста – В.В. Шевцова.

Для цитирования: Матвеев В.А., Шевцова В.В. Современная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей раннего возраста: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2026;14(2):358–369. <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.027>

Подана: 27.02.2026

Принята: 01.06.2026

Контакты: vladmat@mail.ru

Резюме

Рассмотрены варианты иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ) у детей раннего возраста с использованием паливизумаба или RSVpreF-вакцинации. Оценены безопасность и эффективность, сравнительные преимущества и недостатки каждого из методов. При этом особенно полезными качествами паливизумаба являются гибкая схема назначения, возможность иммунопрофилактики РСВИ у детей с 7 месяцев до 2 лет, стабильный уровень защиты в ходе всего периода применения вакцины, а также высокая сравнительная экономическая эффективность, полная безопасность для целевого контингента. Предложен вариант параллельного применения обоих иммунопрофилактических препаратов с учетом их основных достоинств и относительных недостатков.

В качестве основы для предотвращения РСВИ у детей раннего возраста наиболее целесообразным является применение у беременных RSVpreF-вакцины, тогда как паливизумаб способен обеспечить «подчищающую» иммунопрофилактику, а также защиту детей групп риска в возрасте с 7 месяцев до 2 лет.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, дети раннего возраста, паливизумаб, RSVpreF-вакцина, иммунопрофилактика

Matveev V. ✉, Shevtsova V.
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Modern Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children of the First Years of Life: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept, editing, processing, text writing – Matveev V.; editing, processing, text writing – Shevtsova V.

For citation: Matveev V., Shevtsova V. Modern Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children of the First Years of Life: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2026;14(2):358–369. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.027>

Submitted: 27.02.2026

Accepted: 01.06.2026

Contacts: vladmat@mail.ru

Abstract

Options for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSVI) in children of the first years of life using palivizumab or RSVpreF vaccination are considered. The safety and efficacy as well as the comparative advantages and disadvantages of each method are assessed. The particularly beneficial properties of palivizumab include flexible administration schedule, the possibility of RSVI immunoprophylaxis in children aged from 7 months to 2 years and a stable level of protection throughout the entire period of administration. The RSVpreF vaccine offers high comparative cost-effectiveness and complete safety for the target population. A parallel use of both immunoprophylactic agents is proposed taking into account their main advantages and relative disadvantages. The most appropriate approach for preventing RSV infection in children of the first years of life is to use RSVpreF vaccine in pregnant women, while palivizumab can provide catch-up immunoprophylaxis as well as protection for children at risk aged from 7 months to 2 years.

Keywords: respiratory syncytial virus infection, children of the first years of life, palivizumab, RSVpreF vaccine, immunoprophylaxis

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ) является одной из наиболее распространенных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) человека. Этиология – респираторно-синцитиальные вирусы (РСВ), относящиеся к семейству Paramyxoviridae, роду Pneumovirus, содержат несегментированную однонитевую антисмысловую минус-РНК. Доминирующими компонентами оболочки возбудителя являются гликопротеиды G и F. Первый играет роль вирусного рецептора, и по его антигенным свойствам РСВ разделяют на группы А и В [1, 2]. Секретируясь во внешнюю среду, G-белок играет роль антигенной ловушки. В связи с этим РСВ может эффективно размножаться в организме даже в присутствии определенного титра специфических антител. F-белок обеспечивает слияние вирусной оболочки с мембраной клетки и, кроме того, аналогичный процесс между инфицированными и здоровыми клетками дыхательного эпителия [1, 3, 4].

Заболевание встречается повсеместно. Источником заражения является пациент с клинически выраженной или стертой формой РСВИ, а также внешне клинически здоровый вирусоноситель. Период заразности составляет 5–7 суток. Механизм передачи преимущественно воздушно-капельный, хотя определенную роль могут играть предметы, контаминированные назальной слизью, а также грязные руки. Болеют все возрасты, но особенно часто дети, восприимчивость которых к инфекции наиболее высока в возрасте до 2 лет. Иммунный ответ после перенесенной РСВИ угасает быстрее, чем в отношении других респираторных вирусов, вследствие чего повторные заболевания могут наблюдаться даже в пределах одного эпидемического сезона. В связи с этим уже к 2 годам 50% детей успевают перенести РСВИ дважды [3].

Инкубационный период длится от 3 до 5 суток. Клинически заболевание у детей может выглядеть как обычное ОРВИ, однако более типичным является преимущественное поражение нижних дыхательных путей с развитием бронхоолита. Признаками последнего являются мучительный непродуктивный кашель, многочисленные мелкие влажные и сухие хрипы над всеми легочными полями, одышка преимущественно экспираторного характера, дыхательная недостаточность с цианозом, снижение сатурации. Возможно также развитие пневмоний. При этом в качестве этиологического агента бронхоолитов чаще выступает РСВ типа А, пневмоний – типа В [1]. В индустриально развитых странах среди детей, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями, частота РСВИ в целом достигает 42–63%: на ее долю приходится 50–90% бронхоолитов, 5–40% пневмоний, 10–30% трахеобронхитов [3, 5].

РСВИ присутствует в спектре ОРВИ постоянно, периодически давая ограниченные вспышки. Сезонность поздне-зимне-весенняя, но достаточно размазана по временам года, нередко имея несколько пиков и занимая весь холодный период. Летом заболевание не исчезает, но чаще встречается у детей 2–5 лет. В России до эпидемии COVID-19 пик инфицирования приходился на ноябрь – апрель [5].

По данным систематического обзора литературы, в 2015 году во всем мире было зарегистрировано 33,1 миллиона случаев РСВИ, что привело к примерно 3,2 миллиона госпитализаций и 59 600 внутрибольничных смертям среди детей младше 5 лет [4]. В то же время показатели заболеваемости и смертности в разных странах и регионах из года в год существенно меняются. Особую опасность заболевание представляет для недоношенных, лиц с тяжелой патологией легких, сердечно-сосудистой системы, иммунодефицитами [1, 6]. Так, вызванные указанным возбудителем пневмонии могут заканчиваться фатально у 25% детей с ВИЧ-инфекцией, у 37% с заболеваниями сердца, у 73% с легочной гипертензией [3].

Патогенез РСВИ связан с поражением респираторного эпителия практически всех отделов респираторного тракта. При этом инфицирование приводит к слиянию зараженных и интактных клеток с формированием многоядерных клеточных пластов – синцития. Одновременно наблюдается пролиферация эпителия, что в совокупности выглядит как сосочковые разрастания, пенетрирующие в просвет бронхиол, суживая и даже закрывая его. Перибронхиальная воспалительная инфильтрация, отек, заполнение просвета мелких дыхательных путей десквамированным эпителием вместе с описанной выше механической закупоркой формируют морфологическую картину РСВ-бронхоолита [7]. Кроме того, образовавшиеся синцитиальные клетки недолговечны, при их гибели возникают участки некроза с перифокальной воспалительной

инфильтрацией лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, выпотом в альвеолы. В итоге формируются относительно крупные очаги, что клинически интерпретируется как пневмония. Считают, что в тяжелом повреждении всех отделов респираторной системы при РСВИ определенную роль играет и неблагоприятная модификация иммунного ответа организма с преобладанием Th2-варианта, гиперактивацией нейтрофилов, эозинофилов и цитотоксических лимфоцитов [5].

Продолжительность РСВИ составляет 5–7 суток (до 3 недель). Интоксикационный синдром, температурная реакция обычно выражены незначительно. Хотя преимущественной зоной поражения является дыхательная система, у детей раннего возраста и иммунокомпрометированных лиц возможны внелегочные поражения генерализованного характера с очагами в миокарде, печени, кишечнике, почках, поджелудочной железе и т. д. [7]. Предполагается, что подобному течению заболевания в определенной мере способствует иммуносупрессия, связанная с инфицированием РСВ дендритных клеток, моноцитов, альвеолярных макрофагов [3]. Клинически описанный выше процесс выглядит как сепсис и обычно заканчивается неблагоприятно. В то же время нельзя исключить, что распространение РСВ за пределы легочной ткани достаточно обычно, однако проверить это у выздоровевших пациентов невозможно.

Этиотропная терапия РСВИ не разработана [8]. Предлагавшийся ранее ингаляционный рибавирин оказался низкоэффективным и, кроме того, представлял опасность для медперсонала [3]. В связи с этим гораздо более перспективным направлением является иммунопрофилактика, в которой в настоящее время наметились два основных направления.

Первое связано с пассивной защитой ребенка группы риска специфическими гуманизированными моноклональными антителами. В Республике Беларусь из них в настоящее время зарегистрирован паливизумаб – Синагис (AstraZeneca, Швеция), раствор для в/м введения 0,5 мл (50 мг). Впервые он был одобрен к применению в США в 1998 году; эффект связан с нейтрализацией РСВ за счет взаимодействия с высококонсервативным участком внеклеточного домена зрелого вирусного белка слияния F, который называют антигенным участком A [3].

Показания к применению препарата четко определены и касаются детей, имеющих высокий риск тяжелого течения РСВИ, а именно:

- рожденных в сроке беременности 35 недель или менее, возраст которых к началу сезона РСВИ младше 6 месяцев;
- детей в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС);
- детей в возрасте до 2 лет, которым была необходима терапия бронхолегочной дисплазии (БЛД) в течение последних 6 месяцев.

Режим дозирования: доза паливизумаба составляет 15 мг / кг массы тела 1 раз в месяц. Первое введение желательно провести до начала сезона РСВИ, а последующие – ежемесячно в течение всего периода повышенного риска заражения. Соблюдение указанного режима крайне принципиально, поскольку период полураспада препарата не превышает 27 дней [9]. Большая часть клинического опыта, включая основные исследования III фазы, была получена при применении 5 последовательных инъекций паливизумаба. Сведения об эффективности более продолжительного курса ограничены. Детям, перенесшим операцию на сердце, рекомендуется ввести

первую дозу паливизумаба (15 мг/кг) сразу же по достижении стабильного состояния после операции.

Препарат вводится только внутримышечно, преимущественно в передне-боковую часть бедра. Если объем дозы превышает 1 мл, то ее делят на несколько инъекций.

Существенные противопоказания к введению паливизумаба, за исключением непереносимости компонентов препарата, отсутствуют.

Частота нежелательных реакций (НР) при использовании паливизумаба невелика. Их перечень, если исключить аллергические реакции различной тяжести, весьма ограничен, и не все описанные патологические состояния имеют явные причинно-следственные связи с применением препарата. Наибольший интерес представляет тромбоцитопения, встречающаяся с частотой $>1/1000 - <1/100$. При введении паливизумаба возможно повышение температуры тела, обычные локальные изменения в месте введения в виде отека и болезненности. Одновременное применение бронходилататоров или кортикостероидов к увеличению числа НР не ведет. Формирование антител к паливизумабу встречается у 1–1,5% детей. Взаимосвязи между их присутствием и возникновением НР не отмечено. Длительность персистенции антител невелика, титры их низкие. В случае появления антител в период первого курса профилактики в ходе повторного они могут не обнаруживаться. Более того, зафиксировано исчезновение антител, выявленных после 2-го введения, на фоне продолжения профилактики паливизумабом до 7 доз. На основании указанных фактов производитель считает, что формирование антител к паливизумабу не имеет клинического значения [10]. В то же время не ясно, влияет ли их наличие на клиническую эффективность препарата.

Возможны мутации РСВ, приводящие к утрате профилактической активности паливизумаба. Это обусловлено изменением аминокислотной последовательности антигенного участка белка F вируса, с которым связываются указанные моноклональные антитела. Частота подобной ситуации невелика и составляет всего 5–6,3%, однако ее возможность необходимо иметь в виду [9, 10]. Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не препятствует развитию иммунного ответа на плановую вакцинацию детей [10].

Вторым направлением профилактики РСВИ у детей раннего возраста является вакцинация беременных. Для этого были разработаны специальные препараты, из которых для рассматриваемых нами целей пока одобрен один – вакцина Абрисво (Pfizer, США), лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения в комплекте с растворителем (0,5 мл/доза), зарегистрированная в РФ. Препарат содержит два рекомбинантных стабилизированных F-антигена в префузионной конформации (preF), характеризующих подгруппы РСВ-A и РСВ-B [4]. По названию входящих в состав антигенных компонентов вакцины подобного рода получили общее название RSVpreF. Механизм профилактического действия паливизумаба и вакцинации сходен, только в первом случае в организм ребенка вводят искусственно полученные моноклональные антитела, а в другом к нему трансплацентарно проникают антитела матери, направленные на антигены в составе вирусного белка слияния F.

Показания к применению RSVpreF-вакцины с целью профилактики РСВИ у детей формулируются как «пассивная защита от заболеваний нижних дыхательных путей, вызываемых РСВ у младенцев в возрасте от рождения до 6 месяцев включительно» [11].

Режим дозирования: одну дозу 0,5 мл вводят однократно в/м в область дельтовидной мышцы плеча в период между 24-й и 36-й неделями беременности.

Противопоказания к использованию препарата ограничиваются непереносимостью компонентов. Вакцинацию у пациентов с острыми заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой, рекомендуют отсрочить. При этом наличие незначительной инфекции, такой как простуда, не препятствует проведению процедуры. У лиц с ослабленным иммунитетом эффективность вакцинации может снижаться. Препарат разрешен к введению одновременно с вакциной против сезонного гриппа. Между его введением и применением бесклеточной вакцины против столбняка, дифтерии и коклюша рекомендуется интервал не менее 2 недель [11].

Уровень безопасности RSVpreF-вакцины высокий. У беременных женщин на 24–36-й неделе гестации наиболее часто регистрировались такие НР, как боль в месте введения (41%), головная боль (31%) и миалгия (27%). Большинство местных и системных реакций были легкой или средней степени тяжести и разрешались в течение 2–3 дней. Очень редко (<1/10 000) регистрировались реакции гиперчувствительности и синдром Гийена – Барре. Связь последнего с фактом вакцинации не является полностью доказанной [11].

Наибольшие опасения при использовании вакцинации с целью профилактики РСВИ у детей, безусловно, касаются возможного ее неблагоприятного влияния на беременность. Детальному исследованию указанного аспекта было посвящено исследование MATISSE. В него вошли более 3,5 тыс. женщин, получивших RSVpreF-вакцину, и аналогичная по численности группа плацебо. В целом частота нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в течение одного месяца после инъекции или в течение одного месяца после рождения, между сравниваемыми группами не отличалась: у 13,8% женщин и 37,1% детей в опытной, у 13,1% женщин и 34,5% детей в контрольной соответственно [12]. Детальные данные по срокам родов и состоянию новорожденных, полученные в исследовании, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, процедура вакцинации характеризовалась высоким уровнем безопасности. Никакого ее неблагоприятного влияния ни на исходы беременности, ни на состояние плода или новорожденного в ходе исследования, включавшего тысячи беременных, не зафиксировано.

Данные об эффективности применения для профилактики РСВИ паливизумаба и RSVpreF-вакцины представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, профилактическая эффективность как паливизумаба, так и RSVpreF-вакцины в отношении РСВИ у детей целевых групп была высокой, хотя прямое сравнение существенно затруднено различными способами представления полученных результатов. При этом данные по паливизумабу гораздо более многочисленны, что, учитывая почти 30-летний опыт использования препарата, вполне естественно. Следует также иметь в виду, что каждая из представленных стратегий профилактики РСВИ у детей раннего возраста является самодостаточной: одновременное применение вакцинации матерей и защиты новорожденных моноклональными антителами не рекомендовано [20].

Далее были проанализированы преимущества и ограничения каждого из имеющихся способов профилактики РСВИ у детей. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 1
Исходы беременности и состояние новорожденных в группах, получивших RSVpreF-вакцину или плацебо [13]
Table 1
Pregnancy outcomes and neonatal status in the groups that received the RSVpreF vaccine or placebo

Показатели	RSVpreF-вакцина	Плацебо	P
Беременные			
Частота срочных родов, %	94,1	95,0	>0,05
Частота преждевременных родов, %	5,9	5,0	>0,05
Роды в сроке менее 34 недель, %	0,6	0,3	>0,05
Преждевременные роды при вакцинации с 24-й по <28-я неделя, %	1,8	1,7	>0,05
Преждевременные роды при вакцинации с 28-й по <32-я неделя, %	2,1	1,6	>0,05
Преждевременные роды при вакцинации с 32-й до 36-й недели, %	2,0	1,7	>0,05
Дети			
При преждевременных родах: вес >2500 г, %	57,3	59,3	>0,05
При преждевременных родах: вес 1501–2500 г, %	40,3	36,6	>0,05
При преждевременных родах: вес 1001–1500 г, %	1,7	2,9	>0,05
При преждевременных родах: вес ≤1000 г, %	0,7	1,2	>0,05
Низкая оценка по шкале Апгар при рождении, %	1,5	1,3	>0,05
Низкая масса для гестационного возраста, %	6,9	6,4	>0,05
Общая младенческая смертность по любой причине в течение 24 месяцев, %	0,2	0,4	>0,05

Таблица 2
Эффективность паливизумаба и RSVpreF-вакцины для профилактики респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей раннего возраста (не для прямого сравнения)
Table 2
Efficacy of palivizumab and RSVpreF vaccine in preventing respiratory syncytial virus infection in children of the first years of life (not for direct comparison)

Источник	Контингент	Анализируемые показатели	Эффективность
RSVpreF-вакцина			
Kampmann B. et al. [12]	Дети 0–6 месяцев	Частота тяжелой РСВИ в течение 90 дней после рождения	81,8%; 99,5% ДИ 40,6–96,3
		Частота тяжелой РСВИ в течение 180 дней после рождения	69,4%; 97,58% ДИ 44,3–84,1
		Частота РСВИ, требующая оказания медицинской помощи, в течение 90 дней после рождения	57,1%; 99,5% ДИ, 14,7–79,8
Marc G.P. et al. [14]	Дети 0–6 месяцев	Частота госпитализации с РСВИ в возрасте 0–3 месяцев	78,6%; 95% ДИ 62,1–87,9
		Частота госпитализации в связи с РСВИ в возрасте 0–6 месяцев	71,3%; 95% ДИ 53,3–82,3
		Частота тяжелой РСВИ в возрасте 0–6 месяцев	76,9%; 95% ДИ 45,0–90,3

Окончание таблицы 2

Общая характеристика лекарственного препарата Абрисво [11]	Дети 0–6 месяцев	Частота РСВИ, требующая оказания медицинской помощи, в течение 90 дней после рождения То же – в течение 180 дней после рождения	57,1%; 95% ДИ 14,7–79,8 51,3%; 95% ДИ 29,4–66,8
Паливизумаб			
El-Atawi K. et al. [15] Метаанализ 10 исследований	Дети 28 дней – 3 месяцев, недоношенные и с хронической патологией	Частота госпитализации в связи с РСВИ Частота поступления в отделение интенсивной терапии	49%** (RR*=0,51; 95% ДИ 0,40–0,65; P<0,00001) 51%** (RR=0,49; 95% ДИ 0,30–0,81; P=0,005)
Garegnani L. et al. [16]	Дети ≤24 месяцев с ВПС, неоперабельными или частично корригированными	Продолжительность оксигенотерапии	72,5%** (27,9 vs 101,5 дня, P=0,014)
	Недоношенные ≤35 н. г., 0–6 месяцев	Частота госпитализации в связи с РСВИ	45,4%** (5,3% vs 9,7%, P=0,003)
	Дети ≤24 месяцев с БЛД, требующей терапии	Частота госпитализации в связи с РСВИ	77,8%** (1,8% vs 8,1%)
	Здоровые недоношенные 32–35 н. г.	Частота госпитализации в связи с РСВИ в течение 1 года Частота РСВИ в течение 1 года	82,4%** (0,9% vs 5,1%) 66,4%** (4,7% vs 14,0%)
Carbonell-Estrany X. et al. [17]	Дети ≤24 месяцев с ВПС	Частота госпитализации в связи с РСВИ	58,2% (3,3% vs 7,9%, P<0,01)
	Недоношенные <32 н. г.	Частота госпитализации в связи с РСВИ в возрасте до 6 месяцев	Снижение в 6 раз в сравнении с контрольной группой (P=0,007)
Stewart D.L. et al. [18]	Недоношенные, дети с БЛД, гемодинамически значимыми ВПС	Частота госпитализации в связи с РСВИ в группах с регулярным приемом паливизумаба и нарушениями схемы	54,1%** (2,8% vs 6,1%, P<0,001) 61%** (2,3% vs 5,9%, P<0,001)
Корсунский А.А. и соавт. [19]	Недоношенные 0,5–6 месяцев <35 н. г. без БЛД	Частота госпитализации в связи с инфекциями нижних дыхательных путей в течение 3 месяцев	50,0%** (2 vs 4 случаев)
	Дети 2,5 месяца – 1 года 10 месяцев с БЛД		85,7%** (2 vs 14 случаев)
	Дети 0–,5 месяца – 1 года 9 месяцев с ВПС		100%** (0 vs 2 случаев)
	Всего		80%** (4 vs 20 случаев)

Примечания: * О – опыт; К – контроль; ДИ – доверительный интервал; н. г. – недель гестации; vs – versus («против»); ** относительную эффективность для паливизумаба рассчитывали по одной из формул: $(1-A/B) \times 100\%$, $(1-RR) \times 100\%$ либо $(B-A)/B \times 100\%$, где А – уровень анализируемого показателя в опытной группе; В – уровень анализируемого показателя в контрольной группе; RR – отношение рисков; если производился расчет, оригинальные данные из цитируемого источника указаны в скобках.

Таблица 3

Преимущества и недостатки различных способов профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей раннего возраста

Table 3

Advantages and disadvantages of various methods for preventing respiratory syncytial virus infection in children of the first years of life

Препараты	Оценочные характеристики	
	Преимущества	Недостатки
RSVpreF-вакцина	– Простой режим и способ применения – Полное отсутствие необходимости парентеральных вмешательств у ребенка – Нивелирование риска развития НР у ребенка – Относительно низкая стоимость профилактики	– Необходимость дополнительного парентерального вмешательства во время беременности с возможностью, хоть и низкой, развития НР – Невозможность защиты всех входящих в группы риска при выборочном варианте вакцинопрофилактики – Постепенное снижение степени защищенности к концу декларируемого периода профилактики РСВИ [9] – Ограничение максимального периода защиты от РСВИ – 6 месяцев после рождения
Паливизумаб	– Стабильная эффективность в течение всего периода применения – Гарантированный охват всех групп риска, в том числе расширенных* – Гибкость при принятии решения о сроках введения препарата в условиях меняющейся эпидситуации – Возможность осуществления защиты детей с 7 месяцев до 2 лет, в том числе в течение нескольких эпидемических сезонов	– Возможность развития НР у ребенка, в том числе серьезных – Необходимость повторных парентеральных вмешательств у детей раннего возраста – Увеличение рисков инфицирования детей раннего возраста в связи с повторными посещениями медучреждений – Относительно высокая стоимость профилактики

Примечания: * в России показания к введению паливизумаба расширены на оперированных в возрасте до 2 лет по поводу ВПС с использованием АИК или ЭКМО, частично – на детей раннего возраста с тяжелыми нервно-мышечными заболеваниями, патологией нервной системы, сопровождающейся нарушениями дыхательной функции, с аномалиями дыхательных путей, врожденной диафрагмальной грыжей, интерстициальными и генетически детерминированными болезнями легких, синдромом Дауна, врожденными иммунодефицитами, трансплантацией внутренних органов или гемопоэтических стволовых клеток [5].

Как видно из табл. 3, у каждого из препаратов для профилактики РСВИ у детей имеются как достоинства, так и недостатки. Важнейшим преимуществом паливизумаба, с нашей точки зрения, является гибкая система применения с возможностью охвата более старших детей и дополнительных групп. Главными позитивными свойствами RSVpreF-вакцины выступают полная безопасность для ребенка и отсутствие необходимости повторных инъекций, требующих посещения медучреждений. Кроме того, при сплошном варианте вакцинации в систему защиты заведомо войдут и все другие, кроме обозначенных в инструкции по применению, особо уязвимые категории детей [8, 21–23]. На стороне RSVpreF-вакцины пока и более низкие расходы, требующиеся для организации системы иммунопрофилактики. Однако сделать однозначное заключение о наличии у одного из двух представленных способов защиты детей раннего возраста от РСВИ явных преимуществ, с нашей точки зрения, невозможно.

В то же время анализ представленных позитивных и негативных аспектов использования паливизумаба и RSVpreF-вакцины заставляет думать о том, что указанные препараты могут эффективно дополнять друг друга. То есть, с медицинской и экономической точек зрения, наиболее целесообразным является их параллельное применение. При этом основная профилактика РСВИ должна базироваться на RSVpreF-вакцинации, так как ее преимущества, особенно финансовые, более существенны. Сходного мнения придерживаются и другие исследователи [9]. Однако на долю паливизумаба при этом остается «подчищающая» иммунизация, направленная на защиту детей, матери которых не прошли вакцинацию в ходе беременности либо срок профилактики РСВИ для которых превышает 6 месяцев. Вариант такого подхода представлен в табл. 4.

Таблица 4
Вариант параллельного использования паливизумаба и RSVpreF-вакцины для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей раннего возраста
Table 4
Options for parallel use of palivizumab and the RSVpreF vaccine to prevent respiratory syncytial virus infection in in children of the first years of life

Вариант введения RSVpreF-вакцины	Режимы иммунопрофилактики		
	Контингенты	Сроки вакцинации	Применение паливизумаба
Выборочный	- Женщины с привычным невынашиванием - Беременные с установленным ВПР сердечной или легочной системы плода в ходе 2 (19–21-я неделя гестации) УЗИ-обследований при принятом решении о сохранении беременности	В 24 недели гестации	Дети групп риска* в возрасте до 6 месяцев в периоды эпидемиологического неблагополучия по РСВИ от невакцинированных матерей либо при вакцинации последних менее чем за 15 дней до родов Дети групп риска* в возрасте от 7 месяцев до 2 лет в периоды эпидемиологического неблагополучия по РСВИ
	Женщины с угрозой прерывания в ходе настоящей беременности после стабилизации состояния	С октября по апрель включительно в сроки с 24-й до 36-ю неделю гестации	
	По желанию женщины на коммерческой основе	С октября по апрель включительно в сроки с 24-й до 36-ю неделю гестации	Дети в возрасте до 6 месяцев в периоды эпидемиологического неблагополучия по РСВИ от невакцинированных матерей либо при вакцинации последних менее чем за 15 дней до родов Дети в возрасте от 7 месяцев до 2 лет в периоды эпидемиологического неблагополучия по РСВИ
Сплошной	Все беременные	В 24 недели гестации	Аналогично выборочному варианту вакцинопрофилактики

Примечания: * к группам риска относят: детей в возрасте до 6 месяцев – недоношенных ≤35 недель гестации, с БЛД, гемодинамически значимыми ВПС; в возрасте от 7 месяцев до 2 лет – с БЛД, требовавшей лечения последние 6 месяцев, с гемодинамически значимыми ВПС; других пациентов в возрасте до 2 лет в случае расширения показаний к профилактике РСВИ.

Как видно из табл. 4, при использовании RSVpreF-вакцины в режиме выборочной вакцинации ниша паливизумаба чрезвычайно велика. В периоды эпидемиологического неблагополучия препарат способен обеспечить защиту детей групп риска в возрасте до 6 месяцев в случае, если их матери вообще не были вакцинированы от РСВ либо эта процедура была проведена в неоптимальные сроки. Кроме того, на долю паливизумаба приходится продленная профилактика РСВИ у детей с 7 месяцев до 2 лет, которую RSVpreF-вакцина обеспечить не способна. При большей стоимости сплошная вакцинация, безусловно, более предпочтительна, поскольку она организационно проще и, кроме того, позволяет в полной степени избежать запаздывания при вакцинации или ошибочного невключения отдельных лиц в организуемую систему защиты. Однако и в этом случае паливизумаб совершенно необходим в ситуациях, аналогичных описанным выше для выборочного варианта вакцинопрофилактики РСВИ.

Вакцинацию беременных RSVpreF-вакциной с октября по декабрь целесообразно сочетать с противогриппозной вакцинацией [11], уже являющейся полноценной частью Национального календаря профилактических прививок РБ. Это позволит защитить от гриппа не только матерей, но и детей раннего возраста по тому же механизму, что и от РСВИ [9].

Перспективы дальнейшего развития иммунопрофилактического направления защиты детей от РСВИ, по-видимому, связаны с введением в широкую практику моноклональных антител длительного действия типа нирсевимаба (не зарегистрирован в РБ), а также с вакцинацией детей групп риска после достижения ими 6-месячного возраста (препараты в разработке) [9, 24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время при параллельном использовании RSVpreF-вакцины и паливизумаба имеется возможность надежной и безопасной профилактики РСВИ у детей раннего возраста, для которых указанная патология представляет особую опасность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lvov D.K., editor (2008). *Medical virology*. Moscow: Medical Information Agency. (In Russ.)
2. McLellan J.S., Ray W.C., Peeples M.E. Structure and Function of RSV Surface Glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:83–104. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_4
3. Krivitskaya V.Z. Respiratory Syncytial Virus Infection. Pathogenesis Peculiarities, Prevention and Treatment Strategies. *Current Pediatrics*. 2013;12(2):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.618>
4. Maslov D.E., Osipov I.D., Vasikhovskaya V.A., et al. Respiratory-syncytial virus: biology, genetic diversity and perspective control preparations. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2024;42(1):16–24. (In Russ.) https://www.mediasphera.ru/issues/molekulyarnaya-genetika-mikrobiologiya-i-virusologiya/2024/1/1020806132024011016?lang=EN&clear_cache=Y
5. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A., et al. (2023) *Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children: Methodological recommendations for pediatricians*. Moscow: Pediatr. (In Russ.)
6. Ting Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946–958. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8
7. Ivanovskaya T.E., Leonova L.V., editors (1989). *Pathological anatomy of diseases of the fetus and child*. Moscow: Medicine. Part 2. (In Russ.)
8. Mironova A.K. The experience of passive immunization against respiratory syncytial viral infection: the twelfth season. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(11):659–666. (In Russ.) https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Opyt_provedeniya_passivnoy_immunizacii_protiv_respiratorno-sincitalynoy_virusnoy_infekcii_dvenadcatyy_sezon
9. Esposito S., Abu Raya B., Baraldi E. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol*. 2022;13(880368):1–13. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368
10. General characteristics of the medicinal product Synagis. Registers of the UP Center for Expertise and Testing in Healthcare. Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnipccajpcgclefindmkaj/http://www.rceth.by/NDfiles/instr/10573_17_22_23_s.pdf (In Russ.)

11. General characteristics of the medicinal product Abrisvo. Registers of the UP Center for Expertise and Testing in Healthcare. Available at: chrome-extension://efaidnbmninnbpcjpcglclefindmkaj/http://www.rceth.by/NDfiles/instr/11364_25_s.pdf (In Russ.)
12. Kampmann B., Radley D., Munjal I. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451–1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480
13. Madhi S.A., Kampmann B., Simões E., et al. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstet Gynecol.* 2025;145(2):147–156. doi: 10.1097/AOG.00000000000005817
14. Marc G.P., Vizzotti C., Fell D.B. Real-world effectiveness of RSVpreF vaccination during pregnancy against RSV-associated lower respiratory tract disease leading to hospitalisation in infants during the 2024 RSV season in Argentina (BERNI study): a multicentre, retrospective, test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(9):1044–1054. doi: 10.1016/S1473-3099(25) 00156-2
15. El-Atawi K., De Luca D., Ramanathan R., et al. Efficacy and Safety of Palivizumab as a Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease: An Updated Systemic Review and Meta- Analysis. *Cureus.* 2023;15(12):e51375. doi: 10.7759/cureus.51375
16. Garegnani L., Styrismisdóttir L., Rodriguez P.R., et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in child. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021;11(11):CD013757. doi: 10.1002/14651858.CD013757.pub2
17. Carbonell-Estrany X., Simões Eric., Bont L., et al. Twenty-five years of palivizumab: a global historic review of its impact on the burden of respiratory syncytial virus disease in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2025;23(6):359–378. doi.org/10.1080 /14787210.20 25.2481908
18. Stewart D.L., Ryan K.J., Seare J.G., et al. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with Palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claims analysis. *BMC Infect Dis.* 2013;13:334. doi: 10.1186/1471-2334-13-334
19. Korsunsky A.A., Ovsiyannikov D.Y., Degtyarev D.N., et al. Immunoprophylaxis of the respiratory syncytial viral infection in children under risk of heavy course of the disease: preliminary results of implementing the Moscow program. *Pediatric pharmacology.* 2012;9(3):22–31. (In Russ.) <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/321>
20. Joseph N.T., Kuller J.A., Louis J.M., et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: Clinical considerations for the prevention of respiratory syncytial virus disease in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(2):B41–B49. doi: 10.1016/j.ajog.2023.10.046
21. Kimura T., Takeuchi M., Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with down syndrome. *Pediatr Int.* 2020;62(6):677–682. doi: 10.1111/ ped.14157
22. Sánchez-Solis M., Gartner S., Bosch-Gimenez V., et al. Is palivizumab effective as a prophylaxis of respiratory syncytial virus infections in cystic fibrosis patients? A meta-analysis. *Allergol. Immunopathol.* 2015;43(3):298–303. doi: 10.1016/j.aller. 2013.09.003
23. Reicherz F., Abu-Raya B., Akinseye O., et al. Efficacy of palivizumab immunoprophylaxis for reducing severe RSV outcomes in children with immunodeficiencies: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(2):136–143. doi: 10.1093/jpids/piae004
24. Hammitt L.L., Dagan R., Yuan Y., et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837–846. doi: 10.1056/NEJ Moa2110275



МАРИНА ЕВГЕНЬЕВНА АКСЕНОВА

Кандидат медицинских наук, 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, врач-нефролог Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева

- **Как и когда начался Ваш путь в педиатрию?**
- В старшей школе поняла, что хочу работать с детьми. Мне нравились естественно-научные предметы, но не было ни одного, который я хотела бы преподавать всю жизнь. Поэтому педиатрия, объединившая детей и естественные науки.
- **Кого Вы считаете своим Учителем в профессии?**
- Майю Сергеевну Игнатову, которая открыла мир Нефрологии, учила думать, задавать вопросы и искать на них ответы, отстаивать свое мнение. Но это было бы невозможно без атмосферы Института, возглавляемого Юрием Евгеньевичем Вельтищевым, и без поддержки старших коллег: Владимира Викторовича Длина, Елены Анатольевны Хариной, Елены Станиславовны Москалевой, Ольги Юрьевны Турпитко, Ольги Викторовны Катышевой, Татьяны Михайловны Задорожной и Лейлы Мамедовны Байгильдиной.
- **Какие пункты клятвы Гиппократы наиболее значимы лично для Вас?**
- «В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного».
- **Каким главным качеством, на Ваш взгляд, должен обладать врач?**
- Ответственным неравнодушием. Глубокие знания и умения, определяющие профессионализм, в руках равнодушного человека – ремесло, а только доброты и эмпатии для врача недостаточно.

- **Какова сфера Ваших научных интересов?**
- Педиатрическая нефрология и все вокруг нее.
- **Что Вы больше всего цените в своей нынешней работе?**
- Общение с неравнодушными людьми, объединенными общей целью, движение вперед, ощущение важности того, что делаешь, и радость, если что-то получается.
- **Что доставляет Вам наибольшее удовольствие в жизни?**
- Счастлива, когда близкие люди рядом и я могу их поддержать.

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, описания 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 I. 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.