



Союз
педиатров
России

ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2024 / том 23 / № 4



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp-spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.,

академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в базе данных Scopus

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Деев И.А. (Москва), д.м.н., проф.

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.

Ералиева Л.Т. (Алматы, Республика Казахстан), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

Каркашадзе Г.А. (Москва), к.м.н.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., академик РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Левина Ю.Г. (Москва), д.м.н.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. акад. РАН

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджия, Италия), проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Рычкова Л.В. (Иркутск), д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Тихомирова Т.Н. (Москва), д.псих.н., акад. РАО

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 30.08.2024.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2024 / ТОМ 23 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 204 Д.А. Емелина, И.В. Кравченко, И.В. Макаров, Р.Ф. Гасанов, Е.С. Прохоренко
**РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
- 213 Е.К. Кульбачинская, В.В. Березницкая
ДИАГНОСТИКА КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ
- 220 С.Х. Исрафилова, Т.К. Кручина, Г.А. Новик
**АРИТМИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ:
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРИЧИНЫ ПОЯВЛЕНИЯ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 229 Е.С. Застело, Э.Н. Федулова, А.И. Гагарина, Т.В. Скочилова, А.И. Хавкин
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО УДВОЕНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ
- 234 Е.М. Камалтынова, Р.В. Бочаров, В.Г. Погорелко, Т.В. Згерская
**ТЯЖЕЛЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА С ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 241 Н.Д. Вашакмадзе, О.И. Гүменюк, Ю.В. Черненко, Е.Ю. Захарова, И.А. Глушаков
МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА (СИНДРОМ ГУРЛЕР – ШЕЙЕ): КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 247 А.А. Бабкин, В.А. Щербак, Е.В. Леонтьева, Л.А. Кирий
**ГАНГЛИОЗИДОЗ GM2 (БОЛЕЗНЬ ТЕЯ – САКСА), ТИП I, ИНФАНТИЛЬНАЯ ФОРМА:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 252 С.Э. Кондратова
**СТАБИЛИЗАЦИЯ МИОПИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ У РЕБЕНКА С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ
ОСЛОЖНЕННОЙ МИОПИЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ПОМОЩЬЮ
ОПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОЧКОВЫМИ ЛИНЗАМИ HAL, ИНДУЦИРУЮЩИМИ РЕТИНАЛЬНЫЙ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ДЕФОКУС: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 258 Э.Т. Амбарчян, В.В. Иванчиков, А.Д. Кузьминова, П.А. Пыжьянова, Л.Р. Аглиуллова
**УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДУПИЛУМАБА У ПОДРОСТКА С ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ
И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 266 Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.А. Каркашадзе, Е.В. Кайтукова
**ИНТРАЦЕРЕБРОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА, ТИП II: В ПОМОЩЬ
ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Basel, Switzerland)

Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Tkacheva N.I., redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, prof.

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof., corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Deev I.A. (Moscow), PhD, prof.

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic of Uzbekistan), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD, PhD, prof.

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Karachentsova I.V. (Moscow), PhD

Karkashadze G.A. (Moscow), PhD

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Khavkin A.I. (Moscow), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof., academician of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof., corresponding member of RAS

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Levina Y.G. (Moscow), PhD

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD, PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, prof.

Nalyotov A.V. (Donetsk), PhD, prof.

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rychkova L.V. (Irkutsk), PhD, corresponding member of RAS, RAS prof.

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof., foreign member of RAS

Sibirskaya E.V. (Moscow), PhD, prof

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Tikhomirova T.N. (Moscow), PhD, academician of RAE

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD, assistant professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof., foreign member of RAS

Yeraliyeva L.T. (Almaty, Republic of Kazakhstan), PhD, prof.

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof., foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics».

Printed at LLC United Printing Complex
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,
tel.: +7(499) 130-60-19,
www.opk.bz.

Signed for printing 30/08/2024.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2024 / V. 23 / N° 4

CONTENT

REVIEW

- 204 Daria A. Emelina, Ilya V. Kravchenko, Igor V. Makarov, Rauf F. Gasanov, Ekaterina S. Prokhorenko
THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PSYCHIATRIC DISORDERS DEVELOPMENT IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW
- 213 Ekaterina K. Kulbachinskaya, Vera V. Bereznitskaya
DIAGNOSIS OF CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA
- 220 Sabina Kh. Israfilova, Tatiana K. Kruchina, Gennadiy A. Novik
ARRHYTHMIAS IN CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: PREVALENCE AND CAUSES

CLINICAL OBSERVATION

- 229 Elena S. Zastelo, Elvira N. Fedulova, Anna I. Gagarina, Tatyana V. Skochilova, Anatoly I. Khavkin
CONGENITAL DUPLICATION OF SMALL INTESTINE: CLINICAL CASE
- 234 Elena M. Kamaltynova, Roman V. Bocharov, Vladimir G. Pogorelko, Tatyana V. Zgerskay
SEVERE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN A CHILD WITH CHICKEN POX: CLINICAL CASE
- 241 Nato D. Vashakmadze, Olga I. Gumenyuk, Yuri V. Chernenkov, Ekaterina Yu. Zacharova, Igor A. Glushakov
MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I (HURLER – SCHEIE SYNDROME): CASE REPORT
- 247 Artem A. Babkin, Vladimir A. Shcherbak, Elena V. Leontieva, Lada A. Kiri
GM2 GANGLIOSIDOSIS (TAY-SACHS DISEASE), TYPE I, INFANTILE FORM: CLINICAL CASE
- 252 Svetlana E. Kondratova
MYOPIC MACULOPATHY STABILIZATION IN A CHILD WITH PROGRESSIVE COMPLICATED MYOPIA AND UNDERLYING CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA VIA OPTICAL THERAPY WITH HAL SPECTACLE LENSES INDUCING RETINAL PERIPHERAL DEFOCUS: CLINICAL CASE
- 258 Eduard T. Ambarchyan, Vladislav V. Ivanchikov, Anastasiya D. Kuzminova, Polina A. Pyzhyanova, Liana R. Agliullova
SUCCESSFUL DUPILUMAB ADMINISTRATION IN ADOLESCENT WITH ALOPECIA AREATA AND ATOPIC DERMATITIS: CLINICAL CASE
- 266 Nataliya V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Georgiy A. Karkashadze, Elena V. Kaytukova
INTRACEREBROVENTRICULAR ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC FORM OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II: TO HELP PRACTICING PHYSICIAN

Д.А. Емелина, И.В. Кравченко, И.В. Макаров, Р.Ф. Гасанов, Е.С. Прохоренко

НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Роль системного воспаления в развитии психических расстройств у детей: обзор литературы

Контактная информация:

Емелина Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской психиатрии ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3, тел. (раб.): +7 (812) 670-02-20, тел. (моб.): +7 (921) 358-50-49, e-mail: dashaberkos@mail.ru

Статья поступила: 06.04.2024, принята к печати: 16.08.2024

По всему миру отмечается значительный рост распространенности психических расстройств среди детского населения. Особую обеспокоенность вызывает рост числа случаев аутизма, интеллектуальной недостаточности, гиперкинетических расстройств и шизофрении. Уточнение этиологии и патогенеза психических расстройств — ключевая задача исследователей. Роль системного воспаления в развитии психических нарушений на сегодняшний день остается наименее изученной. Однако уже сейчас можно утверждать, что важным фактором, ассоциированным с развитием психических расстройств как у взрослых, так и у детей является генерализация периферического воспаления. В обзоре представлены актуальные данные, а также авторская оценка роли системного воспаления в развитии наиболее распространенных психических расстройств у детей. Проведен сравнительный анализ признаков острого и хронического системного воспаления. Выделены основные патогенетические механизмы «системного повреждения» при психических расстройствах.

Ключевые слова: дети, системное воспаление, цитокины, гематологические индексы, аутизм, умственная отсталость, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения

Для цитирования: Емелина Д.А., Кравченко И.В., Макаров И.В., Гасанов Р.Ф., Прохоренко Е.С. Роль системного воспаления в развитии психических расстройств у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(4):204–212. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2780>

ВВЕДЕНИЕ

Принято выделять биологические (генетические, эпигенетические, дизонтогенетические), психические и социальные причины развития психических расстройств у детей. Определение роли биологических факторов в этом комплексе само по себе представляет нетривиальную задачу. В случаях, когда нет временной связи психического нарушения с внешним патологическим воздействием, будь то психотравма или

механическое воздействие на головной мозг, особый интерес вызывают скрытые (внутренние) факторы, имеющие системное значение и как минимум теоретическую возможность влиять на функцию головного мозга. В последние несколько десятилетий одной из причин повреждения центральной нервной системы (ЦНС) как в развивающемся, так и во взрослом организме признано системное воспаление. Мозг ребенка особенно уязвим в утробе матери, а также в младенчестве и ран-

Daria A. Emelina, Ilya V. Kravchenko, Igor V. Makarov, Rauf F. Gasanov, Ekaterina S. Prokhorenko

National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, Saint Petersburg, Russian Federation

The Role of Systemic Inflammation in Psychiatric Disorders Development in Children: Literature Review

There has been significant increase in mental disorders prevalence in pediatric population around the world. Increasing incidence of autism, intellectual incapacity, hyperkinetic disorders, and schizophrenia gives causes for specific concern. Clarifying mental disorders' etiology and pathogenesis is the priority of researchers. The role of systemic inflammation in psychiatric disorders development currently remains the least studied. However, it can already be stated that generalized peripheral inflammation is the important factor associated with the development of mental disorders both in adults and children. This review presents latest data, as well as an authors' assessment of systemic inflammation role in the most common mental disorders development in children. Comparative analysis of acute and chronic systemic inflammation manifestations has been performed. The major pathogenetic mechanisms of "systemic damage" in mental disorders have been identified.

Keywords: children, systemic inflammation, cytokines, hematological indices, autism, mental retardation, attention deficit and hyperactivity disorder, schizophrenia

For citation: Emelina Daria A., Kravchenko Ilya V., Makarov Igor V., Gasanov Rauf F., Prokhorenko Ekaterina S. The Role of Systemic Inflammation in Psychiatric Disorders Development in Children: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):204–212. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2780>

нем детстве, а воздействие на него в эти критические периоды может привести к долгосрочному, персистирующему повреждению ЦНС. Многочисленные исследования свидетельствуют, что развитие расстройств аутистического спектра (РАС), шизофрении, церебрального паралича, эпилепсии, когнитивных нарушений и депрессии связано с активацией иммунитета и системным воспалением в раннем возрасте [1, 2].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Под системным воспалением понимают типовой мультисиндромный фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови и соединительной ткани, а также микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах на заключительных этапах [3]. Выделяют острое и хроническое системное воспаление, в основе которых лежит единый патогенетический механизм — генерализация базовых звеньев программы воспалительного ответа, запущенных в очаге воспаления [4].

Патогенез острого и хронического системного воспаления схож и реализуется следующим образом. Действие повреждающего фактора приводит к ответу клетки, который можно обозначить как клеточный стресс. В числе таких факторов — бактерии, вирусы, неблагоприятные изменения среды (гипоксия, изменение кислотно-щелочного состояния, воздействие токсических веществ), сигнальные молекулы (фрагменты бактериальных клеток, продукты деградации коллагена, фрагменты ДНК и РНК) [3]. Их воздействие приводит к активации внутри клетки ограниченного числа транскрипционных факторов, которые в последующем активируют около 200 генов [3]. Последние запускают специфические, присущие определенному типу клеток функции (например, процесс фагоцитоза) или типовые изменения, характерные для клеточного стресса, — повышение основного обмена, развитие оксидативного стресса, продукцию различных белков, усиливающих устойчивость клетки к повреждающим воздействиям [3]. На этом этапе начинается синтез активированными клетками специфических медиаторов воспаления. Любая активированная клетка способна продуцировать спектр медиаторов воспаления, но наиболее активно это делают такие клетки, как макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы. Основным иницирующим механизмом для развития системной воспалительной реакции является поступление в системный кровоток из очага воспаления провоспалительных цитокинов (интерлейкины (IL) -1 β , -6, -8 и -12, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)), С-реактивного белка, активация системы комплемента и продукция эндотелинов эндотелиоцитами [3, 5]. Последнее влечет за собой нарушения сосудистого тонуса и свертывания крови.

Острые формы системного воспаления обычно приводят к тяжелым, жизнеугрожающим соматическим состояниям, в то время как при хроническом системном воспалении формируется относительно стабильное равновесие между воспалительной реакцией и буферными системами организма, задействованными в противовоспалительном ответе [4, 6]. Как следствие, для хронического системного воспаления характерна, в отличие от острого, относительно «благополучная» адаптация организма к состоянию измененного гомеостаза и меньшая выраженность изменений показателей воспаления [4]. При хроническом системном воспалении противовоспалительные буферные системы организма препятствуют

развитию тяжелых микроциркуляторных расстройств [6]. Кроме того, органная дисфункция при хроническом системном воспалении носит латентный характер и выражается в постепенном снижении функциональных резервов жизненно важных органов [4]. Напротив, острое системное воспаление приводит к серьезным соматическим последствиям, а также к повреждению ЦНС, однако оно ограничено во времени. Такое сильное и кратковременное воздействие может приводить к резидуально-органическим формам психических расстройств. В то же время для таких нарушений развития, как аутизм, детская шизофрения, неуточенные формы умственной отсталости, обычно нехарактерно наличие в анамнезе тяжелых инфекционных, соматических заболеваний или органического повреждения головного мозга, поэтому наибольший интерес представляет именно хроническое системное воспаление, длительно персистирующее и воздействующее на ЦНС на наиболее чувствительных этапах ее формирования.

Изучение механизмов, связывающих системное воспаление с развитием психических расстройств, их тяжестью или прогрессирующим течением, сопряжено с поиском надежных диагностических маркеров системного воспаления. С этой целью чаще всего используется оценка концентрации цитокинов в периферической крови пациентов. Кроме того, роль цитокинов в развитии психических нарушений у детей изучают в двух аспектах: влияние материнских цитокинов на внутриутробного ребенка (так называемая активация иммунитета матери) и изучение биологических маркеров крови, чаще цитокинового профиля, при различных психических заболеваниях.

АССОЦИАЦИЯ АКТИВАЦИИ ИММУНИТЕТА МАТЕРИ С РАЗВИТИЕМ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПОТОМСТВА

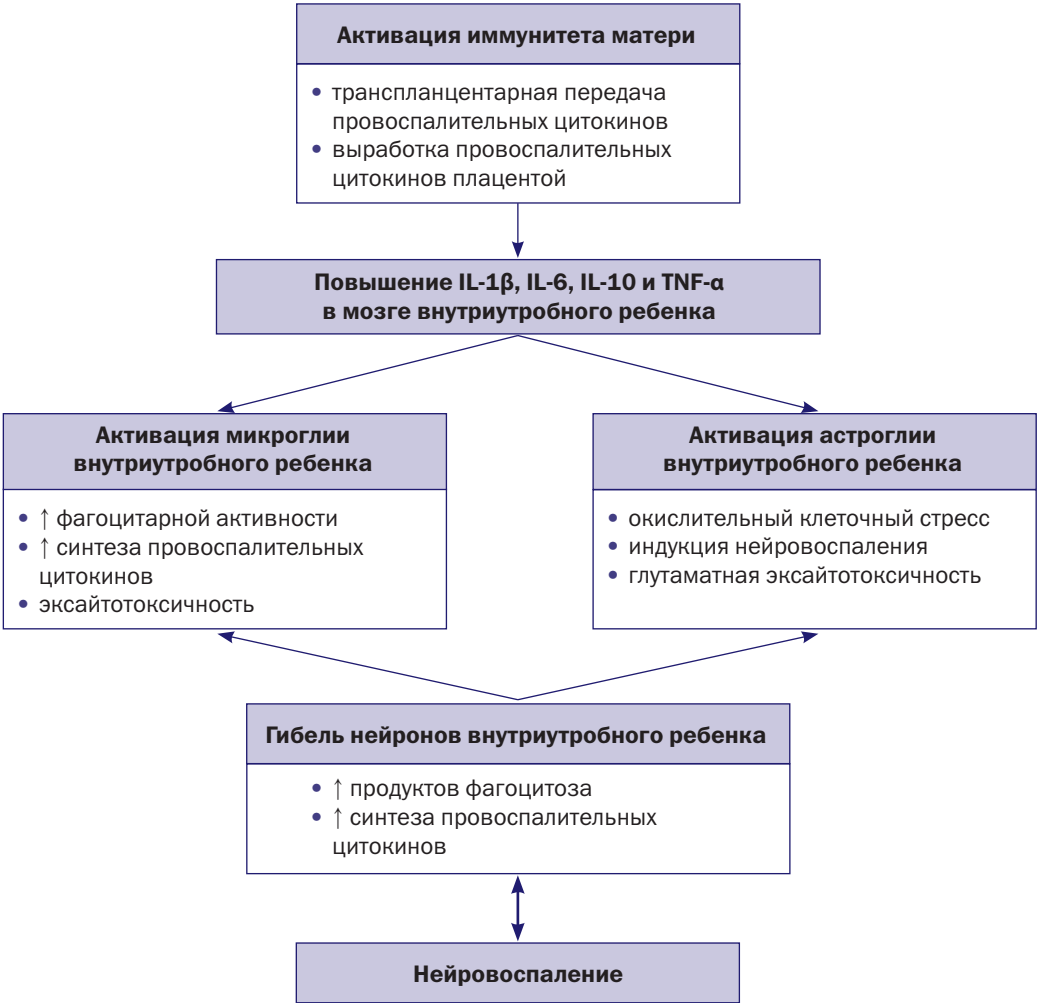
Неоднократно показано, что инфекционные заболевания матери во время беременности увеличивают риск развития психических нарушений у потомства, при этом вид инфекционного агента не имеет значения [7–9]. Под активацией иммунитета матери понимают активацию врожденной и адаптивной иммунных систем вследствие инфекционного или неинфекционного воспаления, аллергических, аутоиммунных заболеваний и стресса [9]. Описана связь активации иммунитета матери с неврологическими и психическими нарушениями у потомства, в частности с РАС [7], шизофренией [10], эпилепсией [8]. Предполагается, что влияние активации иммунитета матери на развитие ЦНС внутриутробного ребенка опосредуется цитокиновым дисбалансом, в частности повышенной выработкой провоспалительных цитокинов [8, 9].

Моделирование эффектов системного воспалительного ответа у матери

Исследования на животных моделях подтвердили связь между инфекцией во время беременности и повышенным риском развития РАС и шизофрении у потомства. Более того, было показано, что одной активации иммунитета матери достаточно, чтобы вызвать нарушение развития у потомства [9]. Механизм влияния такой активации на развитие ЦНС внутриутробного ребенка схематично представлен на рисунке.

В исследовании с использованием крыс модельных животных подвергали внутривенному введению вирусного (dsRNA poly(I:C)) или бактериального антигена (липолисахарида) [11]. Потомство животных, подвергнутое воздействию инфекционных агентов, демонстрировало поведенческие и анатомические нарушения, характер-

Рисунок. Влияние активации иммунитета матери на развитие ЦНС внутриутробного ребенка
Figure. Effects of maternal immunity activation on child's CNS development in utero



Примечание. IL — интерлейкины; TNF — фактор некроза опухоли.
Источник: Емелина Д.А. и соавт., 2024.
Note. IL — interleukins; TNF — tumor necrosis factor.
Source: Emelina D.A. et al., 2024.

ные для людей с РАС и шизофренией. Было показано, что активация иммунитета у материнской особи в течение нескольких часов приводила к увеличению выработки провоспалительных цитокинов в материнском организме и, более того, увеличивала экспрессию IL-1β, IL-6, IL-10 и TNF-α в мозге эмбриона. Также было показано, что введение беременным крысам провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17 или IL-2) забрюшинно может провоцировать развитие схожих с РАС и шизофренией поведенческих отклонений у потомства. У потомства экспериментальных животных наблюдались нарушение моторного и сенсорного развития, дефицит рабочей памяти и повышенная тревожность [11, 12]. Влияние цитокинов материнской особи на развитие патологии у потомства изучали на линии нокаутных по гену IL-6 мышей. В результате у потомства этой линии отклонений в развитии не выявлено [8]. Более того, дополнительное введение животным с активированным иммунитетом у материнской особи антител к IL-6 или IL-17 либо гиперэкспрессия IL-10 (противовоспалительный цитокин) также частично предотвращали развитие патологии [9]. Необходимо отметить ограничения животных моделей психических расстройств. В их числе сложность воспроизведения психопатологи-

ческих симптомов у мышей и возможность влияния на нейроанатомические и поведенческие изменения генетического фона модельной линии животных.

Эпидемиологические исследования

Обсервационные исследования выявили связь между высокой концентрацией цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-α [13]) и риском развития аутизма, а также между концентрацией С-реактивного белка в сыворотке крови матери в I и II триместрах и высоким риском развития шизофрении [10] и аутизма у потомства [14]. В исследовании K.L. Jones и соавт. [15] изучали цитокиновые профили во II триместре гестации матерей, у которых в последующем родились дети с РАС и задержками развития. Группу сравнения составили здоровые сверстники. Было выявлено, что повышение концентрации интерферона гамма (IFN-γ), IL-1α и IL-6 чаще связано с развитием аутизма с интеллектуальными нарушениями у потомства, а более низкие значения IL-8 — с задержками психического развития и аутизмом без сопутствующей интеллектуальной недостаточности. Однако в других исследованиях были получены прямо противоположные результаты. Так, например, M.N. Span и соавт. [16] обнаружили, что оценка

интеллектуального развития детей положительно коррелировала с концентрациями С-реактивного белка и IL-6 матерей во время беременности. Это позволило авторам предположить, что материнское воспаление во время внутриутробного развития может действовать двояко: с одной стороны, способствовать развитию психических нарушений, с другой — мобилизовать адаптивные возможности ЦНС.

БИОМАРКЕРЫ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Цитокиновый профиль периферической крови у детей с психическими расстройствами

Опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, в которых обобщены сведения о цитокиновом профиле у пациентов с аутизмом [17–19]. Согласно результатам этих исследований, у пациентов с аутизмом в сравнении со здоровыми детьми выше концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , IL-1 β и IFN- γ . Схожие результаты получены и в работах российских исследователей [20, 21].

Связь концентраций цитокинов с гиперкинетическим расстройством поведения у детей однозначно не установлена. В работе [22] у подростков с аутизмом и гиперкинетическим расстройством выявлены более высокие концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α по сравнению с группой здоровых сверстников, причем цитокиновые профили различались в зависимости от пола пациентов. Вместе с тем, результаты систематических обзоров несколько отличаются. Так, метаанализ [23] продемонстрировал, что достоверные отличия при гиперкинетическом расстройстве имеются только в уровне TNF- α , который снижен. В другом метаанализе [24] показано, что у детей с гиперкинетическим расстройством в сравнении со здоровыми детьми в периферической крови выше концентрация IL-6 и ниже — TNF- α .

Популяционные когортные исследования, проведенные в Англии [25], Швеции [26] и Финляндии [27], показали, что у детей риск развития шизофрении в старшем возрасте ассоциирован с высокой концентрацией IL-6, С-реактивного белка и увеличением показателя скорости оседания эритроцитов. Отмечены также высокие концентрации IL-1 β , IL-2, IL-6 и IFN- γ у пациентов с первым эпизодом шизофрении в сравнении с группой здоровых сверстников [28]. В другом исследовании у подростков с шизофренией были обнаружены более высокие, чем у здоровых сверстников, уровни IL-6 и TNF- α в плазме крови [29].

Гематологические коэффициенты

По мнению авторов, можно выделить три основные причины, обуславливающие выбор в пользу гематологических коэффициентов (против определения цитокинового профиля) как биомаркеров системного воспаления: экономическая выгода, лабораторная доступность и огромный накопленный материал, который можно использовать в ретроспективных исследованиях.

Гематологические индексы системного воспаления у детей с психическими расстройствами изучали при РАС [30–33], при его осложнении гипердинамическим синдромом [34] и при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [35]. Исследователи исходили из того, что симптомы РАС могут быть связаны с формированием аномального иммунного статуса под влиянием материнских цитокинов, действующих во время внутриутробного развития, сохраняющегося после рождения [33]. Наиболее часто изучаемым гематологическим

индексом воспаления в исследованиях РАС является нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) [31, 33]. Авторы метаанализа [31], подтвердив связь значений этого показателя с РАС, предположили на этом основании наличие у детей с РАС признаков системного воспаления низкой интенсивности. При этом авторы отметили необходимость проведения исследований на больших выборках с применением единой методологии и исключением таких искажающих результаты факторов, как антропологические особенности и сопутствующие заболевания [31].

В ряде исследований пациентов с РАС изучали комбинацию индексов, например НЛО + лейкоцитарно-моноцитарное отношение (ЛМО) + тромбоцитарно-лейкоцитарное отношение (ТЛО) [30], или учет иных факторов: концентрации витамина D [32], витамина B₁₂, фолиевой кислоты и ферритина [34], а также наличие активации иммунитета матери [33]. Была выявлена статистически значимая отрицательная связь между концентрацией витамина D и повышением показателя НЛО у пациентов с аутизмом, тогда как разницы со здоровыми сверстниками по показателям витамина B₁₂, фолиевой кислоты и ферритина обнаружено не было. В исследовании, изучавшем комбинацию гематологических индексов, были обнаружены более высокие показатели количества моноцитов и более низкие показатели ЛМО у пациентов с РАС по сравнению со здоровыми сверстниками [30].

Результаты исследований ассоциации НЛО, ТЛО и ЛМО с СДВГ были обобщены в метаанализе [35]. Было установлено, что у пациентов с указанным синдромом значения НЛО и ТЛО были выше, чем у здоровых сверстников [35]. Так, например, средние значения НЛО у пациентов с СДВГ составили $1,59 \pm 0,84$, в контрольной группе — $1,42 \pm 0,74$ [35]. Однако пока неясно, приобретает ли это количественное отличие качественное клиническое выражение. Другими словами, при каком повышении значений гематологических индексов исследователь может констатировать наличие системного воспаления, а при каком — еще нет. В настоящее время о практическом применении гематологических коэффициентов в клинической практике детского психиатра говорить рано. Для клинического использования необходимо сначала определить референсные значения гематологических индексов для детской популяции с учетом перекреста лейкоцитарной формулы и проанализировать возможные причины ложноположительных результатов.

Гораздо больший объем информации накоплен при изучении гематологических коэффициентов у взрослых с психическими расстройствами — в этом случае также наблюдается тенденция к изучению в исследованиях комбинации гематологических индексов. Во всех известных нам исследованиях обнаружены более высокие показатели НЛО при хронических психозах (шизофрения [36, 37], биполярном расстройстве [38, 39], большом депрессивном расстройстве [40, 41]), СДВГ [35] и тревожных расстройствах [42] в сравнении со здоровыми людьми. Описывается повышение индекса системного иммунного воспаления (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты) практически во всех исследованиях, где он изучался [38, 42, 43].

В некоторых исследованиях была выявлена связь показателей гематологических индексов с полом пациентов при одних и тех же психических расстройствах [36, 38, 44]. Учитывая, что высокие значения гематологических индексов трактуют как маркеры системного воспаления, остается неясным вопрос, каким образом пол

больных связан с проявлениями системного воспаления. Различия в результатах в зависимости от пола описаны и в исследованиях пациентов детского возраста [22, 32].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ЦНС И ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Как было указано выше, цитокины являются ключевым звеном в генерализации воспалительного ответа. Кроме координации иммунного ответа, цитокины также опосредуют нормальную передачу сигналов между клетками иммунного и неиммунного происхождения, в том числе в ЦНС [7]. В этом двунаправленном взаимодействии особую роль играют глиальные клетки.

Микроглия представляет собой иммунные клетки, выполняющие функции резидентных макрофагов в ЦНС, взаимодействует практически со всеми типами клеток головного мозга и принимает активное участие в поддержании гомеостаза и развитии ЦНС [45]. Два наиболее значимых процесса, опосредуемых микроглиальными клетками, — это элиминация (фагоцитоз) поврежденных клеток и синаптический прунинг (удаление лишних синапсов для повышения эффективности межнейронного взаимодействия) [45]. Также микроглия модулирует силу синапса (процесс, определяющий память и способность к обучению), в том числе путем продукции таких нейротрофических факторов, как фактор роста нервов (nerve growth factor) и нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor) [46].

Под воздействием продуктов системной воспалительной реакции (цитокинов) происходит так называемый микроглиальный прайминг — клетки приобретают активированный фенотип M1 [47]. В результате при последующем воздействии каких-либо факторов (инфекционные процессы, метаболические нарушения, воздействие токсинов) активированные микроглиальные клетки проявляют более высокую фагоцитарную активность и продуцируют большее количество провоспалительных цитокинов [48]. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к эксайтотоксичности и далее — к повреждению и гибели нейронов [48]. В свою очередь, продукты фагоцитоза и цитокины запускают процесс активации интактных микроглиальных клеток, поддерживая нейровоспаление [45]. Нарушение работы микроглии приводит к нарушению синаптогенеза [46].

Кроме микроглии системное воспаление активирует также и клетки астроглии. Эти клетки имеют звездчатую форму и своими отростками образуют синапсы с нейронами, клетками мягкой мозговой оболочки и кровеносными сосудами. Функция астроцитов заключается в нейропротекции, иммуномодулировании, защите от окислительного стресса, регулировании синаптической передачи [49]. Астроциты способны высвобождать сигнальные молекулы (глутамат, аденозин, D-серин) в ответ на повышение внутриклеточной концентрации Ca^{++} , что приводит к глиотрансмиссии — активации как отдельных нейронов, так и целых нейронных сетей (концепция трехстороннего синапса) [50]. Таким образом, астроглия осуществляет не только трофическую и защитную функции, но и выступает как модулятор синаптических связей. При нарушении функции астроцитов развиваются окислительный стресс, глутаматная эксайтотоксичность, нейровоспаление, нарушение синаптической передачи [49]. Отдельно следует отметить, что в процессе развития мозга у людей астроциты продуцируют трансформирующий фактор роста бета, необходимый для регуляции

работы белков комплемента, и цитокин IL-33, участвующие в синаптическом прунинге [49, 51]. Реактивная астроглия нарушает нормальное течение синаптогенеза в развивающемся мозге [49].

Большинство цитокинов, циркулирующих в крови, в силу своего размера не способны проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). По этой причине их действие на клетки ЦНС осуществляется иначе — путем диффузии из околожелудочковых органов (за пределами ГЭБ), через черепно-мозговые нервы или путем активации клеток самого ГЭБ с последующей секрецией ими иммуоактивных веществ (цитокинов или простагландинов) [52]. Кроме того, некоторые цитокины (IL-6, IL-1 β , TNF- α) проходят ГЭБ путем активной транспортировки, причем механизмы транспорта для разных цитокинов неодинаковы. Некоторые цитокины (IL-1, IL-6), предположительно, переносятся по механизму трансклеточной диффузии [53, 54], а для TNF- α белком-переносчиком является его рецептор [52]. Вместе с тем, известно, что большое количество провоспалительных цитокинов в периферическом кровеносном русле способствует увеличению проницаемости ГЭБ [52]. Важно отметить, что большинство цитокинов могут синтезироваться и высвобождаться в ЦНС глией или нейронами [48], поэтому совершенно не обязателен их транспорт с периферии.

Клетки развивающейся ЦНС используют цитокины для аутокринной и паракринной передачи сигналов [55], и поскольку многие из этих же цитокинов являются иммуномодуляторами, нормальные процессы развития, опосредованные цитокинами, нарушаются из-за цитокинового дисбаланса. Показано, например, что индукция провоспалительных цитокинов в ответ на инфекцию матери или инфекционное заболевание в раннем возрасте может нарушать нормальное развитие нервной системы [11]. И наоборот, во многих случаях противовоспалительные или регуляторные цитокины уменьшают эффекты провоспалительных цитокинов [9].

Наиболее изучено влияние IL-6 на внутриутробное развитие при материнском воспалении. Материнский IL-6 активирует путь JAK/STAT3 в слое спонгиозотрофобластов плаценты, что приводит к последующей экспрессии генов белков острой фазы [56]. Кроме того, IL-6 нарушает взаимоотношение гормона роста и инсулиноподобного фактора роста наряду с изменениями других плацентарных эндокринных факторов, важных для нормального эмбрионального развития мышей [57]. У линии мышей с частичной делецией рецептора IL-6 в трофобластах плаценты не обнаруживали воспалительных изменений в плаценте и головном мозге плода на фоне активации иммунитета материнских особей, а потомство не демонстрировало поведенческих отклонений. Вероятно, активация IL-6 в плаценте является важным звеном для инициации внутриутробных воспалительных процессов в мозге. Кроме того, IL-6 активирует дифференцировку Т-хелперов, вырабатывающих IL-17 (Th17) [11] — провоспалительный цитокин, определяющий, помимо прочего, и нормальное развитие ЦНС [11]. Исследования показали, что частичное ингибирование дифференцировки лимфоцитов в Th17 у крыс с активацией иммунитета материнских особей предотвращает развитие поведенческих нарушений у потомства [11].

Остается неясным, воздействуют ли провоспалительные цитокины на внутриутробного ребенка напрямую, проникая через плаценту, или косвенно запускают выработку провоспалительных факторов плацентой. Например, M.V. Zaretsky и соавт. [58], изучая плацентарную перфузию на модели изолированной здоровой вор-

синки плаценты человека, показали, что IL-6, но не IL-1 α и TNF- α может проникать через плацентарный барьер в обоих направлениях — как от матери к внутриутробному ребенку, так и от внутриутробного ребенка к матери. Исследование *in vitro* линии вневорсинчатых трофобластов плаценты человека I триместра показало, что человеческие трофобласты способны отвечать на воздействие инфекционных агентов активацией TLR-3 (гена toll-подобного рецептора 3) и дальнейшим синтезом провоспалительных факторов [59]. Вероятнее всего, в патогенезе нарушений внутриутробного развития ЦНС, вызванных активацией иммунитета матери, задействованы оба пути.

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показал, что существуют несколько механизмов влияния системного воспаления на ЦНС. Первый заключается в активации цитокинами глиальных клеток, что приводит к нарушению нормального синаптогенеза и формированию провоспалительного фенотипа микроглии. В дальнейшем такая микроглия обуславливает избыточную воспалительную реакцию в ответ на различные воздействия — инфекции, иммунизацию и даже стресс, что может клинически проявляться в виде регресса приобретенных навыков или временной декомпенсации состояния. Однако необходимо отметить, что активация микроглии и астроглии в ЦНС происходит не только в случае системного воспаления и воздействия цитокинов с периферии. Может иметь место обратный направленный процесс — аномальное функционирование нейронов (например, вследствие генетических причин или нейродегенеративных заболеваний) приводит к приобретению микроглией провоспалительного M1-фенотипа. В случае нарушения функционирования нейронов происходят изменения нейротрансмиссерной сигнализации, что является для микроглиальных клеток своеобразным паттерном, ассоциированным с повреждением. Такой сигнал запускает микроглиальный прайминг, делая клетки более чувствительными к последующим раздражителям, и инициирует развитие системного воспаления [60].

Второй механизм — это изменение экспрессии иммунных молекул, отвечающих за нормальный нейрогенез и модулирующих работу синапсов. Цитокины взаимодействуют с молекулами основного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС I), которые также обнаруживаются в нейронах, где они оказывают негативное влияние на синаптическую пластичность и прунинг, что может приводить к развитию психических нарушений [61]. Также есть данные, что цитокины могут активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, повышая уровни адренокортикотропного гормона, кортикотропина, вазопрессина и кортикостерона, что влечет за собой увеличение выброса кортикостероидов из надпочечников.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических аспектов влияния хронического системного воспаления на ЦНС, имеющийся на сегодняшний день объем данных об изменении маркеров системного воспаления у детей с психическими расстройствами оставляет неоднозначное впечатление. Изучение цитокиновых профилей у детей с психическими расстройствами показало однородные результаты только для пациентов с РАС. По данным метаанализов, у детей с аутизмом отмечается повышение уровней некоторых провоспалительных цитокинов в крови. Однако в отношении СДВГ, шизофрении, задержки психического развития работ гораздо меньше и результаты разнородны. Возможно, по мере накопления данных в будущем можно будет увидеть

какую-то общую тенденцию в профиле цитокинов и для этих психических расстройств.

В оценке системного воспаления при психических расстройствах у детей с применением гематологических коэффициентов также можно отметить спорные моменты. Исследователи ссылаются на мнение предшественников о том, что подобные индексы могут быть использованы в качестве маркеров системных воспалительных реакций [30]. Однако не учитывается, что изначально эти коэффициенты разрабатывались для оценки острой фазы ответа в первые часы или первые сутки после патологического воздействия и применяются в клинической практике отделений интенсивной терапии, как это показано в исследовании R. Zahorec [62]. Такой перенос из практики отделения интенсивной терапии в работу с хроническими расстройствами, проявляющимися с рождения, должен быть обоснован. Кроме того, при оценке гематологических коэффициентов в детском возрасте важным моментом является необходимость учета онтогенетических изменений в количестве лимфоцитов и нейтрофилов в разные возрастные периоды, группы контроля в исследованиях должны быть также подобраны с учетом этого фактора. Среди изученных источников не было найдено исследований, учитывающих физиологический перекрест в лейкоцитарной формуле крови у детей.

Животные модели активации иммунитета у материнской особи демонстрируют однозначное негативное влияние такого системного воспаления на развитие ЦНС потомства и связывают феномен активации с формированием психических расстройств. Однако полностью экстраполировать эти результаты на людей невозможно. Сложно представить, чтобы за длительный срок вынашивания ребенка организм женщины не столкнулся бы с развитием воспалительной реакции в ответ на воздействие окружающей среды. Само состояние гестации может вызывать изменение в цитокиновом профиле женщины с увеличением выработки провоспалительных цитокинов, и это может приводить к преэклампсии, преждевременным родам и другим осложнениям. Однако у большей части беременных все это не приводит к психическим нарушениям у потомства, а также не может объяснить увеличение численности психических расстройств в детской популяции. Вероятнее всего, результат воздействия материнского воспаления на внутриутробного ребенка обусловлен множеством дополнительных факторов, среди которых немаловажную роль играет генетическая предрасположенность. Поэтому данные эпидемиологических исследований влияния материнского воспаления на развитие психических расстройств у детей разноречивы.

Наиболее вероятно, что системная воспалительная реакция как типовой патологический процесс, возникающий в ответ на различные повреждающие воздействия, наблюдается при множестве разнообразных заболеваний (соматических, неврологических, психических, аутоиммунных и т.д.) и не является специфичной для какого-либо отдельного психического расстройства. Этим можно объяснить то, что повышение тех или иных провоспалительных цитокинов обнаруживается при любых психических нарушениях как у детей, так и у взрослых, а также при многих других заболеваниях.

При таком взгляде наибольшую актуальность приобретает оценка степени выраженности системного воспаления и степени его влияния на течение психического расстройства. Используемые в исследованиях методы (уровни цитокинов и гематологические коэффициенты) не позволяют дать такую оценку. Уровни

цитокинов имеют высокую вариабельность в популяции, а также очень чувствительны к влиянию дополнительных внешних факторов (стресс, сопутствующие инфекции, аллергии). Оценка гематологических индексов, как указывалось выше, тоже имеет свои слабые стороны. Последнее время прослеживается тенденция к использованию в исследованиях системного воспаления другого маркера — внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов — нетоз — является одним из элементов системного воспалительного ответа. Использование нетоза как маркера системного воспаления имеет преимущество перед оценкой гематологических коэффициентов. Во-первых, образование нейтрофильных/моноцитарных ловушек связано лишь с активированными лейкоцитами, заканчивающими жизненный цикл [63]. Во-вторых, нетоз может способствовать разрушению эндотелиального барьера, провоцируя нарушение микроциркуляторного кровотока, тканевой гиперперфузии [64]. В-третьих, было обнаружено, что различное соотношение внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов характерно для различных стадий и степеней тяжести системного воспалительного ответа [65]. И наконец, было доказано, что нетоз является обязательным фактором широкого круга системных воспалительных и аллергических заболеваний [66]. Таким образом, более перспективным представляется определение количества внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов с учетом их отношения друг к другу. Такой диагностический подход позволит избежать влияния физиологических и онтогенетических колебаний, характерных для используемых в настоящее время биологических маркеров системного воспаления. При подготовке настоящего обзора не было найдено работ, использующих данный показатель у пациентов психиатрического профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные знания позволяют утверждать, что хроническое системное воспаление может оказывать влияние на развитие ребенка и формирование психических нарушений, однако на сегодняшний день невозможно точно оценить степень его эффекта у детей с психическими расстройствами. Основной целью изучения патогенеза любых заболеваний является разработка эффективной медикаментозной терапии. Поэтому ключевым, на наш взгляд, является вопрос, можно ли расценивать хроническое системное воспаление как терапевтическую мишень при ведении пациентов с психическими расстройствами, в особенности детского возраста. В связи с этим представляются актуальными проведение более масштабных продольных исследований для оценки выраженности системного воспаления и его влияния на тяжесть и динамику заболевания, а также выделение на основании полученных данных определенных клинических фенотипов среди

детей с психическими расстройствами для дальнейшей оценки эффективности противовоспалительной терапии у целевой группы пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

FINANCING SOURCE

The study was carried out within the national assignment of National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev of the Ministry of Health of Russian Federation for 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Емелина — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редакторская подготовка.

И.В. Кравченко — поиск и анализ литературных источников.

И.В. Макаров — научное руководство.

Р.Ф. Гасанов — формулирование идеи, основной цели и задач исследования.

Е.С. Прохоренко — помощь в подготовке черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Daria A. Emelina — literature search and analysis, manuscript draft writing, editorial preparation.

Ilya V. Kravchenko — literature search and analysis.

Igor V. Makarov — academic advising.

Rauf F. Gasanov — statement of idea, primary aim, and objectives of the study.

Ekaterina S. Prokhorenko — assistance in manuscript draft preparation.

ORCID

Д.А. Емелина

<https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

И.В. Кравченко

<https://orcid.org/0000-0002-0175-2453>

И.В. Макаров

<https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Р.Ф. Гасанов

<https://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

Е.С. Прохоренко

<https://orcid.org/0000-0002-3867-548X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Jiang NM, Cowan M, Moonah SN, et al. The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. *Trends Mol Med*. 2018;24(9): 794–804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.06.008>
- Устинова Н.В., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. Когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения у детей с респираторными аллергическими заболеваниями: причины и пути решения // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 3. — С. 226–239. — <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2757> [Ustinova NV, Karkashadze GA,

Namazova-Baranova LS. Cognitive, Emotional, and Behavioral Disorders in Children with Respiratory Allergic Diseases: Causes and Solutions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):226–239. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2757>

3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Медицинская иммунология*. — 2012. — Т. 14. — № 1-2. — С. 9–20. [Chereshnev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological

mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology*. 2012;14 (1-2):9–20. (In Russ).]

4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // *Цитокины и воспаление*. — 2008. — Т. 7. — № 4. — С. 3–10. [Gusev EY, Yurchenko LN, Chereshnev VA, et al. Chronic systemic inflammation as typical pathological process. *Cytokines and inflammation*. 2008;7(4):3–10. (In Russ).]
5. Gotts JE, Matthey MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
6. Zotova N, Zhuravleva Y, Chereshnev V, Gusev E. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1144. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021144>
7. Tioleco N, Silberman AE, Stratigos K, et al. Prenatal maternal infection and risk for autism in offspring: A meta-analysis. *Autism Res*. 2021;14(6):1296–1316. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.2499>
8. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):643–660. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.187>
9. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353(6301):772–777. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aag3194>
10. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, et al. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry*. 2014;171(9):960–968. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121579>
11. Choi GB, Yim YS, Wong H, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*. 2016;351(6276):933–939. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad0314>
12. Woods RM, Lorusso JM, Fletcher J, et al. Maternal immune activation and role of placenta in the prenatal programming of neurodevelopmental disorders. *Neuronal Signal*. 2023;7(2):NS20220064. doi: <https://doi.org/10.1042/NS20220064>
13. Zhao H, Zhang H, Liu S, et al. Association of Peripheral Blood Levels of Cytokines With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:670200. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.670200>
14. Brown AS, Sourander A, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol Psychiatry*. 2014;19(2):259–264. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.197>
15. Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry*. 2017;22(2):273–279. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.77>
16. Spann MN, Monk C, Scheinost D, Peterson BS. Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. *J Neurosci*. 2018;38(11):2877–2886. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2272-17.2018>
17. Nour-Eldine W, Ltaief SM, Abdul Manaph NP, et al. In search of immune cellular sources of abnormal cytokines in the blood in autism spectrum disorder: A systematic review of case-control studies. *Front Immunol*. 2022;13:950275. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.950275>
18. Saghaizadeh A, Ataieina B, Keynejad K, et al. Anti-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2019;123:154740. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154740>
19. Masi A, Quintana DS, Glozier N, et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2015;20(4):440–446. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.59>
20. Худякова М.И., Черевко Н.А., Новиков П.С., Березовская К.В. Особенности цитокинового профиля у детей с расстройством аутистического спектра // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 174–178. — doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-174-178> [Khudiakova MI, Cherevko NA, Novikov PS, Berезovskaya KV. Features of the cytokine profile in children with autism spectrum disorder. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):174–178. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-174-178>]

21. Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Уровни IL-6 и IFN-γ у детей с шизофренией и расстройствами аутистического спектра с различными фенотипами социального поведения // *Российский иммунологический журнал*. — 2019. — Т. 22. — № (2-1). — С. 599–601. — doi: <https://doi.org/10.31857/S102872210007012-8> [Filippova YY, Burmistrova AL. Levels of IL-6 and IFN-γ in children with schizophrenia and autism spectrum disorders with different phenotypes of social behavior. *Russian Journal of Immunology*. 2019;22(2-1):599–601. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31857/S102872210007012-8>]
22. Ferencova N, Visnovcova Z, Ondrejka I, et al. Peripheral Inflammatory Markers in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder at Adolescent Age. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11710. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241411710>
23. Chang JP, Su KP, Mondelli V, et al. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):430. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0>
24. Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;118:110581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110581>
25. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1121–1128. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1332>
26. Kappellmann N, Khandaker GM, Dal H, et al. Systemic inflammation and intelligence in early adulthood and subsequent risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: a longitudinal cohort and co-relative study. *Psychol Med*. 2019;49(2):295–302. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291718000831>
27. Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study. *Brain Behav Immun*. 2017;59:253–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.09.008>
28. Lesh TA, Careaga M, Rose DR, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):165. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1197-2>
29. Li Y, Jinxiang T, Shu Y, et al. Childhood trauma and the plasma levels of IL-6, TNF-α are risk factors for major depressive disorder and schizophrenia in adolescents: A cross-sectional and case-control study. *J Affect Disord*. 2022;305:227–232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.020>
30. Tural Hesapcioglu S, Kasak M, Citak Kurt AN, et al. High monocyte level and low lymphocyte to monocyte ratio in autism spectrum disorders. *Int J Dev Disabil*. 2017;65(2):73–81. doi: <https://doi.org/10.1080/20473869.2017.1371369>
31. Arteaga-Henriquez G, Lugo-Marín J, Gisbert L, et al. Activation of the Monocyte/Macrophage System and Abnormal Blood Levels of Lymphocyte Subpopulations in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14329. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214329>
32. Esnafoglu E, Subaşı B. Association of low 25-OH-vitamin D levels and peripheral inflammatory markers in patients with autism spectrum disorder: Vitamin D and inflammation in Autism. *Psychiatry Res*. 2022;316:114735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114735>
33. Ellul P, Maruani A, Peyre H, et al. Abnormal neutrophil-to-lymphocyte ratio in children with autism spectrum disorder and history of maternal immune activation. *Sci Rep*. 2023;13(1):22424. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49789-5>
34. Topal Z, Tufan AE, Karadag M, et al. Evaluation of peripheral inflammatory markers, serum B12, folate, ferritin levels and clinical correlations in children with autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nord J Psychiatry*.

- 2022;76(2):150–157. doi: <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1946712>
35. Gędek A, Modrzejewski S, Gędek M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1258868. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1258868>
36. Frota IJ, de Oliveira ALB, De Lima DN Jr, et al. Decrease in cognitive performance and increase of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with higher doses of antipsychotics in women with schizophrenia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):558. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05050-x>
37. Yang C, Tian Y, Yang X, et al. Hematological and inflammatory markers in Han Chinese patients with drug-free schizophrenia: relationship with symptom severity. *Front Immunol*. 2024;15:1337103. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337103>
38. Dadouli K, Janho MB, Hatziefthimiou A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammatory Index in Different States of Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2022;12(8):1034. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci12081034>
39. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2021;11(1):58. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11010058>
40. Velasco A, Lengvenyte A, Rodriguez-Revuelta J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depressed patients with suicidal behavior: A systematic review. *Eur Psychiatry*. Published online 2023:1–25. doi: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.18>
41. Pethő B, Kovács MÁ, Simon D, et al. Investigation of peripheral inflammatory biomarkers in association with suicide risk in major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2024;15:1321354. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1321354>
42. Berkol TD, Özönder Ünal I. Exploring the clinical characteristics and etiological factors of comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder. *Biomol Biomed*. 2023;23(6):1136–1145. doi: <https://doi.org/10.17305/bb.2023.9690>
43. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Inflammatory Marker, as a Predictor of Bipolar Type in Depressed Patients: A Quest for Biological Markers. *J Clin Med*. 2021;10(9):1924. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10091924>
44. Cheng Y, Wang Y, Wang X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:893097. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.893097>
45. Гоголева В.С., Друцкая М.С., Атретханы К.С.Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении // *Молекулярная биология*. — 2019. — Т. 53. — № 5. — С. 790–798. — doi: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050057> [Gogoleva VS, Drutskaya MS, Atratkhanys KS. The Role of Microglia in the Homeostasis of the Central Nervous System and Neuroinflammation. *Molecular Biology*. 2019;53(5):790–798. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050057>]
46. Cornell J, Salinas S, Huang HY, Zhou M. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. *Neural Regen Res*. 2022;17(4):705–716. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.322423>
47. Paolicelli RC, Sierra A, Stevens B, et al. Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads. *Neuron*. 2022;110(21):3458–3483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.020>
48. Woodburn SC, Bollinger JL, Wohleb ES. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):258. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>
49. Горбачева Л.Р., Помыткин И.А., Сурин А.М. и др. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы // *Российский педиатрический журнал*. — 2018. — Т. 21. — № 1. — С. 46–53. — doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53> [Gorbacheva LR, Pomytkin IA, Surin AM, et al. Astrocytes and their role in the pathology of the central nervous system. *Russian Pediatric Journal*. 2018;21(1):46–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53>]
50. Leonard EM, Nurse CA. The Carotid Body “Tripartite Synapse”: Role of Gliotransmission. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1427:185–194. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-32371-3_20
51. Jiao M, Li X, Chen L, et al. Neuroprotective effect of astrocyte-derived IL-33 in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):251. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01932-z>
52. Dyatlova AS, Novikova NS, Yushkov BG, et al. The Blood-Brain Barrier in Neuroimmune Interactions and Pathological Processes. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(5):590–599. doi: <https://doi.org/10.1134/S1019331622050100>
53. Erickson MA, Wilson ML, Banks WA. In vitro modeling of blood-brain barrier and interface functions in neuroimmune communication. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00187-3>
54. Estes ML, McAllister AK. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(8):469–486. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3978>
55. Monet MC, Quan N. Complex Neuroimmune Involvement in Neurodevelopment: A Mini-Review. *J Inflamm Res*. 2023;16:2979–2991. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S410562>
56. Tsukada T, Shimada H, Sakata-Haga H, et al. Molecular mechanisms underlying the models of neurodevelopmental disorders in maternal immune activation relevant to the placenta. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019;59(3):81–87. doi: <https://doi.org/10.1111/cga.12323>
57. Wu WL, Hsiao EY, Yan Z, et al. The placental interleukin-6 signaling controls fetal brain development and behavior. *Brain Behav Immun*. 2017;62:11–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.007>
58. Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, et al. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):546–550. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000114980.40445.83>
59. Abrahams VM, Schaefer TM, Fahey JV, et al. Expression and secretion of antiviral factors by trophoblast cells following stimulation by the TLR-3 agonist, Poly(I:C). *Hum Reprod*. 2006;21(9):2432–2439. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/del178>
60. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1437(1):57–67. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13712>
61. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530(7589):177–183. doi: <https://doi.org/10.1038/nature16549>
62. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
63. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134–147. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
64. Zhang H, Wang Y, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023;13(1):e1170. doi: <https://doi.org/10.1002/ctm2.1170>
65. Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И. и др. Нейтрофильные и моноцитарные экстраклеточные ловушки в диагностике постковидного синдрома // *Вестник РГМУ*. — 2022. — № 6. — С. 84–88. — doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.057> [Salmasi JM, Poryadin GV, Panina MI, et al. Neutrophil and monocyte extracellular traps in the diagnosis of post-covid syndrome. *Bulletin of RGMU*. 2022;(6):84–88. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.057>]
66. Lee KH, Kronbichler A, Park DD, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(11):1160–1173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.012>

Е.К. Кульбачинская, В.В. Березницкая

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Диагностика катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии

Контактная информация:

Кульбачинская Екатерина Константиновна, врач детский кардиолог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ассистент кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 125412, Москва, Талдомская улица, д. 2, тел.: +7 (495) 483-30-65, e-mail: Katerina.mgmu@mail.ru

Статья поступила: 10.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) — первичное электрическое заболевание сердца, которое характеризуется развитием полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии в ответ на адренергическую стимуляцию, вызванную физической или эмоциональной нагрузкой. Основным клиническим проявлением КПЖТ являются обморочные состояния, вызываемые физическими упражнениями, эмоциональным стрессом или применением бета-адреномиметиков. Для заболевания характерна высокая летальность при отсутствии лечения. Трудности доклинической диагностики и задержка диагностики КПЖТ даже после манифестации клинических признаков заболевания обуславливают необходимость анализа и систематизации данных о причинах развития, особенностях клинических проявлений заболевания и существующих диагностических подходах. В настоящей работе особое внимание уделено анализу молекулярно-генетических причин заболевания и спектра ассоциированных нарушений у больных с КПЖТ в связи с диагностикой, тактикой ведения и определением прогноза. Отмечены направления дальнейших исследований для повышения качества диагностики и снижения летальности в когорте больных с КПЖТ.

Ключевые слова: катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, ген RYR2, ген CASQ2, первичные каналопатии, внезапная сердечная смерть

Для цитирования: Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Диагностика катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(4):213–219. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2773>

ВВЕДЕНИЕ

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) является наследственной каналопатией и одной из причин внезапной сердечной смерти детей. Распространенность КПЖТ оценивается в пределах от 1 на 4 тыс. (Финляндия) [1] до 1 на 100 тыс. населения (Дания) [2]. Однако экстраполяция этих оценок на другие страны имеет свои ограничения, обусловленные

накоплением генетических вариантов, ассоциированных с КПЖТ, в определенных популяциях [1]. Кроме того, распространенность КПЖТ может быть недооценена по причине редкости заболевания и, вместе с тем, трудностей верификации диагноза. Последнее требует проведения специализированных исследований, таких как холтеровское мониторирование ЭКГ и тредмил-тест, использование которых с целью скрининга по понят-

Ekaterina K. Kulbachinskaya, Vera V. Bereznitskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is primary electrical heart disease characterized by development of polymorphic, including bidirectional, ventricular tachycardia in response to adrenergic stimulation caused by physical or emotional stress. The major CPVT's clinical manifestation is faintness caused by exercises, emotional stress, or beta-adrenergic agonists administration. This disease has high mortality rate without any treatment. The difficulties of preclinical diagnosis as well as late diagnosis after CPVT's clinical signs manifestation dictate the need to analyze and systematize all the data on disease's causes, clinical manifestations, and existing diagnostic approaches. This work has particular focus on the analysis of the disease molecular genetic causes and the spectrum of associated disorders in patients with CPVT regarding its diagnosis, management, and prognosis. Future research topics were determined for improving diagnosis quality and reducing mortality of patients with CPVT.

Keywords: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, RYR2 gene, CASQ2 gene, primary channelopathies, sudden cardiac death

For citation: Kulbachinskaya Ekaterina K., Bereznitskaya Vera V. Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):213–219. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2773>

ным причинам ограничено. Затрудняют диагностику КПЖТ также и вариабельность клинической картины, наличие множественных «масок» заболевания, эпизодичность некоторых клинических проявлений, а также низкая осведомленность медицинских работников [3]. Как следствие, задержка между клинической манифестацией заболевания и установлением диагноза в большинстве случаев составляет более года [4, 5]. Существующая неопределенность относительно распространенности КПЖТ обуславливает необходимость проведения эпидемиологических исследований, а также создания единого российского регистра больных с КПЖТ для сбора и систематизации индивидуальных данных.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Генетическая природа КПЖТ впервые была показана в связи с участком хромосомы 1q42-q43 [6]. В последующем была установлена связь КПЖТ с геном *RYR2*, кодирующим рианодинорный рецептор 2-го типа [7], а аутосомно-рецессивной формы заболевания — с геном *CASQ2*, кодирующим кардиальную форму кальсеквестрина [8]. В редких случаях (не более 1–2% от всех клинически схожих с КПЖТ фенотипов) развитие КПЖТ обусловлено патологическими вариантами генов *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TECRL* и *TRD*, отвечающих за внутриклеточный гомеостаз кальция [9]. Патологические варианты гена *RYR2* ответственны за развитие заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования и выявляются в 65% случаев болезни [10]. При этом около половины всех вариантов регистрируют *de novo* [11]. Наиболее распространены миссенс-мутации, приводящие к замене одного аминокислотного остатка на другой в белке, кодируемом геном [12].

Рианодинорный рецептор 2-го типа находится на поверхности саркоплазматического ретикула — мембранной органеллы, основной функцией которой являются хранение и регуляция уровня кальция внутри клетки. Рианодинорный рецептор представляет собой гомотетрамер и является одним из самых крупных ионных каналов в организме человека [13]. В норме при возникновении электрического импульса в сердце кальций высвобождается из саркоплазматического ретикула путем открытия рианодинорного рецептора и переходит в цитоплазму. Это активирует взаимодействие между нитями актина и миозина, приводя к сокращению сердечной мышцы [14]. Избыточное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула при дефектном рианодинорном рецепторе приводит к изменению заряда на внутренней стороне клеточной мембраны, что провоцирует возникновение аритмии по типу триггерной активности вследствие развития поздних постдеполяризаций [15]. Последние представляют собой преждевременную деполяризацию кардиомиоцитов, следующую сразу после завершения фазы реполяризации, то есть в период относительной рефрактерности. Вследствие этого возникает как желудочковая [16], так и наджелудочковая спонтанная эктопическая активность [17]. Описаны также случаи развития КПЖТ в связи с вариантами гена *RYR2*, приводящими к потере функции рианодинорного рецептора и сопровождающимися появлением ранних постдеполяризаций, провоцирующих развитие тахикардии по типу *re-entry* [12]. В связи с характерными клиническими проявлениями болезни при потере функций рецептора (меньшая диагностическая значимость тредмил-теста, более редкое развитие синкопальных состояний с манифестацией заболевания

с внезапной остановки кровообращения или внезапной сердечной смерти) такое нарушение некоторыми авторами определяется как «синдром недостаточности высвобождения кальция» [18, 19]. В настоящее время вопрос о единстве подходов к дифференциальной диагностике и лечению КПЖТ и синдрома недостаточности высвобождения кальция остается открытым.

Следует отметить, что ген *RYR2* экспрессируется в клетках не только сердечной мышцы, но и головного мозга и поджелудочной железы [20]. В частности, рианодинорный рецептор 2-го типа преобладает в коре головного мозга и в зубчатой извилине гиппокампа [20], связанной с формированием таких когнитивных процессов, как внимание и память. Их нарушение в результате изменения структуры рецептора обсуждается далее.

В связи с тем, что нормальное функционирование рианодинорного рецептора является краеугольным камнем внутриклеточного гомеостаза кальция, на ранних этапах изучения наследственной природы КПЖТ преобладало мнение, что все редкие варианты гена *RYR2* являются патогенными. Если вариант не встречался в 50–400 контрольных выборках, то вероятность его патогенности считалась высокой [21]. Однако в последующем было показано, что варианты гена *RYR2*, не приводящие к развитию заболевания, выявляются не менее чем в 3% случаев [21]. Наличие редких, но доброкачественных вариантов гена вносит неопределенность в интерпретацию результатов генетического тестирования. «Золотым стандартом» определения степени влияния варианта гена на структуру и функцию белка является оценка функциональной значимости этого варианта с помощью клеточных моделей. Однако тестирование всех вариантов, детектируемых в таком большом гене, как *RYR2*, представляется невозможным [22]. Более того, компьютерные программы предсказания патогенности генетических вариантов могут давать противоречивые результаты [22]. По этой причине обнаружение вариантов гена *RYR2* с неопределенной значимостью ставит перед врачом непростую задачу о тактике наблюдения пациента, что особенно актуально при отсутствии клинических или электрофизиологических проявлений болезни. В связи с этим были предприняты попытки разграничить патогенные и доброкачественные варианты гена *RYR2*, опираясь на информацию о симптоматике заболевания и наличии диагноза, подтвержденного мнением нескольких врачей-кардиологов. Так, J.D. Kapplinger и соавт., сопоставляя клинические и генетические данные, показали, что патогенные варианты гена *RYR2* наиболее часто обнаруживают в экзонах 3, 8, 14, 43, 47–49, 81, 83, 88–90, 93, 95, 97–101, 103, 105 (всего 21) [23]. При этом из 1200 пациентов, включенных в это исследование с подозрением на КПЖТ, только у 78 больных наличие заболевания не вызывало сомнений.

Патогенные варианты гена *CASQ2* обнаруживают не более чем в 5% случаев КПЖТ [10]. Ген *CASQ2* отвечает за синтез кардиальной изоформы кальсеквестрина, который находится в саркоплазматическом ретикуле клеток сердечной мышцы. Этот белок, известный как кальсеквестрин-2, участвует в связывании ионов кальция в терминальных цистернах саркоплазматического ретикула и играет важную роль в регуляции их высвобождения через рианодинорный рецептор [8]. Патогенные варианты гена *CASQ2* приводят к нарушению способности кальсеквестрина-2 связывать ионы Ca^{2+} и, как следствие, к избыточному накоплению последних в цитоплазме и поздним постдеполяризациям. Заболевание проявляется клинически при наличии варианта гена *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной

форме, что указывает на аутосомно-рецессивный тип наследования [8]. Вместе с тем, описаны редкие случаи клинических проявлений болезни у пациентов с гетерозиготными вариантами гена *CASQ2* [10, 24]. В таких случаях проявления КПЖТ могут быть связаны с особенностями структуры белка кальсеквестрина-2, который при невозможности димеризации удаляется из саркоплазматического ретикулума и разрушается [24]. Заболевание, связанное с вариантами гена *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме, как правило, отличается более тяжелым течением (раннее начало, высокий риск смерти, низкая эффективность бета-адреноблокаторов) по сравнению с формами, обусловленными патогенным вариантом гена *RYR2* [10, 24, 25].

Более редкими причинами КПЖТ являются патогенные варианты в других генах (*CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TECRL* и *TRD*), экспрессия которых влияет на гомеостаз кальция внутри клеток. Тем не менее, в настоящее время описано около 20 клинических случаев КПЖТ, ассоциированной с вариантами гена *TECRL* с аутосомно-рецессивным типом наследования [26–28]. Примечательно, что фенотипические особенности указанных случаев имеют черты некоторых первичных электрических заболеваний сердца, и в частности синдрома удлиненного интервала QT и КПЖТ, и в совокупности формируют отдельную группу клинических проявлений. На клеточных моделях показано, что в гене *TECRL* преимущественно содержится информация о белках саркоплазматического ретикулума, которые играют ключевую роль в обмене жирных кислот и поддержании кальциевого гомеостаза внутри клетки. Было сделано предположение, что нарушение внутриклеточного метаболизма жирных кислот непосредственно влияет на функцию ионных каналов и кальций-связывающих белков [29]. Нарушение гомеостаза кальция, в свою очередь, может приводить к аритмии по типу триггерной активности, что является характерным признаком КПЖТ. Однако остается неопределенным, насколько существующие подходы к диагностике и лечению больных с классическим фенотипом КПЖТ воспроизводимы у пациентов с редкими генетическими вариантами болезни.

ДИАГНОСТИКА КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Клиническая картина

Основные клинические проявления КПЖТ — синкопальные состояния и внезапная остановка кровообращения с возможным наступлением внезапной сердечной смерти [10]. Хотя для пациентов с КПЖТ характерны аритмогенные события, возникающие в ответ на эмоциональную и/или физическую нагрузку, описаны также случаи появления желудочковых аритмий в состоянии покоя, например во время отдыха или сна [10, 30]. В редких случаях пациенты могут жаловаться на учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца и ухудшение самочувствия при физической или эмоциональной нагрузке [31]. Средний возраст манифестации заболевания варьирует, по данным крупных исследований, в диапазоне от 7 до 12 лет [10, 24]. В настоящее время КПЖТ является одной из причин внезапной сердечной смерти [32] и ассоциирует с риском развития внезапной сердечной смерти при отсутствии лечения [33].

Инструментальные методы диагностики

«Золотым стандартом» диагностики КПЖТ считается проведение нагрузочных тестов, как правило, тредмил-теста, с помощью которого воспроизводимы типичные

для этого заболевания нарушения сердечного ритма — залпы полиморфной и/или двунаправленной желудочковой тахикардии [34]. При невозможности проведения тредмил-теста, например, в силу возраста ребенка или негативного отношения пациента к исследованию, диагноз может быть установлен с помощью холтеровского мониторирования, в том числе многосуточного мониторинга сердечного ритма [35]. По нашему мнению, в результате холтеровского мониторирования может быть получена дополнительная информация о спектре нарушений сердечного ритма у пациента, например, если регистрируются суправентрикулярные тахикардии. Также следует отметить, что у больных с преимущественно эмоциональными триггерами аритмогенных событий холтеровское мониторирование может играть первостепенное значение. В ряде случаев при получении противоречивых результатов инструментального обследования с целью подтверждения диагноза у взрослых, но не у детей могут быть применены лекарственные пробы с изопроterenолом и эпинефрином, что также отражено в клинических рекомендациях по диагностике и лечению КПЖТ [34]. Однако следует учитывать, что медикаментозные пробы с адреналином в целом обладают более низкой чувствительностью в случае диагностики КПЖТ, чем тредмил-тест, и не используются в рутинной практике [36].

Спектр нарушений сердечного ритма

Типичным электрофизиологическим признаком нарушения сердечного ритма при КПЖТ является полиморфная желудочковая экстрасистолия при пороговых значениях частоты сердечных сокращений (ЧСС), как правило, более 100–120 уд./мин с последующим развитием залпов полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии, которая, в свою очередь, может сменяться фибрилляцией желудочков [31]. Более высокие пороговые значения ЧСС (140–155 уд./мин) значительно затрудняют своевременную диагностику заболевания [37].

Известно, что, помимо желудочковых нарушений ритма, для больных с КПЖТ характерны брадикардия и укорочение интервала PQ. Было показано, например, что синусовая брадикардия может быть единственной находкой на ЭКГ при отсутствии клинической симптоматики [38]. По разным данным, она обнаруживается у 18–57% больных [39, 40]. Наличие синусовой брадикардии, равно как и суправентрикулярных нарушений ритма у больных с КПЖТ, послужило основанием для предположения о патогенетической роли проводящих путей миокарда не только желудочков, но также и предсердий [41]. При этом известно, что суправентрикулярные нарушения ритма могут быть первыми признаками заболевания [42]. Оценки частоты случаев суправентрикулярных нарушений ритма среди больных с КПЖТ варьируют, по разным данным, от 6 до 100% [2, 43, 44]. Можно предположить, что широта указанного диапазона связана, в частности, с различной продолжительностью наблюдения. Некоторые нарушения сердечного ритма у пациентов с КПЖТ трудно выявить при однократном рутинном обследовании, и они могут быть обнаружены только при длительном мониторировании, например, с использованием имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора [44]. Недиагностированные суправентрикулярные аритмии, которые способны служить триггерами желудочковой эктопической активности, могут объяснять более высокую эффективность комбинированной антиаритмической терапии по сравнению с монотерапией бета-адреноблокатором у пациентов с КПЖТ [45].

Сочетание с некомпактной кардиомиопатией

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, диагноз КПЖТ свидетельствует о первичной электрической патологии сердца в отсутствие ишемических и структурных нарушений, в том числе кардиомиопатий [34]. Однако среди больных с КПЖТ описаны случаи некомпактного миокарда. Например, Y. Nozaki и соавт. проанализировали течение КПЖТ у трех больных из неродственных семей с миссенс-мутацией в гене *RYR2* (R169Q) с усилением функции белка и обнаружили у всех пациентов эхокардиографические признаки некомпактной кардиомиопатии [46]. Функциональный анализ варианта гена *RYR2* показал наличие выраженного нарушения функции рианодинного рецептора с нарушением кальциевых токов. Известны и другие случаи сочетания некомпактной кардиомиопатии и КПЖТ у больных с патогенными вариантами гена *RYR2* как с усилением, так и с потерей функции белка, что позволяет предположить единую генетическую основу как структурных, так и электрических нарушений [47, 48]. В связи с этим было выдвинуто предположение об изменении структуры миокарда с образованием некомпактности в результате нарушения сигнальных путей с участием Ca^{2+} внутри клетки, однако в настоящее время этот вопрос остается малоизученным [49]. Лишь в одном исследовании, проведенном с моделированием патогенного варианта гена *RYR2* (I4855M) у животных, была продемонстрирована связь между указанным вариантом и развитием как первичной каналопатии, так и некомпактного миокарда [49].

Эпилепсия и интеллектуальная недостаточность

Известно, что наиболее частым диагнозом, который ошибочно устанавливается у больных с КПЖТ, является эпилепсия [50, 51]. Предположительно, это связано с отсутствием изменений на стандартной ЭКГ, особенностями клинических проявлений — синкопальными состояниями с нарушением мышечного тонуса, в ряде случаев — с непроизвольным мочеиспусканием, что может быть расценено как эпилептический приступ. И хотя в большинстве случаев диагноз КПЖТ исключает эпилепсию в качестве причины синкопе, установлено, что возможно сочетание обоих состояний (КПЖТ и детской доброкачественной парциальной эпилепсии с центро-темпоральными спайками, также известной как роландическая эпилепсия [52], или эпилептиформной активности по данным ЭЭГ [53]). Кроме того, описан случай клинической манифестации эпилепсии, ассоциированной с патологическим вариантом гена *RYR2* [54].

У пациентов с КПЖТ может отмечаться и снижение интеллектуальных способностей, что было подтверждено в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании с участием 421 пациента (больные, перенесшие внезапную остановку кровообращения до выявления когнитивных изменений, были исключены из исследования) [43]. Снижение интеллекта описано у 8% больных (у 34 человек), при этом у 9 пациентов, кроме этого, отмечалось расстройство аутистического спектра, у 3 — синдром дефицита внимания и гиперактивности, у 2 — оба нарушения. Эти расстройства могли быть следствием нарушения экспрессии гена *RYR2* в клетках головного мозга. Однако большинство пациентов до установления диагноза КПЖТ испытывали неоднократные синкопальные состояния, что само по себе может приводить к ишемическому повреждению головного мозга. По этой причине патогенетический механизм неврологических нарушений у больных с КПЖТ остается неустановленным [55].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ПЕРВИЧНЫМИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА

Дифференциальная диагностика в случае КПЖТ включает в себя такие первичные электрические заболевания сердца, как синдром Андерсен — Тавила и синдром удлиненного интервала QT [56]. Необходимость дифференциальной диагностики указанных состояний продиктована различиями в прогнозе исходов заболеваний (например, прогноз при КПЖТ более неблагоприятный, чем при синдроме Андерсен — Тавила [57]) и тактике их лечения.

При молекулярно-генетическом исследовании у 80% пациентов с синдромом Андерсен — Тавила обнаруживаются патологические изменения в гене *KCNJ2*, кодирующем альфа-субъединицу белка Kir2.1, который участвует в формировании каналов входящего калиевого тока [56]. Несмотря на наличие характерных фенотипических особенностей, таких как лицевой дисморфизм, скелетные аномалии и неврологические нарушения с периодическими параличами, у 30% пациентов наблюдаются изолированные нарушения сердечного ритма [58]. Двухнаправленная желудочковая тахикардия и регистрация зубцов U на стандартной ЭКГ покоя, а также синкопальные состояния при физической или эмоциональной нагрузке могут наблюдаться как при КПЖТ, так и при синдроме Андерсен — Тавила. Y.Y. Ipoue и соавт., анализируя результаты тредмил-теста, выполненного по протоколу Bruce у 51 одного пациента с генетически подтвержденным первичным электрическим заболеванием сердца, показали, что ответ на нагрузку у больных с КПЖТ и с синдромом Андерсен — Тавила неодинаков [57]. В частности, желудочковая экстрасистолия преимущественно с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса, что свидетельствует об источнике эктопии в левом желудочке, более характерна для больных с синдромом Андерсен — Тавила. У больных с КПЖТ чаще регистрируется экстрасистолия, предположительно, из выводного отдела правого желудочка, с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса [57], что согласуется с данными M. Blich и соавт. [59]. Кроме того, у больных с синдромом Андерсен — Тавила частота желудочковой экстрасистолии увеличивалась как на первых ступенях нагрузки, так и на этапе восстановления с уменьшением на максимуме нагрузке. У больных с КПЖТ, напротив, частота желудочковой экстрасистолии пропорциональна нагрузке со снижением частоты или прекращением эктопической активности при восстановлении [57].

Дифференциальная диагностика с синдромом удлиненного интервала QT, как правило, базируется на оценке динамики изменения интервала QTc при тредмил-тесте и регистрации желудочковой эктопической активности [60]. Провокация нагрузочных полиморфных желудочковых нарушений сердечного ритма является убедительным признаком, свидетельствующим о наличии КПЖТ [9]. При этом при проведении тредмил-теста у больных с КПЖТ в большинстве случаев регистрируются нормальные значения интервала QTc, в то время как при скрытом синдроме удлиненного интервала QTc отмечается удлинение этого интервала. Трудности в диагностике могут быть обусловлены тем, что у больных с КПЖТ с патологическими вариантами генов *CALM1*, *CALM2*, *CALM3* и *TECRL* может быть выявлено удлинение интервала QTc [29, 61]. Кроме того, описан клинический случай КПЖТ (больная 21 года с патологическим вариантом гена *RYR2* (A4091V)) с удлинением интервала QTc до 494 мс по данным тредмил-теста [62]. Примечательно, что после назначения

комбинированной антиаритмической терапии и добавления флекаинида к базовой терапии метопрололом наблюдалась нормализация значений интервала QTc.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КПЖТ является заболеванием с высокой летальностью при отсутствии лечения. Диагностика представляется сложной задачей для специалистов практического здравоохранения. Регистрация характерных нарушений сердечного ритма, залпов полиморфной/двунаправленной желудочковой тахикардии при повышении ЧСС может быть выполнена не только с помощью нагрузочных тестов, но и с помощью холтеровского, в том числе длительного (например, трехсуточного), мониторингирования. Проведение молекулярно-генетического исследования позволяет не только подтвердить наличие диагноза, но и определить спектр ассоциированной патологии. Высокая вероятность наличия таких ассоциированных патологий, как эпилепсия и интеллектуальная недостаточность, определяет необходимость обследования больных с КПЖТ с участием врачей-неврологов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.К. Кульбачинская — поиск и анализ литературы, концепция и дизайн статьи, написание текста, оформление рисунков.

В.В. Березницкая — концепция и дизайн статьи, редактирование и финальное утверждение рукописи, экспертная оценка данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina K. Kulbachinskaya — literature search and analysis, study concept and design, manuscript writing, figures preparation.

Vera V. Bereznitskaya — study concept and design, manuscript editing and final approval, peer review of data.

ORCID

Е.К. Кульбачинская

<https://orcid.org/0000-0003-4214-6078>

В.В. Березницкая

<https://orcid.org/0000-0002-2119-169X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Lahtinen AM, Havulinna AS, Noseworthy PA, et al. Prevalence of arrhythmia-associated gene mutations and risk of sudden cardiac death in the Finnish population. *Ann Med*. 2013;45(4):328–335. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2013.783995>
- Broendberg AK, Nielsen JC, Bjerre J, et al. Nationwide experience of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by RyR2 mutations. *Heart*. 2017;103(12):901–909. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310509>
- Pflaumer A, Wilde AAM, Charafeddine F, Davis AM. 50 Years of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) — Time to Explore the Dark Side of the Moon. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):520–528. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.10.013>
- Kawata H, Ohno S, Aiba T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) associated with ryanodine receptor (RyR2) gene mutations: Long-term prognosis after initiation of medical treatment. *Circ J*. 2016;80(9):1907–1915. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0250>
- Jiang H, Li XM, Ge HY, et al. Investigation of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Children in China: Clinical Characteristics, Delay to Diagnosis, and Misdiagnosis. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(23):2864–2865. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.246078>
- Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42–q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):2035–2042. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00461-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00461-1)
- Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(2):196–200. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.196>
- Eldar M, Pras E, Lahat H. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in bedouin families from Israel. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2002;67:333–337. doi: <https://doi.org/10.1101/sqb.2002.67.333>
- Perez-Riera AR, Barbosa-Barros R, de Rezende Barbosa MPC, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(4):e12512. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12512>
- Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Findings from an international multicentre registry. *Europace*. 2018;20(3):541–547. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw389>
- Ohno S, Hasegawa K, Horie M. Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131517. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131517>
- Steinberg C, Roston TM, van der Werf C, et al. RYR2-ryanodinopathies: from calcium overload to calcium deficiency. *Europace*. 2023;25(6):euad156. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euad156>
- Lanner JT, Georgiou DK, Joshi AD, Hamilton SL. Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2010;2(11):a003996. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003996>
- Morano I. The Contractile Machines of the Heart. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1441:417–433. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-44087-8_21
- Priori SG, Mazzanti A, Santiago DJ, et al. Precision Medicine in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: JACC Focus Seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(20):2592–2612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.073>
- Xiong J, Liu X, Gong Y, et al. Pathogenic mechanism of a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia causing-mutation in cardiac calcium release channel RyR2. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;117:26–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.02.014>
- Gillis AM, Dobrev D. Targeting the RyR2 to Prevent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(10):e011514. doi: <https://doi.org/10.1161/circep.122.011514>

18. Ormerod JOM, Ormondroyd E, Li Y, et al. Provocation Testing and Therapeutic Response in a Newly Described Channelopathy: RyR2 Calcium Release Deficiency Syndrome. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(1):e003589. doi: <https://doi.org/10.1161/circgen.121.003589>
19. Roston TM, Wei J, Guo W, et al. Clinical and Functional Characterization of Ryanodine Receptor 2 Variants Implicated in Calcium-Release Deficiency Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2022;7(1):84–92. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.4458>
20. Sleiman Y, Lacampagne A, Meli AC. “Ryanopathies” and RyR2 dysfunctions: can we further decipher them using in vitro human disease models? *Cell Death Dis.* 2021;12(11):1041. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04337-9>
21. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, et al. The RYR2-Encoded Ryanodine Receptor/Calcium Release Channel in Patients Diagnosed Previously With Either Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia or Genotype Negative, Exercise-Induced Long QT Syndrome. A Comprehensive Open Reading Frame Mutational Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(22):2065–2074. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.022>
22. Kapplinger JD, Pundi KN, Larson NB, et al. Yield of the RYR2 Genetic Test in Suspected Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Implications for Test Interpretation. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(2):e001424. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.116.001424>
23. Kapplinger JD, Tester DJ, Ackerman MJ. Response by Kapplinger et al to Letter Regarding Article, “Yield of the RYR2 Genetic Test in Suspected Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Implications for Test Interpretation”. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(5):e002176. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002176>
24. Ng K, Titus EW, Lieve KV, et al. An International Multicenter Evaluation of Inheritance Patterns, Arrhythmic Risks, and Underlying Mechanisms of CASQ2-Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation.* 2020;142(10):932–947. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.045723>
25. Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. CASQ2: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях // *Альманах клинической медицины.* — 2023. — Т. 51. — № 3. — С. 192–199. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-022> [Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. CASQ2: clinical and genetic particulars of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in three families. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(3):192–199. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-022>]
26. Webster G, Aburawi EH, Chaix MA, et al. Life-threatening arrhythmias with autosomal recessive TECRL variants. *Europace.* 2021;23(5):781–788. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euaa376>
27. Xie L, Hou C, Jiang X, et al. A compound heterozygosity of Tecrl gene confirmed in a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia family. *Eur J Med Genet.* 2019;62(7):103631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.01.018>
28. Moscu-Gregor A, Marshall C, Müntjes C, et al. Novel variants in TECRL cause recessive inherited CPVT type 3 with severe and variable clinical symptoms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(6):1527–1535. doi: <https://doi.org/10.1111/jce.14446>
29. Devalla HD, Gélinas R, Aburawi EH, et al. TECRL, a new life-threatening inherited arrhythmia gene associated with overlapping clinical features of both LQTS and CPVT. *EMBO Mol Med.* 2016;8(12):1390–1408. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201505719>
30. Seidlmayer LK, Riediger F, Pagonas N, et al. Description of a novel RyR2 mutation in a juvenile patient with symptomatic catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in sleep and during exercise: A case report 11 Medical and Health Sciences 1102 Cardiorespiratory Medicine and Haematology. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):298. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1825-6>
31. Pflaumer A, Davis AM. An Update on the Diagnosis and Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Lung Circ.* 2019;28(3):366–369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.10.016>
32. Vacanti G, Maragna R, Priori SG, Mazzanti A. Genetic causes of sudden cardiac death in children: inherited arrhythmogenic diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(5):552–559. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000537>
33. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(3):633–642. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002217>
34. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997–4126. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
35. Giordano U, Di Piazza MC, Bonomo V, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia identified by 24 hours eeg monitor. *Acta Med Mediterr.* 2013;29(3):425–427.
36. Marjamaa A, Hippiälä A, Arrhenius B, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(2):194–199. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02188.x>
37. Ковалёв И.А., Соловьёв В.М., Березницкая В.В. и др. Синдром недостаточности высвобождения кальция — редкий вариант катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2023. — Т. 102. — № 6. — С. 195–201. — doi: <https://doi.org/10.24110/003-403X-2023-102-6-195-201> [Kovalev IA, Soloviev VM, Bereznitskaya VV, et al. Calcium release deficiency syndrome, a rare variant of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2023;102(6):195–201. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-6-195-201>]
38. Moore JP. Slow and steady or fast and furious? Sinus node dysfunction in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(10):1930–1931. doi: <https://doi.org/10.1111/jce.14041>
39. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a specific phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by RYR2 mutations. *Intern Med.* 2018;57(13):1813–1817. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9843-17>
40. Veith M, El-Battrawy I, Roterberg G, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Clin Med.* 2020;9(4):903. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9040903>
41. Brunetti ND, Pellegrino PL, D'Arienzo G, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia associated with sinus node dysfunction and junctional rhythm: Case report and literature review. *J Electrocardiol.* 2016;49(6):940–943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.07.024>
42. Lawrenz W, Krogmann ON, Wiecek M. Complex atrial arrhythmias as first manifestation of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: an unusual course in a patient with a new mutation in ryanodine receptor type 2 gene. *Cardiol Young.* 2014;24(4):741–744. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951113001091>
43. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, et al. Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2019;16(2):220–228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.025>
44. Березницкая В.В., Кульбачинская Е.К., Школьников М.А. Особенности клинических проявлений и эффективность антиаритмической терапии у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией // *Вестник аритмологии.* — 2021. — Т. 28. — № 4. — С. 62–69. — doi: <https://doi.org/10.35336/va-2021-4-62-69> [Bereznitskaya VV, Kulbachinskaya EK, Shkolnikova MA. Clinical features and antiarrhythmic therapy in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(4):62–69. doi: <https://doi.org/10.35336/va-2021-4-62-69>]
45. Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Лечение катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2024. — Т. 23. —

- № 2. — С. 63–70. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740> [Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):63–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740>]
46. Nozaki Y, Kato Y, Uike K, et al. Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation. *Circ J*. 2020; 84(2):226–234. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0720>
47. Roston TM, Guo W, Krahn AD, et al. A novel RYR2 loss-of-function mutation (I4855M) is associated with left ventricular non-compaction and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Electrocardiol*. 2017;50(2):227–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.09.006>
48. Pérez Díaz P, Jurado Román A, Moreno Reig Á, et al. Polymorphic ventricular tachycardia and non-compacted myocardium: A new genetic variant? *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(6):597–601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.09.008>
49. Ni M, Li Y, Wei J, et al. Increased Ca(2+) Transient Underlies RyR2-Related Left Ventricular Noncompaction. *Circ Res*. 2023;133(2): 177–192. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.123.322504>
50. Duan H, Lu Y, Yan S, et al. A delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with a mutant of RYR2 at c.7580T>G for 6 years in a 9-year-old child. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0368. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010368>
51. van der Werf C, Wilde AAM. Ventricular Tachycardias in Catecholaminergic Cardiomyopathy (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia). In: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Elsevier; 2018. pp. 850–857.
52. Ma MG, Liu XR, Wu Y, et al. RYR2 Mutations Are Associated With Benign Epilepsy of Childhood With Centrotemporal Spikes With or Without Arrhythmia. *Front Neurosci*. 2021;15:629610. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.629610>
53. Yap SM, Smyth S. Ryanodine receptor 2 (RYR2) mutation: A potentially novel neurocardiac calcium channelopathy manifesting as primary generalised epilepsy. *Seizure*. 2019;67:11–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.02.017>
54. Hu J, Gao X, Chen L, et al. A novel mutation in ryanodine receptor 2 (RYR2) genes at c.12670G>T associated with focal epilepsy in a 3-year-old child. *Front Pediatr*. 2022;10:1022268. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1022268>
55. Roston TM, Sanatani S. Beyond the exercise stress test: Does the cardiac ryanodine receptor affect intellectual function? *Heart Rhythm*. 2019;16(2):229–230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.09.003>
56. Le Tanno P, Folacci M, Revilloud J, et al. Characterization of Loss-Of-Function KCNJ2 Mutations in Atypical Andersen-Tawil Syndrome. *Front Genet*. 2021;12:773177. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.773177>
57. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, et al. Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace*. 2018;20(10): 1675–1682. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eux351>
58. Kimura H, Zhou J, Kawamura M, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(3):344–353. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.962316>
59. Blich M, Marai I, Suleiman M, et al. Electrocardiographic comparison of ventricular premature complexes during exercise test in patients with CPVT and healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(3):398–402. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.12574>
60. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, et al. Differential diagnosis between catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome type 1 — Modified schwartz score. *Circ J*. 2018;82(9): 2269–2276. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1032>
61. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: Insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(35):2964–2975. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz311>
62. Tanaka Y, Kawabata M, Scheinman MM, Hirao K. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia with QT Prolongation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(12):1499–1502. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.12735>

С.Х. Исрафилова¹, Т.К. Кручина², Г.А. Новик²¹ ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аритмии у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями: распространенность и причины появления

Контактная информация:

Исрафилова Сабина Хилал кызы, аспирант кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФГБОУ ВО СПбГПМУ, заведующая отделением функциональной диагностики детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова

Адрес: 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, 134, тел.: +7 (812) 400-04-10, e-mail: sab201794@mail.ru

Статья поступила: 09.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

В статье представлен обзор литературы по проблеме аритмий у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Проведен поиск по базам данных PubMed, КиберЛенинка, РИНЦ и др. ОРВИ являются самыми частыми инфекционными заболеваниями у детей и взрослых; могут протекать тяжело, с различными осложнениями. Нередко у детей с ОРВИ выявляются аритмии, большинство из которых носит транзиторный характер. Более редко, особенно при тяжелом течении заболевания, возникают опасные для жизни нарушения ритма и проводимости сердца (НРС). Благодаря данным, полученным при анализе закономерностей клинического течения и последствий COVID-19, знания и интерес к патофизиологии вирусных инфекций значительно возросли, в том числе и в отношении факторов риска НРС при ОРВИ. В представленном обзоре суммируется и анализируется информация о распространенности НРС и причинах аритмогенеза при ОРВИ.

Ключевые слова: аритмии, острые респираторные вирусные инфекции, нарушения ритма и проводимости сердца, дети

Для цитирования: Исрафилова С.Х., Кручина Т.К., Новик Г.А. Аритмии у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями: распространенность и причины появления. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(4):220–228. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2782>

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми частыми инфекционными заболеваниями у детей и взрослых. Сезонный комплекс возбудителей ОРВИ включает десятки одновременно циркулирующих вирусов, наиболее часто выявляются вирусы гриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), метапневмовирус человека, вирусы парагриппа, аденовирусы и коронавирусы [1]. В Российской Феде-

рации ежегодно ОРВИ диагностируют у 1/5 населения: 19 818,6 заболевших на каждые 100 тыс. человек в 2012 г., 21 056,12 — в 2018 г. [2]. Но истинная заболеваемость еще выше, так как имеются бессимптомные случаи и не все инфицированные обращаются за медицинской помощью. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 «простуд» в течение года, ребенок болеет в 3 раза чаще [3].

ОРВИ могут протекать тяжело, с различными осложнениями и приводить к летальному исходу [1]. Грипп

Sabina Kh. Israfilova¹, Tatiana K. Kruchina², Gennadiy A. Novik²¹ Children's City Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Arrhythmias in Children with Acute Respiratory Viral Infections: Prevalence and Causes

The article presents literature review about arrhythmias in children with acute respiratory viral infections (ARVI). The search was carried out in such databases as PubMed, CyberLeninka, RSCI, etc. ARVI is the most common infectious disease in children and adults, and it can have severe course and various complications. Arrhythmias can be frequently revealed in children with ARVI, and most of them are transient. Life-threatening cardiac rhythm and conduction disorders (CRCD) may occur more rarely, especially in severe cases. Knowledge and interest in the pathophysiology of viral infections have increased significantly, including CRCD risk factors in ARVI, thanks to the data obtained during the analysis of COVID-19 clinical course and outcome. This review summarizes and analyzes data on CRCD prevalence and arrhythmogenesis causes in ARVI.

Keywords: arrhythmias, acute respiratory viral infection, cardiac rhythm and conduction disorders, children

For citation: Israfilova Sabina Kh., Kruchina Tatiana K., Novik Gennadiy A. Arrhythmias in Children with Acute Respiratory Viral Infections: Prevalence and Causes. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):220–228. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2782>

ежегодно уносит от 250 тыс. до 500 тыс. человеческих жизней во всем мире, а во время пандемий, которые случаются каждые 10–30 лет, еще больше: русский грипп в 1889 г. стал смертельным для 1 млн человек, испанский грипп 1918 г. убил более 50 млн, азиатский грипп 1957 г. — 2 млн, гонконгский грипп 1968 г. — 1 млн, свиной грипп 2009 г. — 500 тыс., кроме того, пандемия SARS-CoV-2 унесла жизни более 7 млн человек [4].

Среди осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей наиболее опасными являются миокардит, перикардит, коронарит и сердечная недостаточность. Нередко выявляются нарушения ритма и проводимости сердца (НРС), которые в большинстве случаев являются транзиторными, но у некоторых детей сохраняются на длительный срок. Наиболее распространенными электрокардиографическими (ЭКГ) отклонениями считаются синусовая тахикардия и неспецифические изменения ST-T, нередко регистрируются синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, замещающий и ускоренный эктопические ритмы, атриовентрикулярная (АВ) диссоциация, транзиторная АВ-блокада I степени, экстрасистолия, но, помимо перечисленных НРС, могут возникать и опасные для жизни аритмии [5–8]. У детей с COVID-19 аритмии встречаются чаще, чем в общей детской популяции [8]. Благодаря данным, полученным при анализе закономерностей клинического течения и последствий COVID-19, знания и интерес к патофизиологии вирусных инфекций значительно возросли, в том числе и в отношении аритмогенеза при ОРВИ.

НРС диагностируются у 6–17% взрослых пациентов с COVID-19, и этот показатель возрастает до 44% при тяжелом течении заболевания [9]. Н. Guo и соавт. также описали высокую частоту злокачественных аритмий (59%) как основную причину смерти среди больных в тяжелом и критическом состоянии [10]. Метаанализ с включением 17 435 пациентов с COVID-19 показал, что аритмии имелись у 16,8% больных, а уровень смертности пациентов, у которых развилась аритмия, составил 20,3%, при этом структура НРС включала в себя фибрилляцию предсердий и другие предсердные тахикардии — 11,3%, нарушения проводимости — 10,8%, экстрасистолию — 8,6%, фибрилляцию желудочков / желудочковую тахикардию — 3,3%, неклассифицированные аритмии — 8,2% [11]. Впервые возникшая фибрилляция предсердий у пациентов с COVID-19 является маркером тяжести заболевания и увеличивает смертность [12].

По сравнению со взрослыми пациентами у детей с COVID-19, как правило, наблюдаются менее опасные для жизни аритмии и ЭКГ-феномены, такие как предсердная и желудочковая экстрасистолия, нарушения реполяризации желудочков, снижение вольтажа комплекса QRS, реже регистрируются нарушения проводимости [8, 13–15]. Среди 82 амбулаторных детей с COVID-19 у 17 (21%) были выявлены изменения на ЭКГ [13]. Среди 209 пациентов от 0 до 21 года, поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами (одышка, боль в груди, сердцебиение, обморок и др.), но не потребовавших госпитализации, у 84 (40%) были выявлены отклонения на ЭКГ, преобладали изменения ST-T (инверсия зубца Т, подъем ST), только в одном случае имела АВ-блокада I степени, у двух пациентов — полная блокада правой ножки пучка Гиса, у 5 — удлинение QTc [14]. В другом исследовании ЭКГ-аномалии были обнаружены уже у 81% детей с COVID-19, однако у них

заболевание протекало тяжелее — более половины пациентов нуждались в интенсивной терапии, а смертность составила 12%. Также на ЭКГ преобладали изменения реполяризации желудочков, помимо этого были зарегистрированы суправентрикулярная тахикардия в 3% случаев, желудочковая тахикардия — в 3% случаев, АВ-блокада I степени — в 3% случаев, удлинение QTc — в 9% случаев [15]. Вероятно, что у детей с COVID-19, как и у взрослых, распространенность аритмий зависит от тяжести течения заболевания. При других инфекциях также отмечалось, что тяжесть заболевания влияет на вероятность сердечно-сосудистых осложнений [16].

Статистика заболеваемости коронавирусной инфекцией велась довольно подробно, но даже при такой ситуации имеется значительный разброс в частоте возникновения НРС и их электрофизиологической характеристике. При ОРВИ, вызванных другими вирусными агентами, данные еще более противоречивы [16].

Причины НРС у пациентов с COVID-19 продолжают изучать, но многие исследователи выделяют следующие [16–18]:

- непосредственное повреждение миокарда (воспаление, ишемия, стресс);
- гипоксия;
- «цитокиновый шторм»;
- электролитные нарушения;
- изменения функции ионных каналов;
- дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС);
- эндотелиальная дисфункция;
- аритмогенные эффекты лекарственных препаратов (азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и др.).

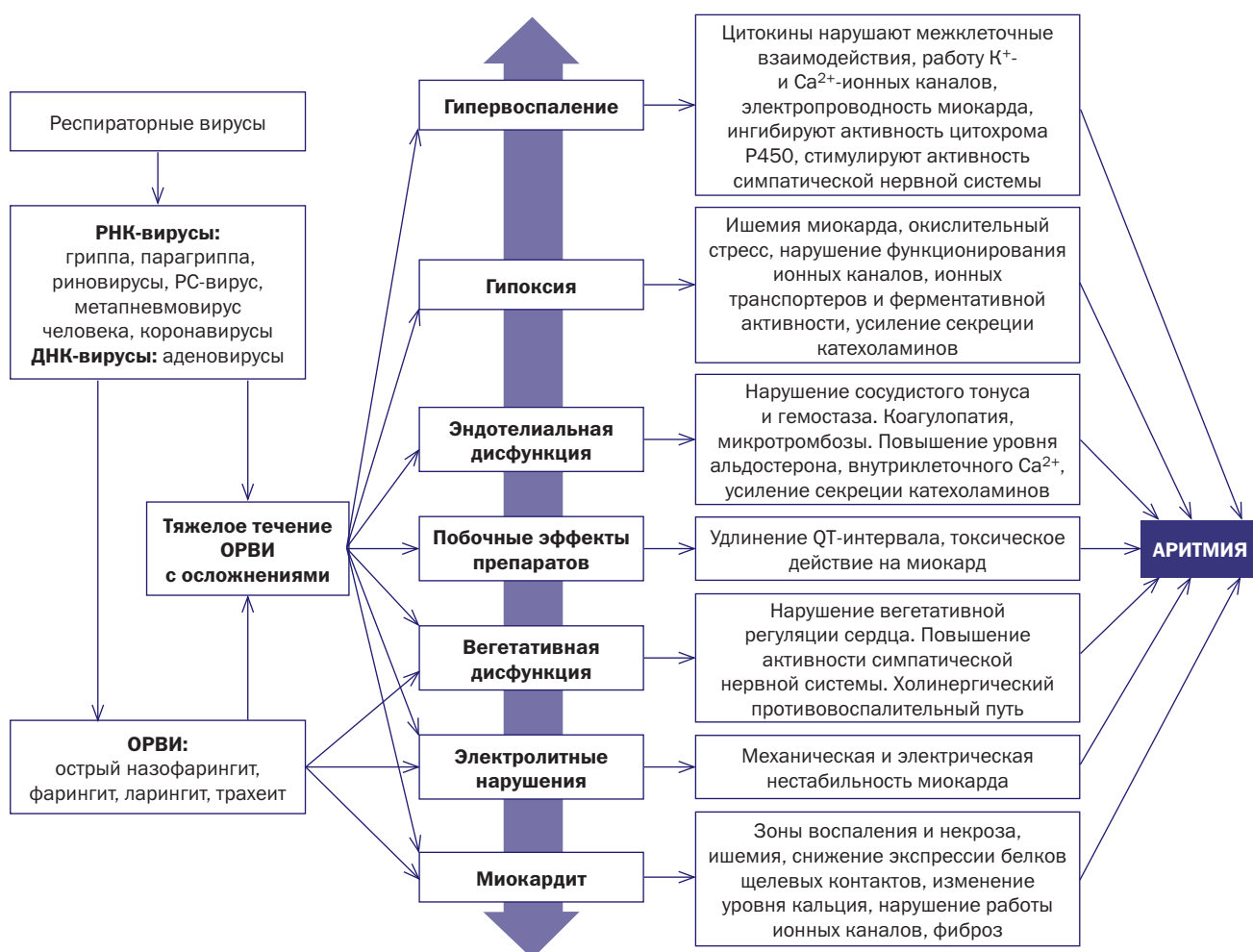
Несомненно, что все эти факторы играют роль в аритмогенезе и при других вирусных инфекциях [16]. На фоне инфекционного процесса риск аритмий резко возрастает среди пациентов с заболеваниями сердца, такими как врожденный порок сердца, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, кардиомиопатии и каналопатии, а клиническое течение уже имеющихся НРС часто ухудшается [16, 18]. Основные факторы аритмогенеза, которые обсуждаются в обзоре, представлены на рисунке.

МИОКАРДИТ

Вирусная инфекция является основной причиной острых миокардитов, которые могут протекать с различными НРС, в том числе и жизнеугрожающими. В литературе имеются отдельные примеры развития серьезных НРС, в том числе брадиаритмий с установкой постоянного электрокардиостимулятора, у детей и взрослых с миокардитом, вызванным РС-вирусом и вирусом гриппа [19–22]. Среди 22 пациентов с миокардитом, вызванным РС-вирусом, нарушения АВ-проведения наблюдались у 7 пациентов, изменения реполяризации желудочков — у 9, тахикардия — у 3, 2 пациента погибли, а 1 потребовалась имплантация постоянного электрокардиостимулятора [21]. Среди 15 пациентов с миокардитом, вызванным гриппом А (H1N1), у 4 имела фибрилляция желудочков, у 4 — полная АВ-блокада, у 2 — суправентрикулярная тахикардия, у 2 — фибрилляция предсердий. У 10 пациентов заболевание имело фульминантное течение, всем им потребовалась механическая поддержка кровообращения, двое из них погибли [22].

Диагноз миокардита при впервые выявленных НРС является обоснованным, если имеются снижение

Рисунок. Факторы аритмогенеза у пациентов с ОРВИ
Figure. Arrhythmogenesis factors in ARVI patients



сократительной способности сердца, лабораторные и инструментальные подтверждения поражения миокарда (повышение уровня тропонина I и T выше нормы, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и эндомикардиальной биопсии). Вирусы могут проникать в клетки сердца напрямую (кардиотропные и васкулотропные вирусы) или опосредованно (лимфотропные вирусы), а также индуцировать их повреждение за счет «цитокинового шторма» или клеточного иммунного ответа с помощью молекулярной мимикрии. Миокардит чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, а заболеваемость в возрасте от 0 до 4 лет меньше, чем от 15 до 18 лет [23].

В настоящее время продолжаются исследования и дискуссии по поводу миокардита, связанного с SARS-CoV-2. Очевидно, что при данной инфекции далеко не каждая острая дисфункция миокарда обусловлена миокардитом, хотя у многих пациентов с тяжелым течением заболевания повышен уровень тропонина, что обоснованно расценивают как сигнал о повреждении миокарда. Более того, повышенный уровень тропонина T является независимым предиктором смерти пациентов в течение 1 мес [24]. Существуют множество факторов, объясняющих повышение уровня тропонина у пациентов с COVID-19: воспаление, «цитокиновый шторм», гипоксия, окислительный стресс, дисбаланс снабжения и потребности миокарда в кислороде, что приводит

к ишемии миокарда, коагулопатии, микроангиопатии и изменению кровотока [25].

Миокардит при COVID-19 инициируется как прямым проникновением вирусов в клетки сердца, что подтверждают данные аутопсии, так и активацией иммунного ответа [26, 27]. По результатам мультицентрового исследования с включением более 56 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19, распространенность миокардита составила от 2,4 до 4,1 на 1 тыс. человек, у более чем трети из которых наблюдалось его fulminantное течение [26]. У четверти (25,9%) пациентов с миокардитом имелась элевация сегмента ST, у 24% — другие изменения реполяризации желудочков, у 12,9% — фибрилляция предсердий, у 2 пациентов произошла остановка сердца: у одного из-за фибрилляции желудочков до госпитализации с успешной реанимацией, у другого — из-за полной АВ-блокады; смертность составила 5,5%, у всех из умерших имелась пневмония [26]. Важно, что в данном исследовании у большинства пациентов миокардит был подтвержден результатами МРТ и/или эндомикардиальной биопсией. Таким образом, миокардит оказался довольно редким осложнением COVID-19, а жизнеугрожающие НРС на его фоне возникали лишь в единичных случаях. В большинстве случаев миокардит не подтверждается по данным МРТ и аутопсии даже при развитии мультисистемного воспалительного синдрома у детей, для которого характерна выраженная дисфункция миокарда

с гемодинамическими нарушениями [28]. По результатам аутопсии миокардит, вызванный SARS-CoV-2, подтверждался намного чаще, чем при клинической оценке, — от 2 до 7% случаев [27].

Миокардит является одним из редких осложнений после вакцинации против SARS-CoV-2, особенно при использовании вакцин мРНК-типа. Предполагается, что механизм повреждения миокарда обусловлен молекулярной мимикрией между белком-шипом SARS-CoV-2 и аутоантигенами, что вызывает нарушение регуляции экспрессии цитокинов и иммунный ответ на мРНК и приводит к активации и нарушению регуляции иммунного ответа [29]. При вакцинации почти 300 млн человек мРНК-вакциной против SARS-CoV-2, введенной до июня 2021 г., в VAERS (Система отчетности о нежелательных явлениях после вакцинации) было подано 1226 сообщений о возможных миокардитах/перикардитах, преимущественно у мужчин в возрасте до 24 лет, из которых 67% случаев были зарегистрированы после второй дозы. Чаще всего симптомы появлялись в течение 7 дней после вакцинирования. У большинства пациентов эксперты подтвердили диагноз, а расчетная частота миокардита составила 40,6 случая на 1 млн вторых доз мРНК вакцины против SARS-CoV-2, введенной мужчинам в возрасте 12–29 лет, и 2,4 — на 1 млн вторых доз, введенных мужчинам в возрасте ≥ 30 лет, самые высокие показатели были среди мальчиков в возрасте 12–17 лет (62,8 на 1 млн) [29].

Существуют несколько предполагаемых механизмов возникновения аритмий при вирусном миокардите, включая появление зон воспаления и некроза, электрический дисбаланс в миоцитах, вызванный лизисом мембран, ишемию, связанную с гипоксией и эндотелиальной дисфункцией, снижение экспрессии белков щелевых контактов, изменение уровня кальция и нарушение работы ионных каналов, а также поствоспалительные реакции и фиброз [17, 18].

Миокардит является серьезным, опасным, но достаточно редким осложнением вирусных инфекций, поэтому НРС у детей с ОРВИ обычно не связаны с ним. Имеются множество других факторов, оказывающих временное воздействие на миокард. Отмечено, что при вирусе гриппа у 70% детей в острый период заболевания развивается токсико-инфекционная дисфункция миокарда с быстрой положительной клинико-инструментальной динамикой, отсутствием формирования антикардиальных антител к клеткам проводящей системы сердца и кардиомиоцитам, но выработкой антител к эндотелию, вероятно, как следствие эндотелиотропности вируса [30]. Несмотря на факт отсутствия миокардита, у пациентов с вирусной инфекцией описаны жизнеугрожающие аритмии [4, 5, 7].

ВОСПАЛЕНИЕ. ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПУТЬ

ОРВИ, вызванные различными вирусами, имеют сходные пути передачи инфекции, основные стадии развития заболевания и клинические проявления. Иммунная система человека распознает и уничтожает вирус и инфицированные им клетки. Основными стадиями патогенеза ОРВИ являются адгезия и внедрение возбудителя в клетки эпителия дыхательных путей и его репродукция; формирование интоксикационного синдрома и токсико-аллергических реакций; развитие воспалительного процесса; обратное развитие инфекционного процесса, формирование иммунитета [1, 2].

Клетки врожденного иммунитета, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, проявляют фагоцитарную активность и могут поглощать вирус и инфицированные вирусом клетки, а также секретировать провоспалительные цитокины и хемокины, которые защищают новые клетки от инфекции. Неконтролируемый гиперергический иммунный ответ в результате генерализованного воспаления приводит как к продукции и пролиферации иммунокомпетентных клеток, так и к повреждению кардиомиоцитов [31].

Из цитокинов ключевую роль в аритмогенезе играет интерлейкин 6 (IL-6). За счет повреждения клеточных мембран и воспалительного отека он вызывает смещение десмосомального белка плакоглобина, который отвечает за межклеточное взаимодействие, что приводит к нарушению электропроводности миокарда. Кроме того, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-6 изменяют экспрессию и функцию сердечных ионных каналов, особенно K⁺-каналов замедленного быстрого выпрямления (hERG) и Ca²⁺-каналов, что приводит к удлинению потенциала действия желудочков и интервала QT. IL-6 дополнительно ингибирует активность цитохрома P450, что может увеличивать биодоступность многих препаратов и также приводить к удлинению интервала QT [31]. Все эти эффекты повышают риск возникновения аритмий, в том числе желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (Torsade de Points), как у пациентов, ранее не имевших НРС, так и у пациентов с аритмическим анамнезом. Подобные наблюдения описаны у взрослых. Так, в большом ретроспективном исследовании с включением 163 831 пациента с имплантируемыми сердечными дефибрилляторами или сердечной ресинхронизирующей терапией отмечена значительная связь между активностью гриппа и частотой желудочковых аритмий, требующих электростимуляции для купирования или шоковой терапии [32]. Популяционные исследования показывают, что структура смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и острых сердечно-сосудистых событий отражает сезонность некоторых ОРВИ, а риск инфаркта миокарда и инсульта увеличивается в 2–6 раз после острых респираторных инфекций [33].

Цитокины стимулируют активацию симпатической системы сердца через центральные (опосредованные гипоталамусом) и периферические (опосредованные левыми звездчатыми ганглиями) пути, что играет важную роль в аритмогенезе [31]. Пароксизмальные АВ-реципрокные тахикардии у детей раннего возраста часто манифестируют на фоне ОРВИ, так как лихорадка и повышенный симпатический тонус приводят к выраженной синусовой тахикардии, которая и становится триггером для возникновения аритмии. У детей старшего возраста и взрослых пароксизмальная АВ-реципрокная тахикардия обычно индуцируется экстрасистолией, которая также нередко усиливается на фоне ОРВИ. У детей, получающих эффективную антиаритмическую терапию, возможны рецидивы тахикардии на фоне ОРВИ. Обычно в такой ситуации контроль над аритмией можно вернуть после снижения температуры тела и коррекции электролитных и метаболических нарушений [34].

Воспалительные процессы регулируются посредством двунаправленной связи между нервной и иммунной системами [35]. Парасимпатическая ветвь ВНС играет особенно важную роль в модуляции воспаления за счет направленной выработки ацетилхолина, который свя-

зывается с никотиновыми рецепторами $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR), экспрессируемыми макрофагами, что приводит к снижению рекрутирования воспалительных факторов [35, 36]. Это ингибирование воспалительных процессов было названо холинергическим противовоспалительным путем, существование которого подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными [36, 37]. Посредством быстрой афферентной и эфферентной передачи сигналов блуждающего нерва парасимпатическая нервная система участвует как в мониторинге текущего уровня воспаления, так и в снижении выработки воспалительных цитокинов. Более высокая активность парасимпатической нервной системы в состоянии покоя связана с более низким уровнем цитокинов [37].

Обнаружена устойчивая связь как высокочастотных, так и низкочастотных параметров variability сердечного ритма с циркулирующими маркерами воспаления [37]. Ее высокочастотные параметры, отражающие парасимпатическое влияние на сердце, отрицательно связаны с IL-6, С-реактивным белком (СРБ), фибриногеном и количеством лейкоцитов, но не с IL-1 или TNF- α [37]. Симпатическая нервная система также участвует в регуляции воспалительных процессов, в частности, обнаружена значительная положительная корреляция уровня норадреналина в моче с IL-6, СРБ и фибриногеном [35].

Поскольку борьба с коронавирусной инфекцией сохраняет актуальность, имеется интерес к стимуляции блуждающего нерва как к потенциальному методу лечения, поскольку она может уменьшить «цитокиновый шторм» у пациентов с ургентным течением заболевания, но для этого необходимо провести дополнительные клинические исследования [38].

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Инфекционно-токсические воздействия на организм ребенка приводят к развитию и прогрессированию нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Ритм сердца во многом определяется балансом симпатического и парасимпатического отделов ВНС, которые взаимодействуют на каждом уровне иерархии, включая внутренние сердечные нервы и ганглии, звездчатые ганглии, спинной мозг, ствол мозга и высшие центры головного мозга, регулируя вегетативный контроль. За счет преобладания симпатической нервной системы происходит учащение сердечного ритма, а парасимпатическая система имеет обратное влияние. Патология ВНС обуславливает НРС и изменения артериального давления [39–41].

ОРВИ у детей приводят к истощению адаптационных возможностей с развитием астеновегетативного синдрома в виде астении и функциональных соматовегетативных расстройств, часто сопровождающихся нарушением сна, снижением аппетита, потливостью [42]. Эти нарушения считают адаптационно-компенсаторными, но при длительном воздействии стресс-факторов и вследствие неспособности детского организма справиться с ними организм переходит в состояние дезадаптации [39]. У детей с различными острыми респираторными инфекциями находят отклонения в показателях спектрального анализа variability сердечного ритма с определенными различиями в зависимости от этиологии заболевания, но наибольшие изменения имеются у детей с сочетанными вирусно-бактериальными инфекциями [39]. Интересно, что авторы процитированного исследования

у всех детей нашли НРС, но, к сожалению, не привели их детальную характеристику [39].

Зафиксирована связь инфекционных возбудителей, таких как SARS-CoV-2, РС-вирус, вирус гриппа, семейство герпесвирусов, а также вирус Коксаки, у детей с аритмиями и ассоциированным поражением нервной системы [16, 43, 44]. При гриппе нарушения ВНС связаны с нейротропностью возбудителя и тяжестью синдрома общей интоксикации. Токсические субстанции, образующиеся при репродукции вируса гриппа, воздействуют на рецепторы мозговых оболочек и на промежуточный мозг, где сконцентрированы регуляторные механизмы вегетативной иннервации. У больных с высокопатогенным гриппом А (H1N1) в начале заболевания преобладают симпатические влияния, а при нарастании тяжести состояния наступает вегетативная дисрегуляция, в первую очередь, со стороны вегетативного обеспечения сердечной деятельности, что проявляется одновременным снижением симпатического и парасимпатического влияний на сердечный ритм и указывает на истощение механизмов вегетативной регуляции [43].

Нейротоксичность коронавируса приводит к клиническим проявлениям на фоне острой инфекции и к постковидному синдрому. Имеются сообщения о менингите и энцефалите на фоне COVID-19, что может говорить о прямом повреждении вирусом нервной ткани [44]. У пациентов с синдромом постуральной ортостатической тахикардии в результате постинфекционного осложнения коронавирусной инфекции обнаружены аутоиммунная вегетативная ганглиопатия, синусовая тахикардия, вазопрессорный обморок, кашель, вазовагальный обморок, обострение ранее диагностированной ортостатической гипотензии, сенсорной и автономной нейропатии и нейропатии мелких волокон [45]. Указанный синдром может быть обусловлен иммуопосредованными реакциями, когда вирусная инфекция является триггером вегетативной дисфункции, а также прямым воздействием на нервные клетки, что вызывает нарушение в регуляции ВНС [45].

ВНС играет важнейшую роль в аритмогенезе, причем может оказывать как аритмогенное, так и антиаритмическое воздействие. Электрофизиологические процессы в клетках предсердий (продолжительность потенциала действия, рефрактерность, скорость проведения) по-разному модулируются симпатическими и парасимпатическими влияниями. Стимуляция блуждающего нерва вызывает задержку проведения импульса, что способствует возникновению аритмий по механизму macro-entry, а симпатическая стимуляция приводит к возникновению аритмий по механизму аномального автоматизма и триггерной активности [40].

Желудочковые аритмии обычно связаны с симпатической активацией, особенно при ишемии миокарда, а также при некоторых наследственных каналопатиях, например при синдроме удлинённого интервала QT и катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, но при синдроме Бругада, наоборот, аритмогенную роль играет парасимпатическая нервная система. Следовательно, как гиперактивность симпатической нервной системы, так и снижение и/или усиление вагусного контроля могут способствовать аритмогенезу [41]. Модуляция активности ВНС используется для лечения сердечных аритмий, хотя это сложная и пока недостаточно изученная область. Тем не менее, бета-

адреноблокаторы и сердечная симпатическая денервация в настоящее время наиболее эффективны в лечении синдрома удлиненного интервала QT и катехоламинергической желудочковой тахикардии [40].

Таким образом, вирусная инфекция меняет и нарушает вегетативную регуляцию сердца, что может приводить к различным НРС.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эндотелиальные клетки выстилают внутреннюю поверхность всех кровеносных и лимфатических сосудов, независимо от их диаметра, представляя собой монослой плоских клеток мезодермального происхождения. Эндотелий создает полупроницаемый барьер между кровью, лимфой и окружающими их тканями, поэтому все возможные входные ворота вирусной инфекции находятся в тесном контакте с ним. Общей чертой вирусов, поражающих эндотелиальные клетки, является их способность вызывать тяжелые полиорганные заболевания. Для вируса эти клетки становятся воротами для проникновения и распространения в органы, а также резервуаром для долговременной персистенции, репликация же вируса и последующий иммунный ответ в эндотелии увеличивают проницаемость тканей и воспаление, способствуя развитию сердечно-сосудистых и тромбозмических осложнений [17, 46].

Эндотелиальные клетки в капиллярах тоньше, чем в артериях, что позволяет им осуществлять обмен газов, питательных веществ и метаболитов. Эндотелий выполняет несколько уникальных функций, влияя на сосудистый тонус и гемостаз (тромбоз, агрегация тромбоцитов и воспаление), в частности высвобождает несколько вазоактивных факторов, которые являются либо сосудорасширяющими, например оксид азота, простагландин и гиперполяризующий фактор эндотелия, либо сосудосуживающими — тромбоксан и эндотелин 1 [17, 46]. Эндотелиальные клетки синтезируют протеогликаны (гепарансульфаты), которые придают их поверхности антикоагулянтные и антитромботические свойства, производят и депонируют фактор фон Виллебранда, участвующий в адгезии тромбоцитов, тем самым играя большую роль в процессе тромбообразования. Нарушение продукции каких-либо из перечисленных факторов приводит к эндотелиальной дисфункции, которая характерна для многих сердечно-сосудистых заболеваний и является критерием риска атеросклероза, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, нарушений ритма сердца и сердечной смерти, а также присутствует при многих воспалительных процессах, в том числе и при вирусных инфекциях [4, 47].

Эпителий бронхов и эндотелиальные клетки капилляров являются важнейшими барьерами противовирусной защиты при инфицировании респираторными вирусами, которые запускают реакцию эпителиального/эндотелиального поражения, опосредованного цитокинами/хемокинами, приводя к нарушению целостности аэрогематического барьера, способствуя повышению проницаемости сосудов, альвеолярному отеку, инфильтрации лейкоцитов (макрофагов, нейтрофилов) и, как следствие, общей гипоксии организма, которая имеет непосредственную связь с аритмиями [46, 47].

Эндотелиальными клетками экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). SARS-CoV-2 использует его в качестве рецептора для проникновения внутрь клетки, но основная его функция — это пре-

вращение ангиотензина II (AgII) в ангиотензин 1–7. AgII является ключевым компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, контролирующей артериальное давление и играющей важную роль в возникновении и поддержании воспаления. При этом если AgII вызывает вазоконстрикцию и обладает провоспалительной активностью, то ангиотензин 1–7 — это вазодилатор, кардиопротектор, который оказывает противовоспалительный эффект. Снижение экспрессии АПФ2 у пациентов с COVID-19 приводит к эндотелиальной дисфункции, запускает процессы микрососудистого тромбоза, коагулопатии и воспаления, приводя к сердечно-сосудистым осложнениям, включая аритмии [4, 17]. Из-за снижения экспрессии АПФ2 происходит накопление AgII, который через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов первого типа увеличивает приток Ca^{2+} через медленные Ca^{2+} -каналы (CA_L) и саркоплазматический ретикулум, приводя к перегрузке Ca^{2+} , а также вызывает высвобождение катехоламинов, что имеет аритмогенное действие [18]. Более того, повышенная активность AgII увеличивает выработку активных форм кислорода, которые влияют на ионные каналы сарколеммы, Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума, рианодинорный рецептор 2 и коннексин 43, увеличивая частоту возникновения аритмий [48]. Наконец, AgII усиливает сердечный фиброз и повышает экспрессию воспалительных цитокинов, особенно $\text{TNF-}\alpha$ и IL-6, которые способны нарушать функции ионных каналов в клетках сердца [48].

ГИПОКСИЯ

С респираторными вирусами связан самый высокий риск тяжести инфекционного заболевания и высокой смертности, в первую очередь, из-за поражения дыхательной системы, которая имеет стержневое значение в обмене и транспорте кислорода [4].

Гипоксия при ОРВИ является следствием повреждения легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома с нарушением вентиляционно-перфузионных взаимоотношений, что при COVID-19 усугубляется микротромботическими осложнениями и рядом других факторов [49]. Дыхательная недостаточность сопровождается гипоксемией, но инфекционное состояние из-за лихорадки, тахикардии, нарушения эндокринной регуляции приводит к заметному увеличению потребности миокарда в кислороде, в результате из-за дисбаланса потребностей/доставки кислорода наступает ишемия миокарда. Более того, гипоксемия приводит к избытку внутриклеточного кальция с последующим апоптозом кардиомиоцитов [25]. Острая дисфункция миокарда или декомпенсация хронических заболеваний сердца еще больше усиливают гипоксию.

R. Kanagala и соавт. в своей работе показали, что имеется тесная связь между аритмией и гипоксией [50]. Изменение окислительно-восстановительных процессов в клетках нарушает функционирование многих ионных каналов, ионных транспортеров и ферментативной активности [51]. Известно, что важным фактором аритмогенного действия гипоксии является усиление секреции катехоламинов, что приводит к укорочению эффективного рефрактерного периода, трансмуральной дисперсии реполяризации и созданию условий для реципрокных тахикардий [16].

Ключевой мишенью при гипоксии становится Ca^{2+} за счет нарушения работы рианодинорных рецепторов

и Ca^{2+} -АТФазы, а также медленных Ca_L , в том числе и за счет увеличения чувствительности Ca_L к бета-адренергической стимуляции, что нарушает взаимодействие сердечного возбуждения и сокращения и формирует условия для возникновения пост-деполяризаций [52]. Помимо этого, гипоксия увеличивает постоянный ток натрия, что приводит к Na-зависимой Ca-перегрузке и усугубляет аритмогенную триггерную активность [53]. Известно нежелательное влияние гипоксии на АТФ-чувствительные K^+ -каналы, вызывающее удлинение реполяризации. За счет дефосфорилирования коннексина 43 в щелевых соединениях гипоксия приводит к электрическому разобщению и тканевой анизотропии [18].

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Метаболический и электролитный дисбаланс кардиомиоцитов, возникающий вследствие генерализованного воспаления и гипоксии на фоне ОРВИ, провоцирует механическую и электрическую нестабильность миокарда [16].

Электролитные нарушения могут возникнуть при любом критическом системном заболевании и вызвать аритмию, особенно у пациентов с сердечными заболеваниями [54]. Кальций, калий и магний играют ключевую роль в возникновении и длительности потенциала действия и распространении электрического импульса по миокарду, поэтому их недостаток провоцирует аритмии, кроме того, делает НРС более устойчивыми к терапии.

В большинстве исследований, посвященных коронавирусной инфекции, отмечается, что COVID-19 всегда сопровождается электролитными нарушениями, более того, тяжелая форма заболевания связана с более низкими концентрациями натрия, калия и кальция в сыворотке крови. Гипокалиемия усугубляет острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение сердца и является мощным аритмогенным фактором из-за ключевой роли калия в электрофизиологии сердца. Гипокалиемия у пациентов с COVID-19, помимо тех процессов, которые обсуждались выше, обусловлена снижением экспрессии АПФ2, что приводит к повышению уровня AngII , из-за чего повышается экскреция калия почками [18, 55]. Кроме того, нарушение водно-электролитного баланса усугубляется при поражении почек и желудочно-кишечного тракта. SARS-CoV-2 способен оказывать прямое воздействие на почечную ткань, поскольку АПФ2 интенсивно экспрессируется на подоцитах и эпителиальных клетках канальцев, а проникновение вируса в эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта происходит за счет наличия белка-шипа, активированного клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2 [55, 56].

Гипонатриемия у пациентов с COVID-19 связана с гипервоспалением, а также с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. После введения тоцилизумаба пациентам с гипонатриемией концентрация натрия в сыворотке крови повышалась через 48 ч [57].

Некоторые лекарства могут удлинять интервал QT, что способно вызвать аритмии. Среди пациентов, принимавших одновременно гидроксихлорохин и азитромицин, у 4,1% развилась желудочковая тахикардия типа «пируэт» из-за значительного удлинения интервала QTc [58].

Гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия приводят к удлинению интервала QT, что может спровоцировать желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. У пациентов с вирусными инфекциями необходимо

контролировать ЭКГ, особенно при тяжелом течении заболевания и при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT. Пациенты с заболеваниями сердца, такими как каналопатии (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада и др.), врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, с хронической сердечной недостаточностью более подвержены развитию аритмий на фоне вирусных инфекций и электролитных нарушений [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеется множество сердечных и внесердечных факторов, способствующих развитию аритмий у пациентов с ОРВИ, особенно при тяжелом и осложненном течении заболевания. К ним относятся миокардит, обусловленный прямой или опосредованной вирусной атакой, острая дисфункция и ишемия миокарда, связанные с воспалением, гипоксией, симпатическими влияниями и эндотелиальной дисфункцией, а также электролитные нарушения и нежелательные эффекты лекарственных средств. Все эти факторы взаимосвязаны между собой, и каждый из них усиливает действие других. Риск аритмий возрастает при наличии заболеваний сердца и каналопатий. Необходимо учитывать этиопатогенез вирусных инфекций и факторы аритмогенеза для профилактики нарушений ритма сердца и успешного их лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Х. Исрафилова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

Т.К. Кручина — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

Г.А. Новик — редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Sabina Kh. Israfilova — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation.

Tatiana K. Kruchina — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation, manuscript editing.

Gennadiy A. Novik — manuscript editing.

ORCID

С.Х. Исрафилова

<https://orcid.org/0009-0003-6155-9094>

Т.К. Кручина

<https://orcid.org/0000-0002-6865-0136>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2021. — 44 с. [Ostrye respiratornye virusnye infektsii u vzroslykh: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2021. 44 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=lznp3awra660963760. Ссылка активна на 10.08.2024.
2. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. — Минздрав России; 2022. — 42 с. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI): Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2022. — 42 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2?ysclid=ln7x1u6a9143920809. Ссылка активна на 10.08.2024.
3. Кириченко А.А. Острые респираторные вирусные инфекции и сердце // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — № 5. — С. 22–27. — doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020-5.200136> [Kirichenko AA. Acute respiratory viral infections and heart. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):22–27. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020-5.200136>]
4. Bhattacharya S, Agarwal S, Shrimali NM, Guchhait P. Interplay between hypoxia and inflammation contributes to the progression and severity of respiratory viral diseases. *Mol Aspects Med*. 2021;81:101000. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101000>
5. Beinart R, Morganti K, Ruskin J, et al. H1N1 influenza A virus induced atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(6):711–713. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01931.x>
6. Oulego-Eroz I, de Castro-Vecino P, Ocaña-Alcober C, et al. Complete atrioventricular block associated with respiratory syncytial virus: Presentation of a case and a literature review. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(6):417–419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.06.013>
7. Rivera-Guzmán N, Del Olmo-Arroyo F, Robles-Arias CM, et al. Transient AV Block as a Hemodynamic Complication of the Influenza A Virus: A Case Report. *P R Health Sci J*. 2016;35(3):173–175.
8. Samuel S, Friedman RA, Sharma C, et al. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1960–1966. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.033>
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
10. Guo H, Shen Y, Wu N, et al. Myocardial injury in severe and critical coronavirus disease 2019. *J Card Surg*. 2021;36:82–88. doi: <https://doi.org/10.1111/jocs.15164>
11. Liao SC, Shao SC, Cheng CW, et al. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03368-6>
12. Mountantonakis SE, Saleh M, Fishbein J, et al. Atrial fibrillation is an independent predictor for in-hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2 infection. *Heart Rhythm*. 2021;18(4):501–507. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.01.018>
13. Heching HJ, Goyal A, Harvey B, et al. Electrocardiographic changes in non-hospitalised children with COVID-19. *Cardiol Young*. 2022;32(12):1910–1916. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951121005138>
14. Van Hersh A, Jawad K, Feygin Y, et al. Significance of electrocardiogram abnormalities in children presenting to the emergency department with acute COVID-19 infection. *Am J Emerg Med*. 2023;71:195–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.06.041>
15. Souza Filho CAO, Lima Junior E. Predictors of in-hospital death in children with myocardial injury related to COVID-19. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(3):355–361. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.18582>
16. Lee PY, Garan H, Wan EY, et al. Cardiac arrhythmias in viral infections. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66(8):1939–1953. doi: <https://doi.org/10.1007/s10840-023-01525-9>
17. Романов Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудисто-го эндотелия // *Кардиологический вестник*. — 2022. — Т. 17. — № 1. — С. 21–28. — doi: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121> [Romanov YuA. SARS-CoV-2, COVID-19 and cardiovascular complications from the position of vascular endothelium. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):21–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121>]
18. Nabeh OA, Helaly MM, Menshawey R, et al. Contemporary approach to understand and manage COVID-19-related arrhythmia. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00201-5>
19. Haddad W, Agoudemous M, Basnet S. Prolonged sinoatrial block in an infant with respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7):1203–1205. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0250-7>
20. Lucerna A, Lee J, Espinosa J. Syncope and Influenza B: A Case of an Arresting Association. *Case Rep Emerg Med*. 2018; 2018;1853473. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1853473>
21. Kawashima H, Inagaki N, Nakayama T, et al. Cardiac Complications Caused by Respiratory Syncytial Virus Infection: Questionnaire Survey and a Literature Review. *Glob Pediatr Health*. 2021;8:2333794X211044114. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X211044114>
22. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ J*. 2010;74(10):2193–2199. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.10-0452>
23. Vasudeva R, Bhatt P, Lilje C, et al. Trends in acute myocarditis related pediatric hospitalizations in the United States, 2007–2016. *Am J Cardiol*. 2021;149:95102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.03.019>
24. García de Guadiana-Romualdo L, Morell-García D, Rodríguez-Fraga O, et al. Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(6):e13532. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13532>
25. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail*. 2020;26:470–475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>
26. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123–1139. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817>
27. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>
28. Arslan SY, Bal ZS, Bayraktaroglu S, et al. Cardiac Assessment in Children with MIS-C: Late Magnetic Resonance Imaging Features. *Pediatr Cardiol*. 2023;44(1):44–53. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02977-y>
29. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(27):977–982. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>
30. Кантемирова М.Г., Дегтярева Е.А., Цицилашвили М.Ю. и др. Гетерофильные антикардиальные антитела и сердечно-сосудистые изменения у детей с вирусными инфекциями // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. — 2008. — № 16. — С. 49–54. [Kantemirova MG, Degtyareva EA, Tsitsilashvili MYu, et al. Geterofil'nye antikardial'nye antitela i serdechno-sosudistye izmeneniya u detei s virusnymi infektsiyami. *International Journal of Interventional Cardioangiologiy*. 2008;(16):49–54. (In Russ).]
31. Lazzzerini PE, Boutdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! *Circulation*. 2020;142(1): 7–9. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>
32. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, et al. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *Am J Cardiol*. 2019;124(1): 44–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.011>

33. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1701794. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
34. Кручина Т.К., Егоров Д.Ф. *Суправентрикулярные тахикардии у детей: клиника, диагностика, методы лечения*. — СПб.: Человек; 2011. — 356 с. [Kruchina TK, Egorov DF. *Supraventrikulyarnye takhikardii u detei: klinika, diagnostika, metody lecheniya*. St. Petersburg: Chelovek; 2011. 356 p. (In Russ).]
35. Alen NV, Parenteau AM, Sloan RP, et al. Heart rate variability and circulating inflammatory markers in midlife. *Brain Behav Immun Health*. 2021;15:100273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100273>
36. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458–462. doi: <https://doi.org/10.1038/35013070>
37. Williams DWP, Koenig J, Carnevali L, et al. Heart rate variability and inflammation: a meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun*. 2019;80:219–226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.03.009>
38. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Targeting the cholinergic anti-inflammatory pathway with vagus nerve stimulation in patients with Covid-19? *Bioelectron Med*. 2020;6(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00051-7>
39. Хлыпова Ю.Н., Плоскирева А.А., Яцышина С.Б. Нейровегетативная дисфункция в период напряжения адаптационно-компенсаторных реакций при ОРИ у детей и терапевтические подходы к ее коррекции // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 4. — С. 28–34. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-28-34> [Hlypovka YN, Ploskireva AA, Yatsyshina SB. Neurovegetative dysfunction in the period of adaptation-compensatory reactions tension during acute respiratory infections in children and its therapeutic correction. *Pediatrics*. 2017;96(4):28–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-28-34>]
40. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114(6):1004–1021. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302549>
41. Frigy A, Csiki E, Caraşca C, et al. Autonomic influences related to frequent ventricular premature beats in patients without structural heart disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11489. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011489>
42. Михайлова Е.В. Астеновегетативный синдром у детей. после перенесенных инфекционных заболеваний // *Лечащий врач*. — 2009. — № 8. — С. 68–71. [Mikhailova EV. Astenovegetativnyi sindrom u detei. posle perenesennykh infektsionnykh zabolevaniy. *Lechaschi vrach*. 2009;(8):68–71. (In Russ).]
43. Ширшов Ю.А., Говорин А.Н. Вегетативные расстройства у больных с гриппом А(H1N1) // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — № 5. — С. 41–44. [Shirshov YuA, Govorin AN. Autonomic disorders in patients with A(H1N1) virus. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(5):41–44. (In Russ).]
44. Ahmed JO, Ahmad SA, Hassan MN, et al. Post COVID-19 neurological complications: a meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;76:103440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103440>
45. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Following Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2020;11(11):4302–4304. doi: <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.111102>
46. Panfoli I. Potential role of endothelial cell surface ectopic redox complexes in COVID-19 disease pathogenesis. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):e146–e147. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0252>
47. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1213–1225. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1213>
48. Irvanian S, Dudley SC Jr. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2008;5(6 Suppl):S12–S17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.02.025>
49. Mauri T, Spinelli E, Scotti E, et al. Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(8):1129–1134. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004386>
50. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589–2594. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21>
51. Kourie JL. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1998;275(1):1–24. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1998.275.1.C1>
52. Zima AV, Blatter LA. Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters. *Cardiovasc Res*. 2006;71(2):310–321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.02.019>
53. Hammarström AK, Gage PW. Hypoxia and persistent sodium current. *Eur Biophys J*. 2002;31(5):323–330. doi: <https://doi.org/10.1007/s00249-002-0218-2>
54. Вишневский В.И., Панина Ю.Н., Вишневский М.В. Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции // *Актуальные проблемы медицины*. — 2022. — Т. 45. — № 1. — С. 55–64. — doi: <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64> [Vishnevskij VI, Panina JN, Vishnevskij MV. The effect of electrolyte deficiency on cardiac arrhythmias against the background of a new coronavirus infection. *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(1):55–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64>]
55. Lv W, Wu M, Ren Y, et al. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury. *J Urol*. 2020;204(5):918–925. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001289>
56. Hunt RH, East JE, Lanis A, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119–139. doi: <https://doi.org/10.1159/000512152>
57. Berni A, Malandrino D, Parenti G, et al. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1137–1139. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01301-w>
58. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329–336. doi: <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00789-9>
59. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1456–1462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.024>

Е.С. Застело¹, Э.Н. Федулова¹, А.И. Гагарина¹, Т.В. Скочилова¹, А.И. Хавкин²¹ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация² НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

Клинический случай врожденного удвоения тонкой кишки

Контактная информация:

Федулова Эльвира Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603950, ГСП-470, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: +7 (831) 422-13-92, e-mail: fedulova04@mail.ru

Статья поступила: 06.04.2024, принята к печати: 16.08.2024

Обоснование. Врожденное удвоение тонкой кишки является сложным заболеванием в плане ранней диагностики, учитывая отсутствие специфических клинических проявлений. Скрининговые методы исследования не всегда помогают установить топiku поражения. Лишь специальные методы диагностики, такие как рентгеноскопия с контрастированием, компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяют более точно установить порок развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, отсутствие достаточной осведомленности врачей первичного звена об этой патологии также затягивает сроки постановки диагноза и, следовательно, своевременной коррекции данного врожденного порока развития ЖКТ. Таким образом, приведенный нами клинический пример должен помочь врачам первичного звена повысить настороженность в отношении врожденной аномалии кишечника. **Описание клинического случая.** В описываемом клиническом случае обращает на себя внимание, что подозрение на наличие аномалии кишечника было высказано еще внутриутробно, в I триместре развития, на основании ультразвукового исследования (УЗИ). Первыми клиническими неспецифическими проявлениями врожденной аномалии тонкой кишки у ребенка можно считать кишечные колики в возрасте до 1 года. С 2-летнего возраста к клинической картине присоединились запоры, абдоминальный болевой синдром и периодически — фебрильная температура. УЗИ кишечника позволило выявить изменения, а рентгенологический и магнитно-резонансный методы — подтвердить наличие порока развития тонкой кишки. **Заключение.** Скрининговое УЗИ внутриутробного ребенка в I триместре позволило нацелить педиатров на поиск врожденной аномалии развития ЖКТ, несмотря на неспецифические клинические проявления болезни. Проведенные визуализирующие методы исследования установили локализацию порока, а хирургическое вмешательство его устранило, что предотвратило возможные осложнения и улучшило качество жизни пациента.

Ключевые слова: клинический случай, удвоение тонкой кишки, дети, диагностика, хирургическое лечение

Для цитирования: Застело Е.С., Федулова Э.Н., Гагарина А.И., Скочилова Т.В., Хавкин А.И. Клинический случай врожденного удвоения тонкой кишки. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):229–233. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2783>

Elena S. Zastelo¹, Elvira N. Fedulova¹, Anna I. Gagarina¹, Tatyana V. Skochilova¹, Anatoly I. Khavkin²¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation² Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

Congenital Duplication of Small Intestine: Clinical Case

Background. Congenital duplication of small intestine is a complex disease in terms of early diagnosis due to the absence of specific clinical manifestations. Screening methods do not always help to reveal the lesion localization. Only special methods, such as contrast-enhanced fluoroscopy, computed and magnetic resonance imaging, allow us to diagnosis gastrointestinal tract (GIT) malformation more precisely. Moreover, the lack of sufficient awareness about this pathology among primary care physicians also postpones diagnosis and, therefore, the timely correction of this congenital GIT malformation. Thus, our clinical case should help primary care physicians to increase alertness on congenital bowel anomaly. **Clinical case description.** This clinical case demonstrates that intestinal abnormality was suspected in utero at the first trimester of pregnancy according to ultrasound examination. Intestinal colics can be considered as the first clinical non-specific manifestation of congenital anomaly of small intestine in a child under the age of 1 year. Constipation, abdominal pain, and occasional pyretic fever were observed from the age of 2. Intestinal ultrasound has revealed changes, and radiological and magnetic resonance methods confirmed the presence of small intestine malformation. **Conclusion.** Screening ultrasound of an intrauterine child in the first trimester of pregnancy could force pediatricians to search congenital GIT anomalies despite its non-specific clinical signs. Imaging methods revealed the defect localization, while surgical intervention recovered it. It has prevented any possible complications and improved the patient's quality of life.

Keywords: clinical case, duplication of small intestine, children, diagnosis, surgical treatment

For citation: Zastelo Elena S., Fedulova Elvira N., Gagarina Anna I., Skochilova Tatyana V., Khavkin Anatoly I. Congenital Duplication of Small Intestine: Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(4):229–233. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2783>

ОБОСНОВАНИЕ

Удвоение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — достаточно редкий врожденный порок развития, возникающий в различных частях ЖКТ. При этом примерно в половине случаев, по данным разных авторов, отмечается удвоение тонкой кишки [1, 2]. Частота встречаемости этого порока развития среди новорожденных составляет 1 на 4,5 тыс. [1, 3].

Полагают, что нарушение эмбриологической закладки первичной кишки в конце 4-й нед внутриутробного развития может приводить к образованию дивертикулоподобных образований, которые не подвергаются регрессии в дальнейшем и образуют кишечные кисты на всем протяжении ЖКТ [1]. В зависимости от формы дефекта тонкой кишки выделяют удвоения тубулярные, дивертикулярные и кистозные; по отношению к другим органам — изолированные и сообщающиеся; по клиническому течению — бессимптомные, симптоматические и осложненные формы [1, 4].

Изолированные удвоения тонкой кишки всегда имеют клиническую симптоматику и проявляются в раннем возрасте. Сообщающиеся удвоения могут протекать бессимптомно или проявляться в более старшем возрасте. Клиническая картина складывается из жалоб на периодические боли в животе, явлений кишечной диспепсии, нарушений стула (чаще — запоров).

С целью постановки диагноза используются различные инструментальные методы. В настоящее время скрининговым методом является ультразвуковое исследование (УЗИ), поскольку даже в антенатальном периоде оно помогает заподозрить порок развития, способствуя выработке оптимальной тактики ведения пациента после рождения. Также при подозрении на врожденную аномалию развития органов брюшной полости ценным и информативным методом является рентгенография с контрастом для более точной визуализации и локализации дефекта. Однако оптимальна в исследовании аномалий развития ЖКТ магнитно-резонансная томография (МРТ). Ценность метода заключается в более высокой контрастной разрешающей способности, трехмерном характере изображения, высокой чувствительности и специфичности к мягким тканям [5, 6].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик М., в возрасте 3 лет впервые поступил на обследование в клинику Института педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (г. Нижний Новгород) с жалобами на боли в области эпигастрия приступообразного характера, сопровождающиеся лихорадкой, тошнотой, и задержку стула до 3 дней.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, однако при проведении УЗИ внутриутробного ребенка в I триместре беременности была заподозрена аномалия развития кишечника. При последующих УЗИ — на 22-й и 34-й нед гестации — данный дефект не подтвердился.

Роды у матери были срочными, в головном предлежании, имело место раннее излитие околоплодных вод. Новорожденный закричал сразу, масса при рождении была 3980 г, длина тела — 54 см. Состояние мальчика оценивалось по шкале APGAR как 8/8 баллов. Ребенок находился на грудном вскармливании до 3 мес. Рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. Наблюдался у хирурга до возраста 1 года с диагнозом «пупочная грыжа». Из данных семейного анамнеза

известно, что у матери имел место хронический запор (отсутствие самостоятельного стула до 7 дней), у отца — хронический гастрит.

Из анамнеза заболевания следует, что на первом году жизни у мальчика имели место младенческие кишечные колики. С 2-летнего возраста у ребенка начались запоры с отсутствием самостоятельного стула до 3–4 дней, которые сопровождались сильными болями в животе, рвотой и периодической фебрильной лихорадкой. В возрасте 2 лет 11 мес пациент был госпитализирован в ЦРБ г. Арзамаса с выраженными приступообразными болями в животе на фоне лихорадки до 38 °С. С 3-летнего возраста болевой синдром носил постоянный характер. Назначенная спазмолитическая терапия не приносила ожидаемого эффекта, в связи с чем ребенок был госпитализирован в клинику Института педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (г. Нижний Новгород).

Физикальная диагностика

При поступлении в Институт педиатрии в возрасте 3 лет общее состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести, что было обусловлено признаками интоксикации и выраженным болевым синдромом, сознание было ясное, температура тела — 36,7 °С. Антропометрические данные при поступлении были следующими: рост — 102 см, масса тела — 16,2 кг (индекс массы тела — 15,57, что соответствует выраженному дефициту массы). Кожные покровы были бледными, чистыми, отмечались периорбитальные тени, видимые слизистые оболочки имели физиологическую окраску. Зев при осмотре гиперемирован не был. При пальпации определялись подчелюстные лимфоузлы до 0,5 см, безболезненные, подвижные, кожа над ними была не изменена. Дыхание в легких выслушивалось везикулярное, хрипов не было. Аускультативно тоны сердца характеризовались как отчетливые и ритмичные. Артериальное давление на момент осмотра было 95/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 98 уд./мин. Живот был обычной формы, при пальпации мягкий, отмечалась небольшая болезненность в пилорoduodenальной зоне. Печень определялась пальпаторно на 1 см от края реберной дуги, при этом ее край был мягким и безболезненным. Мочевыделение ребенка было достаточным, без дизурических расстройств. Стул, со слов родителей, был накануне, оформленный, по описанию соответствовал 4-му типу по Бристольской шкале форм кала, самостоятельный, без патологических примесей.

Предварительный диагноз

Учитывая ранний возраст, наличие запора, рвоты, абдоминальных болей, не купирующихся спазмолитиками, и, главное, подозрение на аномалию кишечника по данным УЗИ внутриутробно, было предположено, что у ребенка имеет место наличие аномалии желудочно-кишечного тракта, вероятнее, кишечника.

Динамика и исходы

При проведении лабораторного обследования в общих клинических анализах крови и мочи, копрограмме, биохимическом анализе крови (общий белок, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) патологии не выявлено.

По данным УЗИ органов брюшной полости и кишечника была обнаружена дилатация петель толстой кишки до области илеоцекального угла, в начальном отделе восходящей ободочной кишки отмечались повышенная эхогенность стенок, их утолщение до 2,5–3 мм

с сохраненной слоистостью; перистальтика была повышена, гаустрация сохранена. Справа в подвздошной области и по ходу брыжейки определялись увеличенные до 15 мм мезентериальные лимфоузлы. Остальные отделы толстой кишки без особенностей. Свободная жидкость локализовалась в небольшом количестве в правой подвздошной области.

Была проведена рентгеноскопия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с контрастом (бариевая взвесь) с дальнейшим осмотром кишечника. Через 1 ч от начала исследования были выявлены гипотоничные петли подвздошной кишки. На серии рентгенограмм на уровне L-5, S-1 справа определялась контрастная линейная тень. В средней трети брюшной полости справа и слева был выявлен необычный рельеф слизистой оболочки кишки с грубыми деформированными складками, напоминающими рельеф слизистой оболочки желудка. Складки переходили в контрастное округлое образование размером 3–3,5 см. Создавалось впечатление, что это образование было расположено изолированно от кишечника. Через 2 ч 10 мин от начала рентгенологического исследования был отмечен слабоконтрастированный рельеф, локализованный в правой нижней половине брюшной полости, вне кишки. Через 3 ч 50 мин еще определялись следы контраста в указанной области, были видны дистальный отдел подвздошной кишки и контраст в слепой кишке. Через 24 ч была заполнена контрастом ободочная кишка и выявлен удлинненный червеобразный отросток. Данные рентгенологической картины представлены на рис. 1.

Учитывая выявленные рентгенологические изменения, было необходимо исключить удвоение тонкой кишки.

При проведении эзофагогастродуоденоюноскопии были выявлены бульбит, слабовыраженный, постбульбарный дуоденит с признаками лимфоэктазии слизистой оболочки.

Для верификации рентгенологических изменений кишки была проведена МРТ органов брюшной полости, которая выявила признаки аномалии развития ЖКТ в виде дополнительного полого органа, что послужило основанием для хирургического вмешательства. Результаты проведения МРТ органов брюшной полости представлены на рис. 2.

Таким образом, по результатам проведенного обследования ребенку выставлен диагноз: «Аномалия развития ЖКТ (подозрение на удвоение желудка / тонкого кишечника)».

Для проведения оперативного лечения ребенок переведен в 7-е хирургическое отделение Нижегородской областной детской клинической больницы. В возрасте 3 лет было проведено оперативное вмешательство. После верхне-срединной лапаротомии при ревизии органов брюшной полости на расстоянии 1 м от илеоцекального угла было выявлено удвоение тонкой кишки, располагающееся по брыжеечному краю тонкой кишки и представленное мешковидным образованием длиной до 10 см. Проведена мобилизация удвоенного участка на протяжении 20 см с последующей резекцией и наложением прямого анастомоза «конец в конец» двухрядным швом атравматической нитью 4/00.

При осмотре макропрепаратов выявлено, что от основной кишечной трубки отходит мешковидное слепое образование 10,0 × 5,0 см, слизистая оболочка которого представлена грубыми складками.

Послеоперационный диагноз: «Врожденный порок развития ЖКТ: удвоение тонкой кишки, дивертикулярная форма».

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан через 11 дней после оперативного лечения под наблюдение хирурга по месту жительства.

Рекомендации на амбулаторное долечивание: соблюдение диеты (стол № 4), ограничение физической нагрузки на 3 мес.

Прогноз

Прогноз в аспекте здоровья и жизни у ребенка благоприятный.

Временная шкала

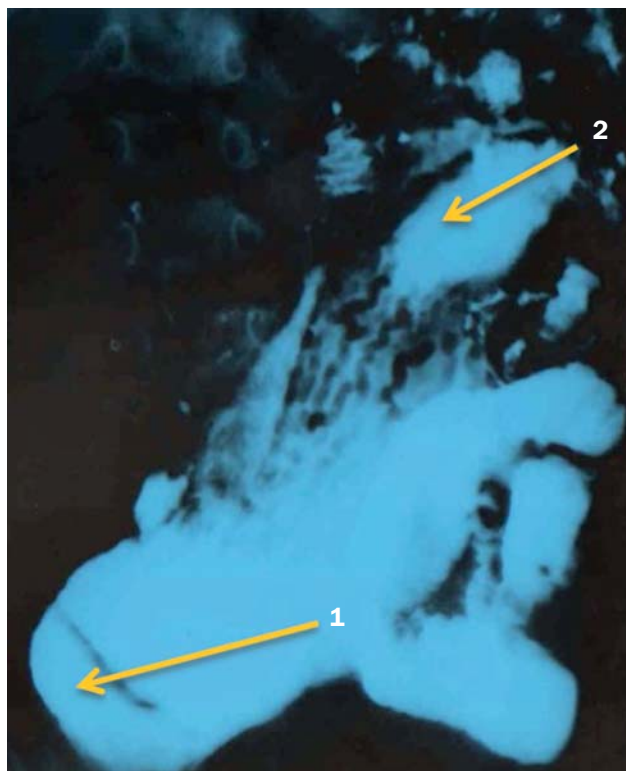
Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Удвоение ЖКТ является достаточно редким заболеванием (по данным некоторых авторов, встречается у 1 на 4,5 тыс. новорожденных) [1, 3], а удвоение тонкой кишки составляет в среднем половину от этих случаев (согласно разным авторам, от 45 до 71%) [1, 2]. Своевременная диагностика этой патологии представляет сложность не только из-за ее редкости, но и из-за неспецифичности про-

Рис. 1. Рентгеноскопия с контрастом пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с осмотром кишечника

Fig. 1. Esophagus, stomach, and duodenum fluoroscopy with contrast and intestinal examination



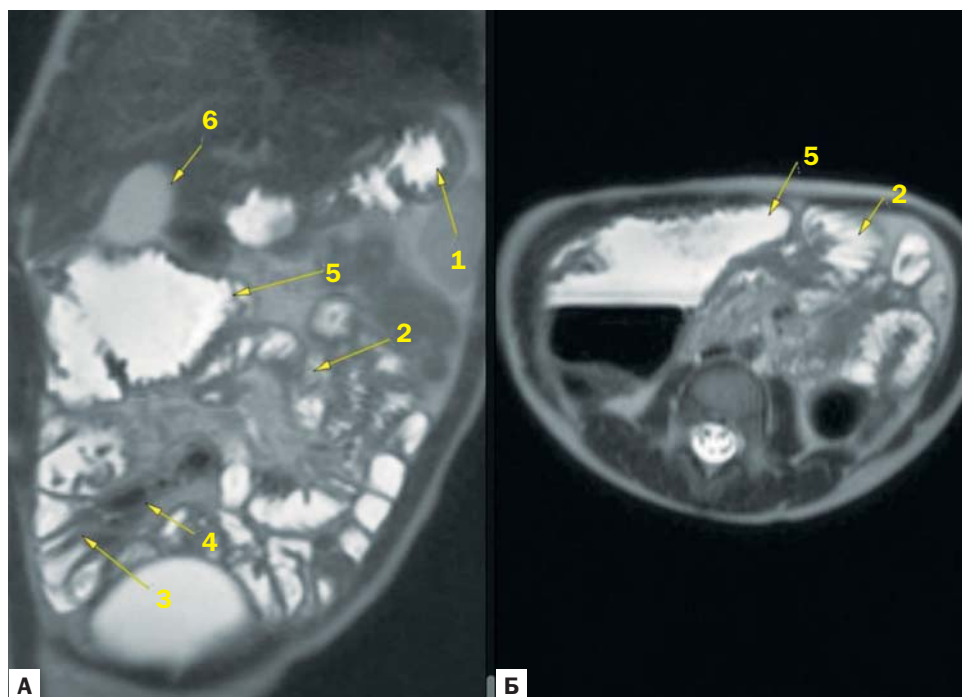
Примечание. Стрелка 1 — дополнительное округлое полостное образование, заполненное контрастом; стрелка 2 — деформированные складки, напоминающие рельеф слизистой оболочки желудка.

Источник: рентгенограмма ребенка М. из архива университетской клиники Института педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России.

Note. Arrow 1 — additional rounded cavity filled with contrast; arrow 2 — deformed folds similar to gastric mucosa relief.

Source: X-ray of child M. from the archive of the university clinic of institute of pediatrics of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation.

Рис. 2. МРТ органов брюшной полости в режиме T2: А — в коронарной плоскости; Б — в аксиальной плоскости
Fig. 2. Abdominal MRI in T2 mode: A — coronal plane; B — axial plane



Примечание. Стрелка 1 — желудок; стрелка 2 — тонкая кишка; стрелка 3 — купол слепой кишки; стрелка 4 — дистальный отдел подвздошной кишки; стрелка 5 — дополнительное полостное образование; стрелка 6 — желчный пузырь.

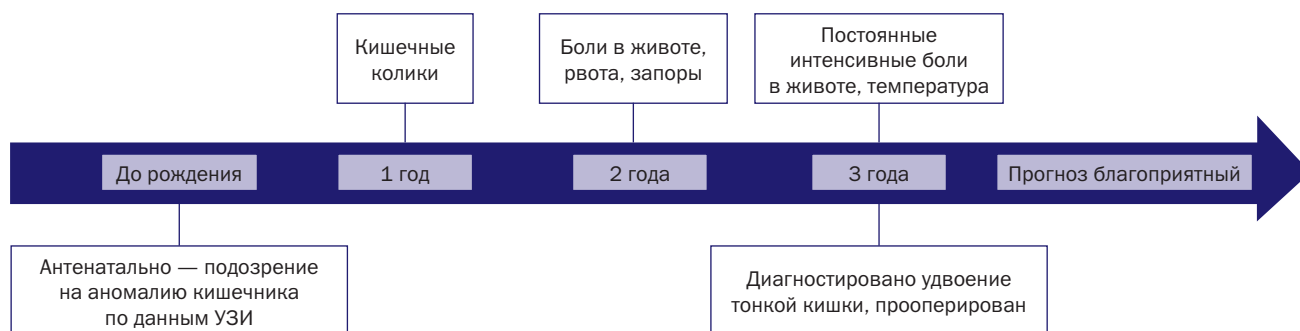
Источник: МРТ ребенка М. из архива университетской клиники Института педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России).

Note. Arrow 1 — stomach; arrow 2 — small intestine; arrow 3 — cecum; arrow 4 — distal segment of ileum; arrow 5 — additional cavity; arrow 6 — gallbladder.

Source: MRI of child M. from the archive of the university clinic of institute of pediatrics of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation.

Рис. 3. Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз для пациента М.

Fig. 3. Disease chronology, key events, and prognosis for patient M.



явлений болезни, основными симптомами которой могут быть боль, рвота, запоры, метеоризм [1, 4]. Несомненно, постановка диагноза должна включать в себя несколько визуализирующих методов исследования: ультразвуковой, рентгенологический, магнитно-резонансный. И понятно, что за наиболее современным, безопасным и точным методом диагностики — МРТ — будущее [5]. Однако следует обратить внимание на также безопасный и информативный метод диагностики — ультразвуковой, который может быть использован как скрининговый даже внутриутробно [4, 6]. Именно антенатально проведенное УЗИ, по данным некоторых авторов, позволило диагностировать 30% случаев дупликации тонкой кишки [1].

Описанный нами случай подтверждает, насколько важно проводить исследование внутриутробного ребенка на выявление врожденных аномалий и насколько важно принимать во внимание измене-

ния, полученные при обследовании. К сожалению, УЗИ является достаточно субъективным методом диагностики и может быть незаменимым помощником только в опытных руках с использованием аппаратуры экспертного класса.

В данном случае диагноз мог бы быть поставлен внутриутробно, однако повторные УЗИ опровергли подозрение на аномалию кишечника. Неспецифические жалобы, такие как абдоминальная боль, запоры, а также дефицит массы тела, отсутствие эффекта от проводимой спазмолитической терапии — все это привело к необходимости применения комплекса инструментальных исследований, первым из которых стало УЗИ кишечника, а уже затем — рентгеноскопический и магнитно-резонансный методы, уточняющие патологию.

В большинстве случаев врожденного удвоения кишечника удается поставить диагноз до 2-летнего возраста [1].

При несвоевременной диагностике кистозное удвоение тонкой кишки могло бы привести к осложнениям, таким как образование язв, кровотечение и перфорация [4].

В описываемом случае выявление врожденной аномалии кишечника у ребенка 3 лет — это довольно поздняя диагностика, как мы считаем, в результате необоснованно проигнорированной антенатальной диагностики. Однако диагноз все-таки был поставлен до развития осложнений, и ребенку проведена успешная операция. Послеоперационный диагноз совпал с диагнозом, который был поставлен при выписке из ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует, насколько важным может быть антенатальный ультразвуковой скрининг для раннего выявления врожденной аномалии кишечника. Удвоение тонкой кишки имеет неспецифическую клиническую симптоматику, поэтому педиатрам первичного звена необходимо иметь настороженность в отношении этого заболевания. Своевременная постановка диагноза у данного пациента позволила провести органосохраняющую операцию, добиться положительной динамики в виде купирования клинических симптомов и выздоровления пациента.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания: 10.03.2024).

INFORMED CONSENT

The parent has signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description (signed on 10.03.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Института педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России за неоценимый вклад в постановку правильного диагноза, а также хирургу 7-го хирургического отделения Нижегородской областной детской клинической больницы Евгению Александровичу Рожденкину за успешное проведение уникальной операции.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to the employees of the Institute of pediatrics of Privolzhsky Research Medical

University of the Ministry of Health of Russian Federation for their invaluable contribution to correct diagnosis, as well as to Yevgeny Aleksandrovich Rozhdenkin, surgeon of the 7th surgical department in Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, for successfully performing this unique surgery.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Застело — идеологическое руководство, методический контроль.

Э.Н. Федулова — окончательное редактирование статьи.

А.И. Гагарина — ведение пациента, сбор материала, черновое написание.

Т.В. Скочилова — предварительное редактирование статьи.

А.И. Хавкин — окончательное редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena S. Zastelo — ideological guidance, methodological control.

Elvira N. Fedulova — final manuscript editing.

Anna I. Gagarina — patient management, data collection, manuscript draft writing.

Tatyana V. Skochilova — manuscript pre-editing.

Anatoly I. Khavkin — final manuscript editing.

ORCID

Е.С. Застело

<https://orcid.org/0000-0002-1774-0692>

Э.Н. Федулова

<https://orcid.org/0000-0002-1774-0692>

Т.В. Скочилова

<https://orcid.org/0009-0004-4768-139X>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Смирнов А.Н., Гавриленко Н.В. Удвоения желудочно-кишечного тракта у детей // *Детская хирургия*. — 2018. — Т. 22. — № 6. — 305–312. — doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-6-309-316> [Smirnov AN, Gavrilenko NV. Duplication of the gastrointestinal tract in children. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of pediatric surgery*. 2018;22(6):305–312. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-6-309-316>]
- Ерошенко К.П., Болгова И.В., Елгина С.И. и др. Удвоение желудочно-кишечного тракта (клинический случай) // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2021. — № 3. — С. 103–106. — doi: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-103-106> [Eroshenko KP, Bolgova IV, Elgina SI, et al. Duplication of the gastrointestinal tract (clinical case). *Mother and Child in Kuzbass*. 2021;(3):103–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-103-106>]
- Li Y, Li C, Wu H, et al. Clinical features of gastric duplications: evidence from primary case reports and published data. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(368):1–9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01992-1>

- Соловьев А.Е., Шатская Е.Е., Шатский В.Н. Клинические особенности удвоения пищеварительного тракта у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — № 10. — С. 86–91. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-86-91> [Solovyov AE, Shatskaya EE, Shatsky VN. Clinical features of duplication of the digestive tract in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(10):86–91. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-86-91>]
- Maccioni F, Busato L, Valenti A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Gastrointestinal Tract: Current Role, Recent Advancements and Future Prospectives. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(14):2410. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142410>
- Xiang L, Lan J, Chen B, et al. Clinical characteristics of gastrointestinal tract duplications in children: A single-institution series review. *Medicine*. 2019;98(44):e17682. doi: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000017682>

Е.М. Камалтынова^{1, 2}, Р.В. Бочаров^{1, 2, 3}, В.Г. Погорелко^{2, 3}, Т.В. Згерская⁴¹ Областная детская больница, Томск, Российская Федерация² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация³ Больница скорой медицинской помощи № 2, Томск, Российская Федерация⁴ Детская инфекционная больница им. Г.Е. Сибирцева, Томск, Российская Федерация

Тяжелый антифосфолипидный синдром у ребенка с ветряной оспой: клинический случай

Контактная информация:

Камалтынова Елена Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по медицинской части Областной детской больницы

Адрес: 634009, Томск, ул. Карла Маркса, 44, тел.: +7 (382) 290-97-33, e-mail: eleant21@yandex.ru

Статья поступила: 14.05.2024, принята к печати: 16.08.2024

Обоснование. Антифосфолипидный синдром развивается при аутоиммунных заболеваниях, беременности, генетической предрасположенности и характеризуется высоким риском тромбообразования в артериальных, венозных и капиллярных сосудах. У детей синдром развивается редко, а некротические поражения кожных покровов возникают в исключительных случаях. **Описание клинического случая.** У ребенка, возраст 1 год, с ветряной оспой на 4-е сут заболевания появились геморрагическая сыпь на спине, отек левого плеча и предплечья. Лечение включало ацикловир, цефтриаксон, натрия гепарин. На 5–6-е сут отмечено усиление геморрагической сыпи по всему телу, распространение отека с левого плеча на надплечье и шею, формирование вялого пузыря и участка некроза размером 7 × 5 см в области наружной верхней трети левого плеча. Выявлено увеличение концентрации антител к β_2 -гликопротеину I (IgG — 48,9 Ед/мл, IgM — > 100 Ед/мл) и кардиолипину (IgM — 73,0 Ед/мл). Установлен диагноз «антифосфолипидный синдром». На 11-е сут некротизированные ткани удалены, а раневой дефект размером 8 × 6 см в последующем замещен расщепленными перфорированными кожными лоскутами. Через 12 нед от начала заболевания концентрация антител (IgG + IgM) к β_2 -гликопротеину I сохранялась на высоком уровне — 45,2 Ед/мл, что подтвердило развитие антифосфолипидного синдрома. Ребенок продолжил получать варфарин в дозе 3,75 мг/сут с контролем по показателю МНО. **Заключение.** Геморрагическое поражение кожных покровов при инфекционных заболеваниях у детей требует проведения лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома, скорейшего назначения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, хирургического сопровождения.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, дети, ветряная оспа, молниеносная пурпура, некроз кожи, лечение

Для цитирования: Камалтынова Е.М., Бочаров Р.В., Погорелко В.Г., Згерская Т.В. Тяжелый антифосфолипидный синдром у ребенка с ветряной оспой: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):234–240. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2769>

ОБОСНОВАНИЕ

Антифосфолипидный синдром (АФС) — системное аутоиммунное заболевание, ассоциированное с высоким риском тромботических осложнений, возникающих на фоне стойко положительного теста на антифосфолипидные антитела (аФЛ) [1]. Чаще всего АФС развивается при патологиях беременности [2]. Для диагностики АФС у взрослых используют обновленные критерии Саппоро (2006), в соответствии с которыми диагноз может быть установлен при наличии как минимум одного клинического признака болезни (доказанный тромбоз артерий, вен или мелких сосудов и некоторые виды заболеваний беременных) и одного стойкого положительного результата лабораторного теста [3]. В числе последних выделены положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт (ВА), средний или высокий титр антител IgG (GPL) и/или IgM (MPL) к кардиолипину (> 40 GPL/MPL, или > 99-го перцентиля) и β_2 -гликопротеину I изотипа (анти- β_2 GPI, > 99-го перцентиля) в сыворотке или плазме крови, выявленные стандартизированным иммунофермент-

ным анализом [4]. Эти же критерии применимы для диагностики АФС у детей. Считается, что у детей при отсутствии специфических симптомов и диагностических критериев АФС развивается редко [1, 5]. Самая большая серия зарегистрированных случаев АФС (121 ребенок из 14 стран) представлена в регистре Red-APS [6]. Чаще всего АФС у детей ассоциирован с системной красной волчанкой, при этом у двух третей пациентов наблюдаются «некритериальные» проявления, включая тромбоцитопению, аутоиммунную гемолитическую анемию и сетчатое ливедо [7]. Типичным проявлением тромбоза при АФС является синдром кожной микрососудистой окклюзии, проявляющийся ретиформной пурпурой, сетчатым ливедо, кожными язвами и молниеносной пурпурой [3, 8, 9]. Имеются отдельные описания АФС у детей на фоне вирусных инфекций [10], однако в российских медицинских источниках подобной информации нами не найдено. Представленный ниже случай демонстрирует развитие у ребенка тяжелого АФС с молниеносной пурпурой и тромбозом на фоне ветряной оспы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Н., возраст 1 год, госпитализирована с жалобами родителей на пузырь на левом плече ребенка, корочки и высыпания на кожных покровах живота, грудной клетки, конечностей, фебрильную лихорадку до 38,5 °С.

Анамнез болезни

В возрасте 1 года заболела остро с повышения температуры до 37,2 °С, появилась распространяющаяся везикулярная сыпь на лице, волосистой части головы, теле. Самочувствие страдало незначительно. Участковый врач поставил диагноз «ветряная оспа», назначил симптоматическое лечение. На 3-и сут заболевания отмечен подъем температуры до 39,6 °С, который купирован однократным приемом жаропонижающего препарата. На 4-е сут болезни отмечено ухудшение состояния: отказ от еды и питья, рвота, отек левого плеча и верхней трети предплечья, появление линейной геморрагической сыпи на спине. Ребенок госпитализирован в инфекционное отделение педиатрического стационара. В клиническом анализе крови незначительная лейкопения — до $3,8 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}12,0 \times 10^9/\text{л}$); в биохимическом анализе крови гипопроteinемия — до 48 г/л (норма 60–80 г/л). Назначены ацикловир (доза не указана), цефтриаксон 60 мг/кг массы тела (однократно), дексаметазон 3 мг (однократно), инфузионная терапия (объем неизвестен). На 5-е сут болезни проведена люмбальная пункция. В спинномозговой жидкости белок — 0,09 г/л (норма 0,1–0,3 г/л), глюкоза — 3,2 ммоль/л (норма 2,2–3,2 ммоль/л), ионы хлора — 120 ммоль/л (норма 120–130 ммоль/л), цитоз — 3 клетки (нейтрофилы) в 1 мкл (норма до 5 клеток в 1 мкл). На этом основании нейроинфекция была исключена. После пункции вены левой кисти отек на этой руке стал увеличиваться и распространяться с левого плеча на надплечье и шею. На 5-е сут появилась гематома по наружной стороне верх-

ней трети левого плеча. Геморрагическая сыпь на кожных покровах тела усилилась с образованием линейных кровоподтеков. Заключение педиатра и детского хирурга (5-е сут от начала заболевания): «Ангионевротический отек левого предплечья и плеча, данные за нарушение кровоснабжения и нагноения отсутствуют». К лечению были добавлены хлоропирамин по 8 мг 2 раза в сутки, повязки с гипертоническим раствором хлорида натрия на левое предплечье и плечо. В связи с отсутствием положительной динамики на 6-е сут заболевания ребенок переведен в детскую инфекционную больницу.

Анамнез жизни

Со слов родителей, девочка от пятой беременности, токсикоз первой половины, четвертые роды, срочные, индуцированные, в переднем виде затылочного предлежания, с ранним излитием околоплодных вод. При рождении масса тела — 3660 г, длина тела — 52 см. Родовые травмы и пороки развития отсутствовали. Росла и развивалась по возрасту, вакцинирована в соответствии с национальным календарем профилактических прививок (ребенок проживает в Томской области, где нет региональной программы вакцинации против ветряной оспы). Вскармливание естественное до 8 мес жизни. Острые респираторные инфекции редкие.

Семейный анамнез

Ребенок четвертый в семье, возраст матери — 32 года, хроническая никотиновая зависимость, хронический гастрит, индекс массы тела — $32,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ (ожирение 1-й степени), резус-отрицательный фактор крови без титра антител. Остальные дети доношенные, здоровые, без пороков развития.

Аллергологический анамнез

У матери аллергия на аскорбиновую кислоту в виде дерматита, у ребенка аллергические проявления не зафиксированы.

Elena M. Kamaltynova^{1, 2}, Roman V. Bocharov^{1, 2, 3}, Vladimir G. Pogorelko^{2, 3}, Tatyana V. Zgerskay⁴

¹ Regional Children's Hospital, Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Emergency Hospital No.2, Tomsk, Russian Federation

⁴ G.E. Sibirtsev Children's Infectious Diseases Hospital, Tomsk, Russian Federation

Severe Antiphospholipid Syndrome in a Child with Chicken Pox: Clinical Case

Background. Antiphospholipid syndrome develops at autoimmune diseases, pregnancy, or genetic predisposition, and it is characterized by high risk of thrombosis in arterial, venous, and capillary vessels. This syndrome in children is rare, and necrotic skin lesions occur in the most extreme cases. **Clinical case description.** A child, 1 year old, with chicken pox has developed hemorrhagic rash on his back, swelling of the left shoulder and forearm on the 4th day of the disease. Medical treatment included acyclovir, ceftriaxone, sodium heparin. Aggravation of hemorrhagic rash over the body, spread of edema from the left shoulder to upper arm and neck, formation of flaccid bubble and necrosis locus (7×5 cm) on the outer upper third of the left shoulder were noted on the 5th–6th day. Increase in the levels of antibodies to β_2 -glycoprotein I (IgG — 48.9 U/ml, IgM — > 100 U/ml) and cardiolipin (IgM — 73.0 U/ml) was revealed. The diagnosis “antiphospholipid syndrome” was established. All necrotized tissues were removed on the 11th day, and the wound defect (8×6 cm) was subsequently covered by mesh skin grafts. The levels of antibodies (IgG + IgM) to β_2 -glycoprotein I remained high, 45.2 U/mL, 12 weeks after the onset of the disease. Thus, it has confirmed the development of antiphospholipid syndrome. The child continued treatment with warfarin (3.75 mg/day) with INR control. **Conclusion.** Hemorrhagic skin lesions in children with infectious diseases requires laboratory diagnostics of antiphospholipid syndrome, early prescription of anticoagulant and antiplatelet therapy, and surgical support.

Keywords: antiphospholipid syndrome, children, chicken pox, purpura fulminans, skin necrosis, treatment

For citation: Kamaltynova Elena M., Bocharov Roman V., Pogorelko Vladimir G., Zgerskay Tatyana V. Severe Antiphospholipid Syndrome in a Child with Chicken Pox: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2024;23(4):234–240. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2769>

Предварительный диагноз

Ветряная оспа, типичная, тяжелой степени, негладкое течение. Осложнения: бактериальная инфекция кожных покровов; ангионевротический отек левого предплечья и плеча; геморрагический васкулит.

Физикальная диагностика

При осмотре на левом плече выявлен пузырь вялой консистенции с подлежащим участком некроза размером 7×5 см; на кожном покрове в области живота, грудной клетки, конечностей корочки, обширные геморрагические высыпания, местами сливного характера (рис. 1).

Лабораторные исследования

В день поступления в детскую инфекционную больницу в *клиническом анализе крови*: гемоглобин — 97 г/л (норма 110–160 г/л), лейкоциты — $12,8 \times 10^9$ /л (норма $4,0\text{--}12,0 \times 10^9$ /л), тромбоциты — 126×10^9 /л (норма $180\text{--}320 \times 10^9$ /л). В *биохимическом анализе крови* (в день поступления): гипопроотеинемия — 48 г/л (норма 60–80 г/л), гипоальбуминемия — 29 г/л (норма 35–45 г/л), увеличение концентрации прокальцитонина — $> 2,0$ нг/мл (норма $< 0,05$ нг/мл), С-реактивного белка (СРБ) — до 145 мг/л (норма 0–10 мг/л), фибриногена — до 4,4 г/л (норма 2–4 г/л), D-димера — до 1000 нг/мл (норма 0–243 нг/л). *Хронометрические показатели коагулограммы* в пределах референсных значений. В *бактериологических посевах крови, мочи и отделяемого из везикул* роста бактериальной флоры не выявлено.

Динамика и исходы

При поступлении начато следующее лечение: внутривенно ацикловир 60 мг/кг/сут (225 мг $\times$ 3 раза в сутки при массе тела ребенка 11,2 кг), цефтриаксон 70 мг/кг/сут (785 мг/сут), натрия гепарин 100 МЕ/кг/сут внутривенно микроструйно, альбумин 1 г/кг/сут внутривенно, инфузионная терапия 60 мл/кг/сут. На следующий день геморрагические высыпания усилились, выявлено нарастание активности маркеров острой фазы воспаления: лактатдегидрогеназы — до 923 МЕ/л (норма 0–247 МЕ/л), креатинфосфокиназы МВ фракции — до 109 МЕ/л (норма 0–25 МЕ/л), креатинфосфо-

киназы — до 783 МЕ/л (норма 0–145 МЕ/л), ферритина — до 667 мг/л (норма 10–120 мг/л).

По данным ультразвукового исследования мягких тканей левого плеча выявлен отек подкожно-жировой клетчатки, признаков нагноения не обнаружено.

Врачебный консилиум, предполагая возможное присоединении вторичной инфекции с развитием сепсиса и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), рекомендовал сменить антибиотик цефтриаксон на меропенем и ванкомицин в терапевтических дозах, сохранить назначение ацикловира, увеличить дозу антикоагулянта натрия гепарина до 500 МЕ/кг/сут под контролем коагулограммы, добавить антиагрегант кардиомагнил в дозе 32,5 мг/сут, исключить тромбоцитопеническую пурпуру и АФС.

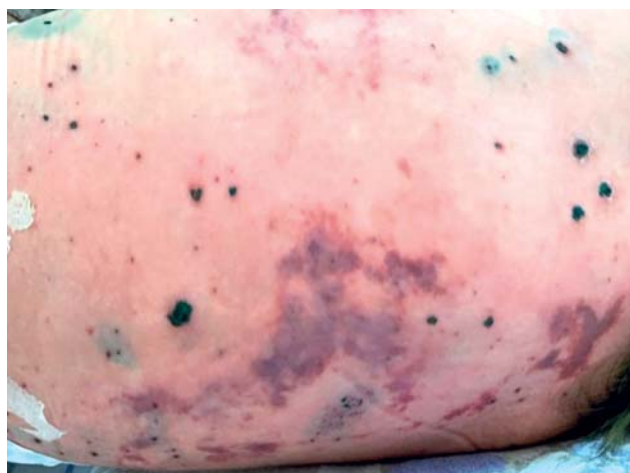
На 10-е сут нахождения в стационаре выявлены умеренно высокие значения волчаночного антикоагулянта — до 1,42 усл. ед. (норма 0,8–1,2 усл. ед.), очень высокие значения IgG к β_2 -гликопротеину I — до 49 Ед/мл (норма 0–8 Ед/мл), IgM к β_2 -гликопротеину I — > 100 Ед/мл (норма 0–8 Ед/мл) и кардиолипину — до 73 МЕ/мл (норма < 10 МЕ/мл). Содержание в сыворотке крови протеина С составило 84% (норма 40–92%), протеина S свободного — 88% (норма 62–120%), гомоцистеина — 4,83 мкмоль/л (норма 2,76–7,62 мкмоль/л). Результат прямого антиглобулинового теста (тест Кумбса) — отрицательный.

На основании одного клинического критерия АФС (тромбоз периферических вен с формированием некроза кожи) и обнаружения высокой концентрации антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I и волчаночному антикоагулянту был установлен клинический диагноз: «Ветряная оспа типичная, тяжелая, осложненная, период реконвалесценции. Осложнения: тяжелый антифосфолипидный синдром (молниеносная пурпура); смешанный тромбоз сосудов с формированием некроза в области левого плеча; сепсис; ДВС-синдром».

На 10-е сут от начала заболевания вокруг участка сформированного влажного некроза на левом плече отмечены возникновение интенсивной гиперемии ранее неизмененных кожных покровов и отхождение раневого отделяемого из-под струпа (рис. 2). Ребенок переведен

Рис. 1. Геморрагическая пурпура сливного характера на коже спины

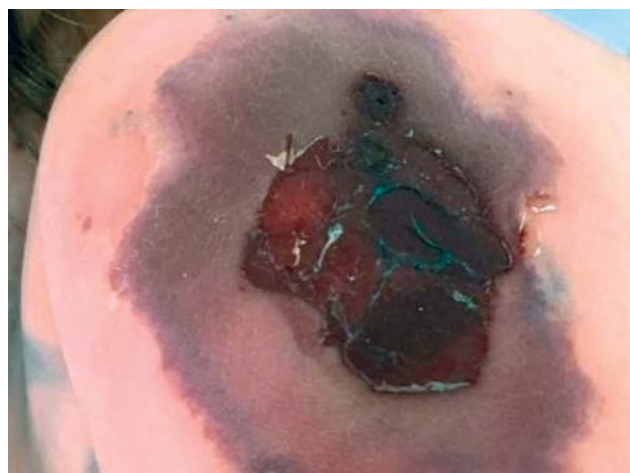
Fig. 1. Hemorrhagic purpura of draining nature on the skin of the back



Источник: Камалтынова Е.М. и соавт., 2023.
Source: Kamaltynova E.M. et al., 2023.

Рис. 2. Сформированный участок некроза с гиперемией окружающих тканей (область левого плеча)

Fig. 2. Formed area of necrosis with hyperemia surrounding tissues (left shoulder area)



Источник: Камалтынова Е.М. и соавт., 2023.
Source: Kamaltynova E.M. et al., 2023.

в хирургический стационар, где в тот же день было подтверждено течение синдрома системной воспалительной реакции на фоне тромбоза, развившегося вследствие АФС. С учетом лабораторных данных (лейкоциты — $16,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $527 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин — $< 0,5 \text{ нг/мл}$, СРБ — $11,2 \text{ мг/л}$, фибриноген — $2,8 \text{ г/л}$, D-димер — 412 нг/мл) септическое состояние и ДВС-синдром были исключены. Продолжена антибактериальная, антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, наложены асептические повязки на участок некроза.

На 2-е сут нахождения в хирургическом стационаре выполнена некрэктомия: удалены нежизнеспособные ткани в пределах пораженных слоев кожи и подлежащей подкожно-жировой клетчатки. Образовался дефект мягких тканей размерами $8 \times 6 \text{ см}$, дном которого являлась мышечная фасция. Посев экссудата из раны на микрофлору выявил *Staphylococcus epidermidis* 10^7 КОЕ/мл и *Pseudomonas stutzeri* 10^6 КОЕ/мл. В соответствии с консенсусом врачебной комиссии подготовка раны к оперативной пластике включала ежедневные перевязки стерильными гидроактивными повязками с антисептиком, применение антиагреганта (кардиомагнил в дозе $32,5 \text{ мг/сут}$), антимикробных препаратов (меропенем тригидрата в дозе 45 мг/кг/сут и ванкомицина по 40 мг/кг/сут), смену антикоагулянта гепарин натрия на эноксапарин натрия в дозе $1000 \text{ анти-ХаМЕ/сут}$, подкожно. На 30-е сут достигнута санация раневой поверхности, зафиксировано формирование грануляционной ткани (рис. 3).

В плановом порядке проведена аутодермопластика: дефект мягких тканей левого плеча замещен двумя расщепленными перфорированными кожными лоскутами. В динамике пересаженные лоскуты частично лизировались по причине неполного купирования раневой инфекции. Через 2 нед возникший дефект тканей левого плеча размерами $4 \times 3 \text{ см}$ закрыт во время повторной операции (рис. 4). Проведена отмена антибактериальной терапии. Рана полностью эпителизовалась на 11-е сут после второй аутодермопластики.

Рис. 3. Образование грануляционной раны в месте дефекта (область левого плеча)

Fig. 3. Formation of granulation wound at the defect site (left shoulder area)



Источник: Камалтынова Е.М. и соавт., 2023.
Source: Kamaltynova E.M. et al., 2023.

С рекомендациями продолжить антикоагулянтную и антиагрегантную терапию под контролем показателей свертывающей системы крови 1 раз в 5 сут ребенок переведен в педиатрический стационар. Через сутки после перевода по решению врачебной комиссии антикоагулянт прямого действия (натрия эноксапарин) заменен на непрямой антикоагулянт варфарин (антагонист витамина К) в суточной дозе $3,75 \text{ мг}$ и с лабораторной оценкой терапии по показателю «международное нормализованное отношение» (МНО) в пределах $2,0-3,0$.

Через 12 нед от начала заболевания проведены контрольные осмотр и обследование. Состояние и самочувствие ребенка не страдало, кожные покровы чистые, в области верхней трети левого плеча рубцовая ткань. Продолжена антикоагулянтная терапия, кардиомагнил отменен. Сохранялся высокий уровень антител (IgG + IgM) к β_2 -гликопротеину I — 45 Ед/мл (норма $< 20 \text{ Ед/мл}$). Уровень антител к кардиолипину был в пределах референсных значений: IgG — $10,5 \text{ GPL-МЕ/мл}$ (норма $< 12 \text{ GPL-МЕ/мл}$), IgM — $2,6 \text{ MPL-МЕ/мл}$ (норма $< 12 \text{ MPL-МЕ/мл}$). Таким образом, положительный лабораторный критерий, обнаруженный 2 раза через 12 нед от начала заболевания согласно [3, 11, 12], позволил подтвердить диагностированный ранее АФС.

Прогноз

В возрасте 2 лет состояние ребенка удовлетворительное, физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту, антикоагулянтная терапия варфарином продолжена в прежней дозе с регулярным контролем по показателю МНО. Опираясь на рекомендации EULAR (май 2019) по ведению взрослых с АФС [13], можно утверждать, что у ребенка имел место достоверный АФС с «первым венозным тромбозом». В таких случаях рекомендуется длительное лечение антагонистом витамина К (варфарин) с целевым уровнем МНО $2-3$ (уровень доказательности 1b, класс рекомендации В). Сохранение положительного теста на аФЛ указывает на высокий риск

Рис. 4. Окончательное закрытие раневого дефекта (область левого плеча)

Fig. 4. Final closure of the wound (left shoulder area)



Источник: Камалтынова Е.М. и соавт., 2023.
Source: Kamaltynova E.M. et al., 2023.

рецидива тромбоза [6], что требует продолжительной (до достижения 18 лет) вторичной профилактики тромбозов с коррекцией дозы антикоагулянта по массе тела, а также соблюдения диеты [13].

Временная шкала

Временная шкала, отражающая хронологию ключевых событий заболевания для пациентки Н. с АФС, приведена на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

АФС у детей остается недостаточно изученным заболеванием и верифицируется эпизодически с использованием диагностических критериев для взрослых [1, 14, 15]. По нашему мнению, редкость патологии является причиной того, что врачи-педиатры недостаточно информированы о триггерах и причинах развития этого синдрома, особенностях его течения и осложнениях. Первичный АФС (синдром, не являющийся осложнением других заболеваний) обусловлен генетической предрасположенностью к продукции аФЛ, ассоциированной с такими человеческими лейкоцитарными антигенами, как HLA-A29, HLA-B22, HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 и DQ8 [8, 16]. Вторичный АФС, как правило, является осложнением системной красной волчанки и других системных аутоиммунных болезней, реже возникает на фоне злокачественных опухолей, инфекционных и гематологических заболеваний [11]. Описана также редкая катастрофическая форма АФС, характеризующаяся стремительными и обширными микрососудистыми окклюзиями в жизненно важных органах и развитием угрожающей жизни полиорганной недостаточности [17]. Как правило, у детей отсутствуют такие факторы риска тромбообразования, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение и курение [8, 18]. Исследователи предполагают, что развитие АФС в детском возрасте в большей степени обусловлено наличием генетических факторов риска [19].

Описанная у детей идиопатическая молниеносная пурпура, в отличие от острой инфекционной молниеносной пурпуры, являющейся результатом агрессивной и тяжелой бактериальной инфекции, связана с приобретенным дефицитом протеина S, вторичным

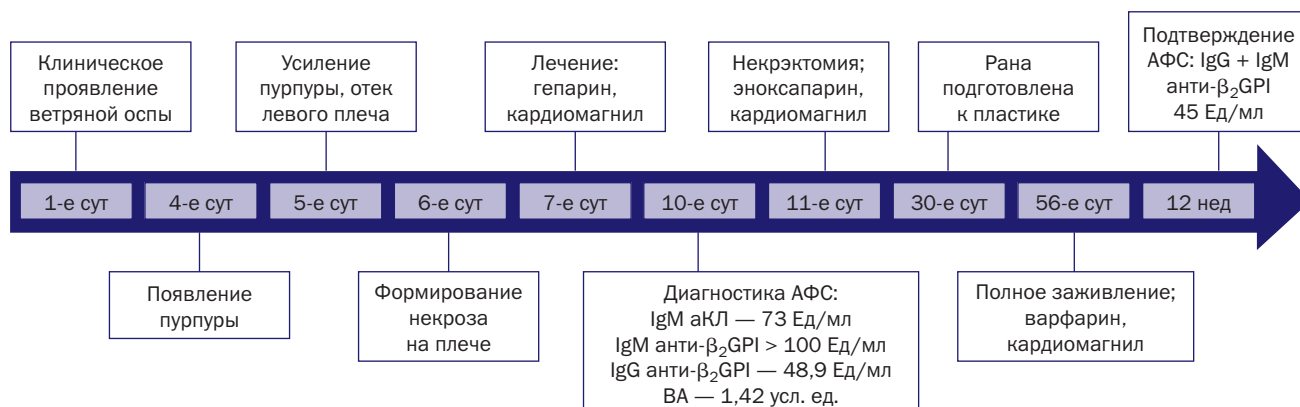
по отношению к перенесенной вирусной инфекции или вирусу герпеса человека 6-го типа [20]. Несмотря на то, что идиопатическая молниеносная пурпура может осложняться возникновением обширного некроза кожи и ампутацией конечностей, диагностические критерии и тактика лечения данной редкой патологии в настоящее время не определены [20].

Незначительное повышение концентрации антигенов к фосфолипидам, кардиолипину и волчаночному антикоагулянту наблюдается у 3–28% здоровых детей и расценивается как «носительство антител», однако риск развития АФС у таких детей остается неизвестным [10, 12]. При этом отмечено, что при транзиторном повышении концентрации аФЛ триггером АФС у детей являются некоторые вирусные (ветряная оспа и простой герпес) и бактериальные инфекции (*Streptococcus* spp., *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*) [10] в сочетании с такими факторами, как наследственные и транзиторные тромбофилии, дефицит белков S и C и высокий уровень гомоцистеина [21]. В частности, при ветряной оспе описаны случаи тяжелого тромботического состояния с молниеносной пурпурой, обширными кожными некрозами и гангреной конечностей, приводящей к их ампутации [20, 22, 23].

В представленном нами случае первоначальные клинические проявления пурпуры у ребенка были расценены как проявление ДВС-синдрома на фоне присоединения предполагаемой вторичной инфекции в зоне некроза кожных покровов. Учитывая возникшую клиническую картину молниеносной пурпуры и сосудистого тромбоза левой верхней конечности, требовалось исключить у пациентки АФС и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Повышенное содержание волчаночного антикоагулянта, высокая концентрация IgG или IgM к кардиолипину и анти- β_2 -гликопротеину I, клиническая картина сосудистого тромбоза при отрицательных результатах бактериологических посевов позволили верифицировать течение АФС в соответствии с рекомендациями EULAR [13]. По нашему мнению, на развитие АФС указывали молниеносная пурпура при нормальных значениях белков S, C и гомоцистеина и трехкратное обнаружение лабораторных маркеров синдрома [3, 24].

Рис. 5. Хронология ключевых событий у пациентки Н. с антифосфолипидным синдромом

Fig. 5. Timeline of key events in patient N. with antiphospholipid syndrome



Примечание. АФС — антифосфолипидный синдром; β_2 GPI — β_2 -гликопротеин I; ВА — волчаночный антикоагулянт; аКЛ — антитела к кардиолипину.

Note. APS (АФС) — antiphospholipid syndrome; β_2 GPI — β_2 -glycoprotein I; LA (ВА) — lupus anticoagulant; ACA (аКЛ) — anti-cardiolipin antibodies.

Возникновение тромботических событий независимо от возраста требует немедленного назначения антикоагулянтов с последующим длительным пероральным приемом препаратов этого класса [3, 14, 25]. Успешное лечение в описанном нами случае достигнуто комплексной антикоагулянтной, антиагрегантной и антибактериальной терапией, а также активным хирургическим лечением. Это позволило полностью купировать пурпуру, восстановить пораженные участки кожи и здоровье ребенка. Повторное исследование лабораторных маркеров АФС через 12 нед подтвердило поставленный диагноз, обозначило сохранение высокого риска возникновения тромбоза и необходимость проведения вторичной профилактики васкулярной окклюзии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АФС должен рассматриваться в числе причин тромботических и нетромботических проявлений у детей с молниеносной пурпурой. Ключевыми в диагностике синдрома являются анамнез инфекционного заболевания, тромбоз сосудистого русла, наличие пурпурных поражений кожи, положительные результаты тестов на специфические лабораторные маркеры АФС. При выявлении АФС базисная терапия включает назначение антикоагулянтов и антиагрегантов, направленных на профилактику тромбоза и восстановление реологических свойств крови. Осложнения в виде некроза кожи должны сопровождаться хирургическим контролем, подготовкой раны и восстановительной оперативной пластикой. Представленный клинический случай редкого осложнения у ребенка, перенесшего ветряную оспу, актуален в силу массовости указанной инфекции.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента (родителей) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения ребенка, а также его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 22.07.2023).

INFORMED CONSENT

The child's legal representatives (parents) have signed written informed voluntary consent on publication of results of child's examination and treatment, as well as his images

in the medical journal, including its electronic version (signed on 22.07.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.М. Камалтынова — концепция исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи, редактирование.

Р.В. Бочаров — концепция исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи, редактирование.

В.Г. Погорелко — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

Т.В. Згерская — сбор и обработка данных, написание текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena M. Kamaltynova — study concept, data collection and processing, manuscript writing and editing.

Roman V. Bocharov — study concept, data collection and processing, manuscript writing and editing.

Vladimir G. Pogorelko — data collection and processing, manuscript writing.

Tatyana V. Zgerskay — data collection and processing, manuscript writing.

ORCID

Е.М. Камалтынова

<https://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

Р.В. Бочаров

<https://orcid.org/0000-0002-6223-5134>

В.Г. Погорелко

<https://orcid.org/0000-0003-0010-7388>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Soybilgic A, Avcin T. Pediatric APS: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(3):9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-0887-9>
2. Корнюшина Е.А. Современные подходы к терапии антифосфолипидного синдрома при беременности (клинический случай) // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2018. — Т. 67. — № 6. — С. 100–105. — doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD676100-105> [Kornushina EA. Current approaches to treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy: a case report. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(6):100–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD676100-105>]
3. Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С. и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2020. — № 4 — С. 4–21. — doi: <https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0940> [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbayeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, mechanism of development, issues of therapy. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2020;(4):4–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0940>]

4. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res.* 2021;198:213–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.010>
5. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(4):27. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0504-5>
6. Avcin T, Cimaz R, Rozman B. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus.* 2009;18(10):894–899. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203309106917>
7. Madison JA, Gockman K, Hoy C, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical features and therapeutic interventions in a single center retrospective case series. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00677-8>
8. Wincup C, Ioannou Y. The Differences Between Childhood and Adult Onset Antiphospholipid Syndrome. *Front Pediatr.* 2018;6:362. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00362>
9. Hosseini NS, Babael S, Ramini H, et al. Cutaneous microvascular occlusion syndrome as the first manifestation of catastrophic lupus-

- associated antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):375. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04068-9>
10. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus.* 2016;25(14):1520–1531. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203316640912>
11. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) // *Научно-практическая ревматология.* — 2014. — Т. 52. — № 1. — С. 56–71. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71> [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):56–71. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71>]
12. Решетняк Т.М., Щербаклова М.Ю., Жданова Л.В., Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматической патологией // *Научно-практическая ревматология.* — 2008. — Т. 46. — № 4. — С. 48–57. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-536> [Reshetnyak TM, Shcherbakova MYu, Zhdanova LV, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilia in children with somatic pathology. *Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(4):48–57. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-536>]
13. Tectonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. General recommendations for the treatment of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheumdis.* 2019;78(10):1296–1304. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
14. Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(Suppl 1):S3–S12. doi: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2019.19160>
15. Demir S, Keskin A, Sağ E, et al. The challenges in diagnosing pediatric primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2022;31(10):1269–1275. doi: <https://doi.org/10.1177/09612033221108853>
16. Халимова Ф.Т. Иммуно-генетические маркеры наследственной предрасположенности к антифосфолипидной реакции // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* — 2017. — № 4. — С. 82–85. [Khalimova FT. Immuno-genetic markers of hereditary predisposition to antiphospholipid reaction. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana.* 2017;(4):82–85. (In Russ).]
17. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):668. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25010668>
18. Щербаклова М.Ю., Решетняк Т.М., Жданова Л.В. Антифосфолипидный синдром у детей с соматической патологией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2008. — Т. 87. — № 4. — С. 119–124. [Shcherbakova MYu, Reshetnyak TM, Zhdanova LV. Antiphospholipid syndrome in children with somatic pathology. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2008;87(4):119–124. (In Russ).]
19. Rosina S, Chighizola CB, Ravelli A, Cimaz R. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: from Pathogenesis to Clinical Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(2):10. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00976-7>
20. Theron A, Dautremay O, Boissier E, et al. Idiopathic purpura fulminans associated with anti-protein S antibodies in children: a multicenter case series and systematic review. *Blood Adv.* 2022;6(2):495–502. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005126>
21. Chen L, Yin J, Liu X, et al. Thromboembolic complications of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Clin Respir J.* 2023;17(3):187–196. doi: <https://doi.org/10.1111/crj.13584>
22. Theron A, Ayadi S, Boissier E, et al. Post-viral idiopathic purpura fulminans is associated with inherited thrombophilia and anti-cardiolipin antibodies. *Front Pediatr.* 2023;11:1197795. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1197795>
23. Campanelli A, Kaya G, Ozsahin AH, et al. Purpura fulminans in a child as a complication of chickenpox infection. *Dermatology.* 2004;208(3):262–264. doi: <https://doi.org/10.1159/000077315>
24. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):257–267. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0430-5>
25. Amoura Z, Bader-Meunier B, Bal Dit Soller C, et al. French National Diagnostic and Care Protocol for antiphospholipid syndrome in adults and children. *Rev Med Interne.* 2023;44(9):495–520. doi: <https://doi.org/10.1016/J.REVMED.2023.08.004>

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, О.И. Гуменюк³, Ю.В. Черненко³, Е.Ю. Захарова⁴, И.А. Глушаков⁵¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация⁴ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация⁵ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер – Шейе): клинический случай

Контактная информация:

Гуменюк Ольга Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел.: +7 (8452) 51-52-54, e-mail: saroshum@mail.ru

Статья поступила: 02.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

Обоснование. Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене IDUA, который кодирует лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Приведенный клинический случай отражает важность диагностики редких заболеваний при обнаружении у пациентов фенотипических особенностей, указывающих на наличие наследственной патологии. Изменения фенотипа являются так называемым «красным флажком», который помогает специалистам заподозрить и диагностировать лизосомные болезни накопления. **Описание клинического случая.** Пациентка наблюдалась с задержкой психомоторного развития, также у нее отмечалась гепатомегалия, при аускультации сердца — функциональный систолический шум над верхушкой и в точке Боткина – Эрба. При внешнем осмотре обращали на себя внимание грубые, «гарголидные» черты лица: крупный нос, широкая запавшая переносица, макроглоссия, толстые губы, также наблюдались синофриз, скафоцефалия, широкая грудная клетка, плосковальгусные стопы. При проведении эхокардиографии выявлены недостаточность митрального клапана и уплотнение створок клапана. Осмотр офтальмолога: гиперметропический астигматизм. Психиатр: задержка психического и речевого развития. Энзимодиагностика: выраженное снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы. В связи с началом эпидемии COVID-19 и сомнениями родителей по поводу диагноза дальнейшие обследования не проводились. В возрасте 6 лет пациентка повторно поступила в стационар в результате ухудшения состояния. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружены два патогенных варианта в гене IDUA. На основании клинических данных, результатов биохимического и молекулярно-генетического исследования поставлен диагноз «МПС I». **Заключение.** Клинический случай демонстрирует классическое течение МПС I с характерными фенотипическими признаками и поражением различных органов и систем. Представленный случай демонстрирует важность профессиональной настороженности врачей различных специальностей в отношении орфанных заболеваний.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер – Шейе, клинический случай, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Захарова Е.Ю., Глушаков И.А. Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер – Шейе): клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):241–246. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2778>

ОБОСНОВАНИЕ

Более 75% всех орфанных заболеваний манифестируют в возрасте до 5 лет, и большинство из них генетически детерминированы. Отсутствие должного лечения, поздняя диагностика, неосведомленность врачей о проблеме орфанных заболеваний приводит к фатальным результатам, так как большинство редких болезней — частая причина детской смерти [1].

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, вызванное мутацией гена IDUA, который кодирует лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата в лизосомах и внеклеточном матриксе [2].

Частота МПС I составляет 1 на 100 тыс. новорожденных, 50–80% пациентов имеют тяжелую форму заболевания. Синдром Гурлер – Шейе встречается

с частотой 1 на 100–500 тыс. новорожденных, синдром Шейе — 1 на 500 тыс. новорожденных [2].

По разнообразию клинических проявлений, обусловленных тяжестью симптомов, МПС I подразделяется на три формы: синдром Гурлер (тяжелая форма), синдром Гурлер – Шейе (промежуточная форма) и синдром Шейе (легкая форма). Синдром Гурлер – Шейе характеризуется клиническим полиморфизмом и включает в себя следующие фенотипические особенности: грубые черты лица (широкая запавшая переносица, крупный нос, большие и полные губы), множественный дизостоз, тугоподвижность суставов, вальгусная или варусная деформация ног, деформация позвоночника и грудной клетки, частые респираторные заболевания, синдром обструктивного апноэ сна, поражение сердечно-сосудистой системы (недостаточность и/или стеноз митрального, аортального клапанов сердца, кардиомиопатия, нарушение ритма и проводимости), прогрессирующие неврологиче-

ские проявления, включая гидроцефалию, туннельный синдром карпальной области, глазные проявления (помутнение роговицы, гипертелоризм и др.), проявления со стороны ЛОР-органов (хронический рецидивирующий ринит, хронический рецидивирующий средний отит, хронические инфекции носовых пазух и потеря слуха различной степени) и зубочелюстной системы (неправильный прикус и широкие межзубные промежутки) [2, 3]. Распространенным патогенным вариантом в гене *IDUA*, вызывающим синдром Гурлер, является вариант *c.208C>T (p.Gln70Ter)* в гомозиготном состоянии. При синдроме Гурлер – Шейе указанный вариант встречается в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими, «мягкими» вариантами [2–4].

Стоит отметить нарастание клинической симптоматики по мере прогрессирования болезни: дети при рождении выглядят здоровыми, частым проявлением считается наличие пупочной грыжи. Накопление ГАГ во многих органах приводит к прогрессирующей патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем и летальному исходу. Диагностика МПС I при медленном прогрессировании заболевания чрезвычайно сложна. По большей части диагноз основывается на анализе появившихся признаков и симптомов. Первичный лабораторный признак МПС I, подтверждающий диагноз, — выраженное резкое снижение или полное отсутствие активности фермента альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови, культивируемых фибробластах и пятнах высушенной крови, а также повышенная экскреция ГАГ с мочой [3–5]. Но стоит отметить, что ни один из данных биомаркеров не позволяет спрогнозировать тяжесть заболевания и его форму [2].

Ниже представлено описание клинического случая МПС I (синдром Гурлер – Шейе).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок К., 2016 г.р., пол — женский, родилась от третьей беременности (первая — замершая на сроке 9 нед, вторая — рождение здоровой девочки), вторых родов (беременность — двойня, внутриутробная гибель второго ребенка при сроке 6–9 нед). Девочка родилась в сроке 37 нед путем кесарева сечения с массой 2900 г, длиной тела — 50 см, окружностью головы — 33 см, по шкале APGAR — 8/8 баллов. Нервно-психическое развитие до 1 года соответствовало возрасту.

Генеалогический анамнез: девочка татарка по национальности, родилась в некровнородственном браке.

С двух лет мама пациентки стала обращать внимание на изменение (огрубление) черт лица, задержку физического развития, диспропорциональность телосложения, тугоподвижность суставов кисти, быструю утомляемость при ходьбе. По поводу тугоподвижности суставов пациентка наблюдалась и обследовалась у кардиоревматолога, были исключены артриты инфекционного и аутоиммунного генеза.

С первых месяцев жизни у ребенка отмечались воронкообразная деформация грудной клетки и расхождение прямых мышц живота. Состояла на учете у хирурга по поводу пупочной грыжи. В возрасте одного года при осмотре у невролога диагностирована мышечная дистония. Также с этого возраста наблюдается задержка психомоторного развития (первые шаги — после полутора лет, первые слова начала произносить после двух лет).

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Olga I. Gumenuyk³, Yuri V. Chernenkov³, Ekaterina Yu. Zacharova⁴, Igor A. Glushakov⁵

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Mucopolysaccharidosis Type I (Hurler – Scheie Syndrome): Case Report

Background. Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is an inherited disease caused by pathogenic variants in the *IDUA* gene, which encodes the lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase. This clinical case demonstrates the importance of diagnosing rare diseases when patients have phenotypic features indicating hereditary pathology presence. Phenotype changes can be so-called “red flag” that helps specialists suspect and diagnose lysosomal storage diseases. **Clinical case description.** The patient was observed with delayed psychomotor development; she also had hepatomegaly and on auscultation of the heart there was a functional systolic murmur above the apex and in the Botkin–Erb point on heart auscultation. Coarse “garholoid” facial features attracted attention at external examination: large nose, wide sunken nose bridge, macroglossia, thick lips, synophrys, scaphocephaly, wide chest, and flat-valgus feet. Echocardiography has revealed mitral valve insufficiency and hardened valve leaflets. Ophthalmologist examination: hypermetropic astigmatism. Psychiatrist examination: mental and speech development delay. Enzymatic diagnostics: significant decrease in alpha-L-iduronidase activity. No further examinations were carried out due to the onset of the COVID-19 epidemic and parents' doubts about the diagnosis. The patient was readmitted to the hospital at the age of 6 years due to aggravation of her condition. A molecular genetic study has revealed two pathogenic variants in the *IDUA* gene. Diagnosis of MPS I was established according to the clinical data, results of biochemical and molecular genetic studies. **Conclusion.** This clinical case demonstrates the classic course of MPS I with typical phenotypic signs and lesions in various organs and systems. The presented case demonstrates the importance of professional vigilance among doctors of various specialties regarding orphan diseases.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Hurler–Scheie syndrome, clinical case, enzyme replacement therapy

For citation: Vashakmadze Nato D., Gumenuyk Olga I., Chernenkov Yuri V., Zacharova Ekaterina Yu., Glushakov Igor A. Mucopolysaccharidosis Type I (Hurler – Scheie Syndrome): Case Report. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):241–246. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2778>

Рис. 1. Пациентка К., 6 лет. Деформация суставов кистей по типу «когтистая кисть»: укорочение и утолщение длинных костей, утолщение кортикального слоя, деформация метаэпифизов, участки разрежения губчатого вещества (остеопороз), сгибательные контрактуры
Fig. 1. Patient K., 6 years old. The hand deformity – “clawed hand”: shortened and thickened long bones, cortical thickening, deformed epiphyseal cartilages, areas of rarefied spongy substance (osteoporosis), flexion contractures



Источник: фото из архива родителей, 2022.
 Source: photo from parents' archive, 2022.



Рис. 2. Пациентка К., 6 лет. Обращают на себя внимание грубоватые черты лица, низкий рост, короткая шея, воронкообразная грудная клетка, пупочная грыжа, деформация суставов
Fig. 2. Patient K., 6 years old. Coarsening of the facial features, short stature, short neck, pectus excavatum, umbilical hernia, joint deformities



Источник: фото из архива родителей, 2022.
 Source: photo from parents' archive, 2022.

С трех лет наблюдается у отоларинголога по поводу гипертрофии небных и носоглоточной миндалин II степени, хронического аденоидита. При проведении эхокардиографии диагностированы недостаточность митрального клапана III степени, миксоматозная дегенерация митрального клапана с умеренной митральной недостаточностью, выпот в полости перикарда. При обследовании у офтальмолога диагностирован слабый гиперметропический астигматизм. В возрасте трех с половиной лет ребенок амбулаторно консультирован генетиком, заподозрен мукополисахаридоз. При проведении энзимодиагностики выявлено резкое снижение активности альфа-L-идурунидазы до 0,01 (норма 1–25 мкМ/л/ч). Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *IDUA*, в экзоне 12 гена обнаружен не описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности *c.1688A>C (p.Gln563Pro)* в гетерозиготном состоянии, второй мутантный аллель выявлен не был, но, учитывая клинические особенности, результаты энзимодиагностики, был поставлен диагноз «мукополисахаридоз I типа». Для

поиска второго мутантного аллеля рекомендовано дообследование пациентки и ее родителей. В связи с началом эпидемии COVID-19 и сомнениями родителей в корректности установленного диагноза дальнейшие обследования не проводились.

В возрасте 6 лет пациентка поступила в университетскую клиническую больницу № 1 им. С.П. Миротворцева СГМУ г. Саратова в результате ухудшения состояния: отмечались усиление деформации суставов, выраженная задержка роста.

Физикальная диагностика

При осмотре в возрасте 6 лет обращали на себя внимание низкий рост, короткая шея, грубоватые черты лица, увеличение живота в объеме, увеличение печени (+3,5 см от края реберной дуги), воронкообразная грудная клетка, пупочная грыжа, деформация кистей по типу «когтистая кисть», деформация суставов нижних конечностей (рис. 1, 2).

Физическое развитие: рост — 100 см, масса тела — 15 кг, ИМТ — 15 (50-й центиль), SDS роста — 2,0. Девочка контактна, интеллектуальное развитие соответствует возрасту.

При аускультации сердца выслушивается функциональный систолический шум над верхушкой и в точке Боткина – Эрба с иррадиацией в левую аксиллярную область. Тест на 6-минутную ходьбу не прошла из-за выраженной утомляемости в нижних конечностях при ходьбе.

Предварительный диагноз

МПС I: синдром Гурлер – Шейе (мукополисахаридоз I, H/S — промежуточный фенотип). Миксоматозная дегенерация митрального клапана, недостаточность митрального клапана III степени. ХСН IIA. ФК 2. Гипертрофия небных миндалин 1–2-й степени. Аденоиды 1–2-й степени. Гиперметропический астигматизм. Помутнение роговицы. Гепатомегалия. Грыжа белой линии живота. Смешанная тугоухость II степени.

Динамика и исходы

Эхокардиография: недостаточность митрального клапана III степени, наличие уплотнения створок. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: добавочная доля селезенки, гепатомегалия.

Осмотр оториноларинголога: признаки гипертрофии аденоидов (лицо одутловатое, дыхание ртом); шейная лимфаденопатия. Осмотр окулиста: гиперметропический астигматизм. Психиатр: задержка психического и речевого развития. Сурдолог и аудиометрическое исследование: смешанная тугоухость II степени.

По результатам повторной энзимодиагностики: активность альфа-L-идуронидазы резко снижена — до 0,01 мкМ/л/ч (норма 1–25 мкМ/л/ч). В моче выявлен повышенный уровень гепарансульфата и дерматансульфата. Методом прямого автоматического секвенирования проведен повторный анализ гена *IDUA* в клетках биоптата кожи пациентки и крови родителей и старшей сестры. У пробанда обнаружен не описанный ранее в литературе вариант нуклеотидной последовательности с.1688A>C (*p.Gln563Pro*) в экзоне 12 гена в гетерозиготном состоянии (данный вариант обнаружен у пробанда при обследовании ранее, в возрасте 3,5 лет) и в экзоне 9 гена — вариант с.1205G>A (*p.Trp402Term*) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, у пациентки обнаружен патогенный вариант в гене *IDUA* в компаунд-гетерозиготном состоянии. У матери обнаружен вариант с.1688A>C (*p.Gln563Pro*), у отца и старшей сестры пробанда — с.1205G>A (*p.Trp402Term*) в гетерозиготном состоянии.

Временная шкала

Хронология развития заболевания, его ключевые события и прогноз для пациентки К. представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной для диагностического поиска у пациента явились жалобы на деформацию суставов кисти, на умеренную задержку психоречевого и физического развития. Задержка развития — довольно распространенная жалоба у детей дошкольного возраста, вызванная как соматическими заболеваниями, так и поражением нервной системы. У обследованной пациентки проводилась дифференциальная диагностика с неврологическими заболеваниями и неинфекционным полиартритом. Комбинация поражения сердца, костно-мышечной и опорно-двигательной систем, глаз в сочетании с фенотипическими особенностями позволила заподозрить наличие наследственной патологии и назначить проведение молекулярно-генетической диагностики. По данным источников литературы, первые симптомы синдрома

Гурлер — Шейе в среднем появляются к 3–8 годам [6]. Ранняя диагностика заболевания способствует своевременному началу заместительной терапии [6].

До настоящего времени сохраняются проблемы диагностики и лечения редких заболеваний: низкая орфанная настороженность врачей и населения, недостаток времени у врача для полноценного осмотра и анализа анамнестических данных ребенка во время приема, формальный подход к диагностическому поиску, проблема маршрутизации трудного пациента, социально-экономические, религиозные причины. Часть этих проблем имели место во время диагностической «одиссеи» нашего пациента.

Клинические проявления МПС носят разнообразный характер. Наиболее часто у пациентов с МПС встречаются поражения со стороны сердца, дыхательной системы и опорно-двигательного аппарата [1, 3–5].

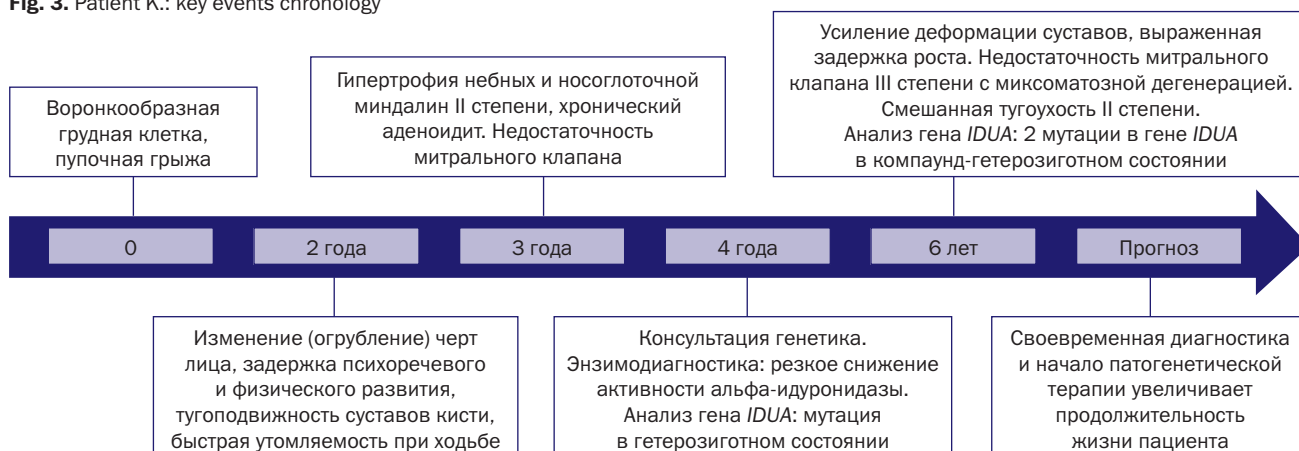
По данным отечественной и зарубежной литературы, распространенность кардиальной патологии у пациентов с МПС I варьирует от 60 до 100%. Наиболее частой причиной смерти детей с МПС I, не получающих лечение, являются осложнения именно со стороны сердечно-сосудистой системы, а также органов дыхания [7, 8].

Клинические проявления поражения сердца у описанной пациентки носят серьезный и жизнеугрожающий характер. Поражение сердечно-сосудистой системы развивается вследствие прогрессирующей инфильтрации ГАГ не только клапанов, но и миокарда, коронарных артерий и проводящей системы. Примерно половина пациентов с тяжелой формой МПС I умирают от застойной сердечной недостаточности. Наиболее часто встречается патология митрального и аортального клапанов [7, 8]. Суставной синдром также считается нередким клиническим проявлением МПС у детей.

Специальные лабораторные методы диагностики позволяют выявить измененный спектр ГАГ в моче (повышение концентрации гепарансульфата и дерматансульфата), что характерно для МПС. «Золотым стандартом» диагностики является определение активности фермента в пятнах высушенной крови [2]. Молекулярно-генетические методы не только позволяют подтвердить диагноз, но и в некоторых случаях помогают при прогнозе течения болезни. Так, патогенные варианты *p.Gln63Term*, *p.Trp402Term*, *p.Gln70Term* относятся к тяжелым и в гомозиготном состоянии всегда приводят к синдрому Гурлер,

Рис. 3. Пациентка К.: хронология ключевых событий

Fig. 3. Patient K.: key events chronology



в то время как *p.Arg619Gly* и *p.Ser633Leu* описаны при «мягких» формах МПС I [2].

При проведении гистопатологического анализа ткани клапана при его замене может быть выявлено выраженное накопление ГАГ в его стромах и в цитоплазме макрофагов [9]. Однако протезирование клапанов у пациентов с МПС I остается сложным процессом из-за анатомических особенностей и полиорганного поражения, что требует междисциплинарной координации для достижения оптимального послеоперационного исхода [9].

Пациентам с установленным диагнозом МПС I рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) для восстановления уровня ферментной активности с целью гидролиза накопленных ГАГ и предотвращения их дальнейшего накопления [10, 11]. Препаратом для патогенетической ФЗТ является ларонидаза [2, 6, 12]. Ларонидаза — рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК [2, 13]. Однако важно помнить об ограничениях ФЗТ: препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Пациентам с синдромом Гурлер на ранней стадии болезни в качестве терапии первой линии показано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет в большей степени избежать осложнений со стороны центральной нервной системы [14, 15].

Родители, семья пациента после установки диагноза имеют разные проблемы: в первую очередь, сложности с эмоциональной адаптацией; трудности поиска информации и врачей-экспертов; не все специалисты готовы брать на себя ответственность за ведение пациента; отсутствие координации усложняет маршрутизацию пациента и приводит к несвоевременному получению помощи; увеличиваются также финансовые расходы семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПС I является тяжелой жизнеугрожающей патологией, требующей ранней диагностики. Дети с МПС I требуют клинической настороженности специалистов и реализации диагностического алгоритма с определением фермента альфа-L-идуронидазы. Патогенетическая ФЗТ способствует замедлению прогрессирования заболевания, уменьшению органомегалии (уменьшению размеров печени и селезенки), улучшению работы сердечно-сосудистой системы, снижению уровня экскретируемых ГАГ.

Диагноз орфанного заболевания подразумевает диспансерное наблюдение с привлечением специалистов различного профиля и разработку оптимального плана мероприятий по реабилитации пациентов. Ранняя диагностика лизосомных болезней накопления, в частности МПС I, способствует улучшению прогноза заболевания и качества жизни пациента, а также снижению летальности.

Именно персонализированный подход, тщательный длительный и успешный терапевтический поиск, совместная работа специалистов разных медицинских дисциплин, прямой и постоянный контакт с родителями и стойкое желание помочь ребенку позволят своевременно установить диагноз и начать ФЗТ, а следовательно — продлить жизнь пациенту.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя ребенка при обращении в медицинское учреждение получено письменное

информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения, публикацию фотографий с научной целью (дата подписания согласия: 01.12.2022).

INFORMED CONSENT

The child's legal representative has signed written informed voluntary consent (during admission to medical facility) on the use diagnosis and treatment results, publication of photographs for scientific purposes (signed on 01.12.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Д. Вашакмадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

О.И. Гуменюк — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Е.Ю. Захарова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Ю.В. Черненко — работа с данными, анализ данных.

И.А. Глушаков — работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nato D. Vashakmadze — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Olga I. Gumenuyk — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Ekaterina Yu. Zacharova — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Yuri V. Chernenkov — data processing, data analysis.

Igor A. Glushakov — data processing, data analysis, manuscript editing.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

О.И. Гуменюк

<https://orcid.org/0000-0001-5736-9624>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Ю.В. Черненко

<https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>

И.А. Глушаков

<https://orcid.org/0000-0002-3075-9910>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т. 86. — № 12. — С. 3–12. [Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: Medical and normative legal aspects of its solution. *Therapeutic Archive*. 2014;86(12):3–12. (In Russ).]
2. Мукополисахаридоз, тип I: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. — Минздрав России; 2021. — 75 с. [*Mukopolisakharidoz, tip I: Clinical guidelines*. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 75 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/380_2. Ссылка активна на 25 июля 2024.
3. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, et al. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(Suppl 2):133. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0550-5>
4. Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В. и др. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6S. — С. 567–575. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364> [Vashakmadze ND, Kostik MM, Zhurkova NV, et al. Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):567–575. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364>]
5. Grech R, Galvin L, O'Hare A, et al. Hurler syndrome (Mucopolysaccharidosis type I). *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012008148. doi: <https://doi.org/10.1136/bar-2012-008148>
6. Федосеева И.Ф., Бедарева Т.Ю., Визило Т.Л., Пиневи́ч О.С. Редкое наследственное заболевание — мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер-Шейе: клиническое наблюдение у ребенка 2 лет // *Современные проблемы науки и образования*. — 2021. — № 3. — С. 1–9. — doi: <https://doi.org/10.17513/spno.30779> [Fedoseeva IF, Bedareva TY, Vizilo TL, Pinevich OS. Rare hereditary disease — mucopolysaccharidosis type I, Hurler-Scheie syndrome: clinical observation in a 2-year-old child. *Modern problems of science and education*. 2021;(3):1–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/spno.30779>]
7. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Патология сердца и сосудов у детей с мукополисахаридозом I типа // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 4. — С. 16–22. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1058> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. Cardiovascular pathology in children with type I mucopolysaccharidosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):16–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1058>]
8. Encarnacion CO, Hang D, Earing M, et al. Mucopolysaccharidoses causing valvular heart disease: report and review of surgical management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020;11(4): NP22–NP24. doi: <https://doi.org/10.1177/2150135117690105>
9. Sherwood DJ, Adams MC, Mazzella AJ, et al. Mucopolysaccharidosis type I diagnosed by aortic and mitral valve replacement. *JACC Case Rep*. 2021;3(18):1891–1894. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.10.013>
10. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Бабайкина М.А. и др. Комбинированная терапия при тяжелых формах мукополисахаридоза, тип I (синдроме Гурлер): описание клинических случаев // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 554–559. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2701> [Vashakmadze NV, Zhurkova NV, Babaykina MA, et al. Combination Treatment for Severe Forms of Mucopolysaccharidosis, Type I (Hurler Syndrome): Case Report. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):554–559. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2701>]
11. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: Findings from the MPS I registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911–919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1644-x>
12. Pérez-López J, Morales-Conejo M, López-Rodríguez M, et al. Efficacy of laronidase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type I who initiated enzyme replacement therapy in adult age. A systematic review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):138–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.004>
13. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 196–202. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2037> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(3):196–202. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2037>]
14. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229–240. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3847>
15. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8): e0184065. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184065>

А.А. Бабкин¹, В.А. Щербак¹, Е.В. Леонтьева², Л.А. Кирий²¹ Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация² Краевая детская клиническая больница, Чита, Российская Федерация

Ганглиозидоз GM2 (болезнь Тея – Сакса), тип I, инфантильная форма: клинический случай

Контактная информация:

Бабкин Артём Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Адрес: 672000, Чита, ул. Горького, 39А, тел.: +7 (302) 235-43-24, e-mail: aa-babkin@mail.ru

Статья поступила: 07.05.2024, принята к печати: 16.08.2024

Обоснование. Ганглиозидоз GM2 (болезнь Тея – Сакса, вариант В, тип I) — орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Развивается в результате накопления ганглиозидов в тканях и органах. Впервые представлено описание клинического случая ганглиозидоза GM2 у пациента, происходящего из бурятской народности.

Описание клинического случая. Девочка, возраст 1 год 4 мес, родители — буряты. При поступлении в отделение неврологии жалобы (со слов матери) на отсутствие движений в конечностях, ребенок перестал переворачиваться, стал вялым, медленно ест прикорм. При биохимическом анализе крови обнаружено увеличение активности аспаратаминотрансферазы в 6 раз от верхней границы нормы. Активность ферментов α-галактозидазы, α-глюкозидазы, β-D-глюкозидазы, сфингомиелиназы, галактоцереброзидазы и α-идуридазы в пределах референсных значений. При секвенировании по Сенгеру выявлен нуклеотидный вариант chr15:72346680G>A (GRCh38) в гомозиготном состоянии в гене HEXA. Установлен диагноз: «Ганглиозидоз GM2, тип I, инфантильная форма».

Заключение. Ганглиозидоз GM2 является редким заболеванием, особенно в азиатских популяциях. Кроме того, ганглиозидоз GM2 наследуется по аутосомно-рецессивному типу, при этом в описанной семье родились два ребенка с этим заболеванием (у первого ребенка наличие заболевания предполагалось на основании клинических признаков).

Ключевые слова: ганглиозидоз GM2, болезнь Тея – Сакса, орфанные болезни, аутосомно-рецессивный тип наследования

Для цитирования: Бабкин А.А., Щербак В.А., Леонтьева Е.В., Кирий Л.А. Ганглиозидоз GM2 (болезнь Тея – Сакса), тип I, инфантильная форма: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):247–251. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2770>

ОБОСНОВАНИЕ

Ганглиозидоз GM2 (болезнь Тея – Сакса) — аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие

кумуляции ганглиозидов (сиалилированные гликофинголипиды) в органах и тканях. Заболевание вызвано патологическим аллелем гена HEXA [1]. Последний картирован на длинном плече 15-й хромосомы (15q23),

Artem A. Babkin¹, Vladimir A. Shcherbak¹, Elena V. Leontieva², Lada A. Kirii²¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation² Krai Children's Clinical Chita, Russian Federation

GM2 Gangliosidosis (Tay-Sachs Disease), type I, Infantile Form: Clinical Case

Background. GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs disease, variant B, type I) is an orphan disease with autosomal recessive inheritance. It develops due to gangliosides accumulation in tissues and organs. The description of clinical case of GM2 gangliosidosis in the patient originating from the Buryat nationality has been presented for the first time. **Clinical case description.** Girl, 1 year 4 months old, parents — Buryats. There were the following complaints at their admission to the neurology department: lack of movement in the limbs, the child has stopped turning over, became lethargic, slowly ate supplemental feeding. Biochemical blood test has shown increased aspartate aminotransferase activity by 6 times from normal upper limit. α-galactosidase, α-glucosidase, β-D-glucosidase, sphingomyelinase, galactocerebrosidase, and α-iduronidase activities were within the reference levels. Sanger sequencing has revealed the nucleotide variant chr15:72346680G>A (GRCh38) in homozygous state in the HEXA gene. The diagnosis has been established: “GM2 gangliosidosis, type I, infantile form”. **Conclusion.** GM2 gangliosidosis is a rare disease, especially among Asian populations. Moreover, GM2 gangliosidosis is inherited in autosomal recessive way, thus, two children in the described family had the disease (the first child was assumed to have the disease according to the clinical signs).

Keywords: GM2 gangliosidosis, Tay-Sachs disease, orphan diseases, autosomal recessive inheritance

For citation: Babkin Artem A., Shcherbak Vladimir A., Leontieva Elena V., Kirii Lada A. GM2 Gangliosidosis (Tay-Sachs Disease), type I, Infantile Form: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):247–251. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2770>

состоит из 14 экзонов и кодирует фермент бета-гексозаминидазу А [1]. К настоящему времени обнаружено более 130 вариантов гена, в числе которых делеции, замещение, изменение инсерционного сплайсинга, дублирование и сложные перестройки [1]. Заболевание впервые описано британским офтальмологом Уорреном Теом (англ. Warren Tay) в 1881 г. и американским неврологом Бернардом Саксом (англ. Bernard Sachs) в 1887 г.

Ганглиозидоз GM2 — редкое заболевание, распространенность которого составляет примерно 1 случай на 320 000 живорождений (данные для США), тогда как частота носительства патологического аллеля гена *HEXA* составляет примерно 1 на 250 [2]. Риск заболевания выше у евреев-ашкенази, среди которых заболеваемость составляет 1 случай на 3500 новорожденных, носительство гена оценивается с частотой примерно 1 случай на 29 человек этой этнической группы [3]. Высокая частота ганглиозидоза GM2 отмечена также в общинах каджунов (штат Луизиана, США), амишей старого порядка (штат Пенсильвания), франко-канадцев (неевреев), проживающих в окрестностях реки Святого Лаврентия (Канада) [4]. В семьях азиатского происхождения описаны лишь единичные случаи заболевания и только у одного ребенка в семье [4, 5]. Ниже представлено описание случая ганглиозидоза GM2 в семье азиатского происхождения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, возраст 1 год 4 мес. Поступила в отделение неврологии с жалобами (со слов матери) на отсутствие движений в конечностях, ребенок перестал переворачиваться, стал вялым, начал медленно есть прикорм.

Анамнез болезни

Жалобы появлялись в течение 2 нед до госпитализации, когда мать заметила, что при приеме пищи через бутылочку ребенок быстро устает, отмечается обильное слюнотечение, поперхивание. С 2-месячного возраста ребенок наблюдался у невролога с диагнозом «перинатальное поражение центральной нервной системы». В неврологическом статусе отмечалось снижение мышечной силы в верхних и нижних конечностях, слабое удерживание головы. В возрасте 3 мес зафиксирована избыточная масса тела.

Анамнез жизни

Девочка от 2-й беременности (2-х родов), протекавшей на фоне угрозы прерывания на сроке 7–8 нед, с гормональной поддержкой. Роды оперативные с плановым родоразрешением. При рождении масса тела ребенка — 3530 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Неонатальный скрининг проведен в срок, патологии не выявлено.

Семейный анамнез

Родители ребенка — буряты. Первая беременность завершилась в 39 нед рождением мальчика с тяжелой неврологической патологией. Масса тела при рождении первого ребенка — 3400 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. В возрасте 10 мес у мальчика выявлена задержка нервно-психического развития, выставлен диагноз: «Детский церебральный

паралич, атонически-астатическая форма с умеренно выраженными статокINETическими нарушениями функции конечностей. Грубая задержка нервно-психического развития. Трихиаз ресниц нижнего века левого глаза». Проводилась терапия ноотропными препаратами, без эффекта. В возрасте 1 года у мальчика зафиксировано увеличение окружности головы с расхождением костей черепа по швам, поперхивание при глотании жидкой пищи. Объективно регистрировали диффузную мышечную гипотонию, повышение сухожильных рефлексов, приступы с тоническим напряжением мышц туловища, очаговую симптоматику, характеризовавшуюся горизонтальным крупноразмашистым нистагмом. Псевдобульбарные нарушения появлялись периодически при глотании, ребенок не глотал, не жевал. Эмоциональная мимика и повороты головы в сторону звука при обращенной речи не регистрировались. Мальчика наблюдал невролог с диагнозом: «Прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы неуточненной этиологии. Смешанный тетрапарез с выраженными нарушениями функции конечностей. Псевдобульбарный паралич. Эпилепсия симптоматическая, генерализованная форма, тонические приступы 3–5 раз в сутки. Выраженная задержка психомоторного развития. Врожденная аномалия развития головного мозга: полимикрогирия». Магнитно-резонансную томографию (МРТ) не проводили. При биохимическом анализе крови выявлено увеличение активности аспартатаминотрансферазы более чем в 2,5 раза. Исход заболевания — смерть мальчика в возрасте 5 лет, еще до рождения второго ребенка. Причина смерти неизвестна.

Физикальная диагностика

При поступлении девочки в отделение неврологии состояние средней тяжести за счет неврологической симптоматики, судорожного синдрома в виде тонического напряжения в конечностях. При громкой речи или прикосновении к пациенту регистрируются монотонный плач, эмоциональное реагирование, усиливается тоническое напряжение. Кожные покровы смуглые, высыпаний не фиксируется. Подкожно-жировая клетчатка плотная при пальпации, развита чрезмерно, распределена равномерно. Лимфатические узлы не пальпируются. В ротоглотке без воспалительных изменений, слизистая оболочка розового цвета. Дыхание затруднено за счет установленного назогастрального зонда в левом носовом ходу. Зонд установлен при поступлении в отделение в связи с псевдобульбарными нарушениями. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно ясный, легочный звук. При аускультации дыхание пуэрильное, хрипов не фиксируется. Частота дыхательных движений — 24–28/мин, SatO_2 — 95%. Границы сердца не изменены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 124 уд./мин. Живот соразмерный, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень — +1,5 см из-под края реберной дуги, край эластичный. Селезенка не пальпируется. У ребенка отмечается задержка стула до 4–5 сут, что требует применения микроклизм. Мочеиспускание свободное, достаточное. Моча соломенно-желтого цвета.

Череп округлой формы. Окружность головы — 48 см, VII коридор — 90-й центиль. Сознание ясное. Реакция

на осмотр в виде недлительного зрительного сосредоточения. Черепно-мозговые нервы: зрачки $S = D$, реакция зрачков живая. Нистагм не установлен. Лицо гипомимичное. Глотание нарушено за счет признаков псевдобульбарного синдрома. Носогубные складки симметричные. Девииции языка не отмечается, легкая фибрилляция в языке. Тонус мышц снижен диффузно, мышечная сила — 0–1 балл. Чувствительность сохранена. Активные и пассивные движения резко ограничены за счет выраженной гипотонии. Сухожильные рефлексы с рук отсутствуют, с ног снижены, $D = S$. Патологический рефлекс Бабинского положительный с двух сторон. При тракционных пробах ребенок голову не подтягивает, не удерживает. Опора на нижние конечности отсутствует, самостоятельно не присаживается. Не переворачивается. Менингеальных знаков нет.

Предварительный диагноз

На основании клинической картины установлен диагноз: «GM2-ганглиозидоз, тип I, инфантильная форма. Тип наследования аутосомно-рецессивный».

Динамика и исходы

При поступлении (первые 3 ч) выполнен общеклинический анализ крови, показатели в пределах референсных значений. Биохимический анализ крови в эти же сроки показал 6-кратное увеличение активности аспаратаминотрансферазы (195 Ед/л, норма 1–30 Ед/л).

В 1-е сут с момента госпитализации проведено ультразвуковое обследование, выявлены увеличение размеров, диффузные изменения паренхимы печени, реактивные изменения сосудов печени, селезенки, диффузные изменения паренхимы почек.

В первые 3 дня госпитализации ребенка осматривал офтальмолог. Заключение: «Врожденный частичный трихиаз нижних век обоих глаз, патогномичный симптом «вишневой косточки» не зафиксирован».

На 3-и сут госпитализации выполнена компьютерная томография головного мозга — при стандартном мультиспиральном сканировании (шаг — 0,5 мм, толщина — 0,5 мм) костная патологии не определяется. Кора и белое вещество головного мозга развиты правильно. Очагов патологической плотности вещества головного мозга не выявлено. Срединные структуры не смещены. III, IV желудочки не расширены, форма не изменена. Боковые желудочки симметричны, не расширены. Признаков нарушения ликворооттока не выявлено. Субарахноидальное пространство больших полушарий

умеренно расширено на уровне лобных долей до 5 мм. Конвексительные борозды большого мозга и мозжечка, лобных долей углублены. Дополнительных образований в области мостомозжечковых углов не выявлено. Околоносовые пазухи и ячейки сосцевидных отростков височных костей развиты правильно, их пневматизация не нарушена. Заключение: «Умеренные атрофические изменения лобных долей».

На 4-е сут госпитализации выполнена электроэнцефалография. Заключение: «Биоэлектрическая активность мозга соответствует возрасту, региональной, пароксизмальной и эпилептической активности не выявлено».

На 10-е сут госпитализации ребенка в отделении проведена энзимодиагностика лизосомных болезней накопления (лаборатория Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, Москва). Активность ферментов α -галактозидазы, α -глюкозидазы, β -D-глюкозидазы, сфингомиелиназы, галактоцереброзидазы, α -идурунидазы в пределах референсных значений. Исключены болезни Фабри, Помпе, Гоше, Ниманна – Пика, тип A и B, Краббе и мукополисахаридоз, тип I. Тогда же методом полимеразной цепной реакции проведена оценка количества копий генов *SMN1* и *SMN* для выявления признаков спинальной мышечной атрофии 5q, патологических изменений не выявлено.

На 14-е сут госпитализации с целью дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления проведено прямое секвенирование генома по Сенгеру, выявлен нуклеотидный вариант *chr15:72346680G>A* (*GRCh38*) в гомозиготном состоянии в гене *HEXA*. Этот вариант ранее в литературе не описан.

На основании данных генетического исследования с учетом результатов клинического и лабораторного обследования установлен диагноз: «GM2-ганглиозидоз, тип I, поздняя инфантильная форма. Тип наследования аутосомно-рецессивный». Ребенок признан паллиативным пациентом и выписан под наблюдение амбулаторной службы. Проведено консультирование врачом-генетиком, рекомендовано генетическое обследование родителей ребенка, от которого они впоследствии отказались.

Прогноз заболевания

Неблагоприятный.

Временная шкала

Хронология развития заболевания пациентки, его ключевые события и прогноз представлены на рисунке.

Рисунок. Хронология развития заболевания пациентки, ключевые события и прогноз

Figure. Patient's disease chronology, key events, and prognosis



ОБСУЖДЕНИЕ

Выделяют 3 основные формы GM2-ганглиозидоза. Наиболее распространенная — *ранняя инфантильная форма, тип I* [6, 7]. При динамическом наблюдении в первые 3–6 мес жизни родители или врач при осмотре фиксируют гипотонию, раннюю двигательную слабость, недержание головы, гиперактизию (увеличение реакций на резкие, громкие звуки). Пациенты теряют двигательные навыки, которые достигнуты ранее (ползание, сидение) к 12 мес. Регистрируется снижение остроты зрения, вплоть до его потери, хотя пациенты могут различать светлое и темное [4, 8]. Пациенты крайне редко доживают до 4–5 лет, чаще погибают от интеркуррентных инфекций [7, 9]. *Поздняя инфантильная (ювенильная) форма* GM2-ганглиозидоза описана у детей в возрасте от 2 до 10 лет [4]. Для дебюта этой формы заболевания характерны нарушения походки, координации движений, проблемы с речью и задержка развития [4], моторный регресс, эпизоды психических нарушений, умственная отсталость [9]. Медиана выживаемости — 14,5 лет [4, 9]. *Взрослая (хроническая) форма* GM2-ганглиозидоза является самой редкой формой болезни, диагноз часто устанавливается примерно в 8-летнем возрасте [4, 9]. На ранних стадиях у большинства пациентов развиваются моторная нейропатия, атаксия, хореоатетоз, невропатия и психические нарушения [4, 9].

Уникальность представленного нами клинического случая связана с диагностикой GM2-ганглиозидоза у ребенка бурятской национальности. Ранее такие случаи описаны не были. Более того, рождение детей азиатского происхождения с GM2-ганглиозидозом описано в единичных случаях [4, 5]. По данным V.K. Gowda и соавт. (2020), симптом «вишневой косточки» описан в 6 из 8 случаев болезни у пациентов из Индии, микроцефалия — у 2 из 8 больных [5]. Анализируя 18 детей с GM2-ганглиозидозом, P. Karimzadeh и соавт. отметили, что симптом «вишневой косточки» был выявлен в 88% случаев [5, 6]. У 2 детей диагностирована ювенильная форма GM2-ганглиозидоза с дефицитом гексозаминидазы A, у 3 пациентов — ювенильная болезнь Сандхоффа с дефицитом гексозаминидазы A и B [5]. В Корею по состоянию на 2021 г. зарегистрировано всего 5 случаев ганглиозидоза GM2, при этом детально клиническая картина описана только у троих пациентов (один мальчик и две девочки) [10]. У корейских детей начало регресса развития фиксировали в возрасте 8 мес, что совпадает с данными для описанного нами пациента. Средний возраст установления диагноза, как и в нашем случае, составлял, по некоторым данным, 16 мес (от 14 до 20 мес). Симптом «вишневой косточки» зафиксировали у всех больных [10], однако следует отметить, что он не является патогномоничным для ганглиозидоза GM2, так как может быть обнаружен и при других лизосомных болезнях накопления (GM1-ганглиозидоз, болезнь Гоше и болезнь Ниманна – Пика) [8, 10, 11]. У нашей пациентки этот симптом отсутствовал. Псевдобульбарные нарушения, как и в нашем случае, зарегистрированы у всех трех корейских детей. По данным МРТ головного мозга у корейского мальчика выявлена незначительная двусторонняя гиперинтенсивность T2 хвостатых ядер и относительно низкая интенсивность сигнала с двусторонним поражением таламуса, у одной из корейских девочек — повышенная интен-

сивность сигнала в двусторонних базальных ганглиях и таламусе, у второй девочки — гиперинтенсивность T2 в двусторонней головке хвостатого ядра и снижение интенсивности сигнала в двустороннем вентральном таламусе [10].

В завершение следует заметить, что при аутосомно-рецессивном типе наследования вероятность рождения второго больного ребенка составляет 25%. В семье описанной нами пациентки родились два ребенка с ганглиозидозом GM2 (у первого ребенка — предположительно). Таким образом, есть риск, что оба родителя являются носителями патологической аллели гена *HEXA*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость представленного описания клинического случая ганглиозидоза GM2 заключается в редкости болезни, особенно в популяции азиатского происхождения. Кроме того, ганглиозидоз GM2 наследуется по аутосомно-рецессивному типу, а в семье больного родились два ребенка с этим заболеванием (у первого ребенка имелись клинические признаки болезни). Предполагаем, что у старшего ребенка имелась поздняя инфантильная форма ганглиозидоза GM2 (диагноз генетически не подтвержден), а у младшего — ранняя инфантильная форма болезни. Следовательно, произошло «омоложение» болезни в одной семье. Пример нашего пациента иллюстрирует проблемы, с которыми приходится сталкиваться, когда относительно распространенное у детей заболевание, детский церебральный паралич, клинически маскирует редкие генетические болезни, и это подчеркивает важность проведения более широкой дифференциальной диагностики и необходимости повышения орфанной настороженности педиатров и других детских специалистов первичного звена здравоохранения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Законным представителем ребенка подписано информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале (дата подписания: 01.03.2024).

INFORMED CONSENT

The child's legal representative has signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description in medical journal (signed on 01.03.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Бабкин — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, техническое редактирование текста статьи.

В.А. Щербак — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи.

Е.В. Леонтьева — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи.

Л.А. Кирий — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Artem A. Babkin — literature review on the manuscript topic, verification of critical content, technical editing of the manuscript.

Vladimir A. Shcherbak — study design, literature review on the manuscript topic, technical editing of the manuscript.

Elena V. Leontieva — literature review on the manuscript topic, technical editing of the manuscript.

Lada A. Kirii — literature review on the manuscript topic, technical editing of the manuscript.

ORCID

А.А. Бабкин

<https://orcid.org/0000-0002-8046-9882>

В.А. Щербак

<https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Соловьева В.В., Шаймарданова А.А., Чулпанова Д.С. и др. Болезнь Тея-Сакса: диагностика, моделирование и подходы к терапии // *Гены и Клетки*. — 2020. — Т. 15. — № 1 — С. 17–22. — doi: <https://doi.org/10.23868/202003002> [Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, et al. Tay-Sachs disease: diagnostic, modeling and treatment approaches. *Genes & Cells*. 2020;15(1):17–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23868/202003002>]
2. Liu Z, Zhao R. Generation of HEXA-deficient hiPSCs from fibroblasts of a Tay-Sachs disease patient. *Stem Cell Res*. 2016;17(2):289–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2016.08.010>
3. Rozenberg R, Pereira L da V. The frequency of Tay-Sachs disease causing mutations in the Brazilian Jewish population justifies a carrier screening program. *Sao Paulo Med J*. 2001;119(4):146–149. doi: <https://doi.org/10.1590/s1516-31802001000400007>
4. Gravel R, Kaback MM, Proia RL, et al. The GM2 gangliosidosis. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 8th edn. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2001. pp. 3827–3876.
5. Gowda VK, Gupta P, Bharathi NK, et al. Clinical and Laboratory Profile of Gangliosidosis from Southern Part of India. *J Pediatr Genet*. 2020;11(1):34–41. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718726>
6. Karimzadeh P, Jafari N, Nejad Biglari H, et al. GM2-Gangliosidosis (Sandhoff and Tay Sachs disease): Diagnosis and Neuroimaging Findings (An Iranian Pediatric Case Series). *Iran J Child Neurol*. 2014;8(3):55–60.
7. İnci A, Cengiz Ergin FB, Biberoğlu G, et al. Two patients from Turkey with a novel variant in the GM2A gene and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(6):805–812. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0655>
8. Kaback MM, Desnick RJ. Hexosaminidase A Deficiency. In: *GeneReviews® [Internet]*. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2011. Available online: <https://web.archive.org/web/20140116030612/http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218>. Accessed on April 01, 2024.
9. Leal AF, Benincore-Flórez E, Solano-Galarza D, et al. GM2 Gangliosidosis: Clinical Features, Pathophysiological Aspects, and Current Therapies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6213. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176213>
10. Park JH, Ko JM, Kim MS, et al. Novel HEXA variants in Korean children with Tay-Sachs disease with regression of neurodevelopment from infancy. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(6):e1677. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1677>
11. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017;2(1-2):1–71. doi: <https://doi.org/10.3233/TRD-160005>

С.Э. Кондратова

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Стабилизация миопической макулопатии у ребенка с прогрессирующей осложненной миопией на фоне дисплазии соединительной ткани с помощью оптической терапии очковыми линзами HAL, индуцирующими ретинальный периферический дефокус: клинический случай

252

Контактная информация:

Кондратова Светлана Эдуардовна, научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: svetlana26.03@mail.ru

Статья поступила: 07.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

Обоснование. Миопия является серьезной медико-социальной проблемой, в том числе по причине высокого риска развития таких осложнений, как катаракта, миопическая макулопатия, глаукома и отслоение сетчатки. Наиболее подвержены миопии дети с синдромом дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Профилактика прогрессирующего течения миопии в детском возрасте остается единственным эффективным способом предупреждения миопической макулопатии. Значительный прогресс в этом направлении достигнут с помощью оптических технологий, разработанных на основе теории периферического дефокуса. **Описание клинического случая.** Пациент, 10 лет, с ДСТ, миопией слабой степени обоих глаз, быстропрогрессирующее течение, миопической макулопатией, степень 1. Офтальмологический статус: сферозэквивалент рефракции — правый глаз (–)1,5 дптр / левый (–)1,75 дптр; острота зрения с коррекцией монокулярно — 1,0. Офтальмоскопия глазного дна: диск зрительного нерва бледно-розовый, с четкими границами, артерии и вены соразмерны, в ходе и калибре не изменены; в макулярной и парамакулярной зонах офтальмоскопически обеднение хориокапиллярной сети, «паркетное глазное дно»; на периферии сетчатки участки перераспределения пигмента; атрофических очагов не выявлено; переднезадняя ось правого и левого глаза — 26,2 и 26,3 мм соответственно. На сканах оптической когерентной томографии (ОКТ) при первичной оценке выявлено истончение сетчатки в верхнем и назальном секторах на правом глазу. На левом глазу потери толщины сетчатки равномерно распределились по всей средней парафовеолярной зоне, с выраженным истончением в верхнем сегменте. Назначена оптическая терапия с очковыми линзами HAL для контроля миопии, индуцирующими объемный миопический периферический дефокус, с целью замедления патологического аксиального роста глаз ребенка и стабилизации рефрактогенеза. Через 4 мес ношения очков с линзами HAL наблюдали стабилизацию дистрофических изменений в сетчатке и признаки улучшения в отдельных секторах по ОКТ. Отсутствие отрицательной динамики отмечено во всех парафовеолярных сегментах левого глаза. Ребенку рекомендовано продолжить ношение очков с линзами HAL с динамическим наблюдением каждые 3 мес. **Заключение.** ДСТ у детей ассоциирована с высоким риском осложнений при прогрессирующем течении миопии, причем патология сетчатки может возникнуть даже при миопии слабой степени. Оптическая терапия с очковыми линзами HAL является эффективным и безопасным методом первого выбора в контроле миопии у детей с ДСТ, а также открывает новые возможности в профилактике инвалидизирующих осложнений прогрессирующей миопии у детей, результаты лечения которых ранее не были достаточными.

Ключевые слова: миопия, миопическая макулопатия, линзы HAL, дисплазия соединительной ткани, клинический случай

Для цитирования: Кондратова С.Э. Стабилизация миопической макулопатии у ребенка с прогрессирующей осложненной миопией на фоне дисплазии соединительной ткани с помощью оптической терапии очковыми линзами HAL, индуцирующими ретинальный периферический дефокус: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):252–257. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2779>

ОБОСНОВАНИЕ

Миопия (близорукость) является наиболее частой причиной снижения зрения у детей [1]. В ее патогенезе ведущую роль играет аномальный рефрактогенез, вызванный патологическим удлинением аксиальной длины глаз из-за истончения и растяжения склеральной оболочки [2–4]. По оценкам ВОЗ, ожидается, что распространенность миопии увеличится с 2,6 млрд в 2020 г. до 4,8 млрд (49,8% населения мира) к 2050 г. [2]. Высокая и неуклонно растущая распространенность заболевания опасна в связи с высоким риском развития таких осложнений, как катаракта, миопическая макулопатия, глаукома и отслоение сетчатки [5]. При этом наиболее частым осложнением прогрессирующей миопии является миопическая макулопатия [5], распространенность которой оценивается в 0,2–3,8% [5]. Это осложнение может привести к необратимому снижению зрения и инвалидизации в старшем возрасте [6–8]. Известно, что миопическая макулопатия в большинстве случаев приводит к полной потере центрального зрения [6]. Близорукость, особенно высокой степени, отрицательно влияет не только на орган зрения, но и на гармоничное развитие всего организма [1], а также на социальные и образовательные аспекты жизни [1].

Основной причиной прогрессирования миопии у детей считают высокие зрительные нагрузки [4, 9] и чрезмерное использование цифровых экранов [9, 10]. Однако, согласно трехфакторной теории возникновения близорукости Э.С. Аветисова [4], являющейся основой для разработки патогенетически обоснованных методов лечения, именно изменение биомеханических прочностных свойств склеры является основой патогенеза этого заболевания [4]. И если визуальную среду и режим зрительных нагрузок можно нормализовать [9–11], то для решения проблем,

связанных с патологическими изменениями соединительнотканной оболочки глаз — склеры, необходим системный, патогенетически обусловленный подход.

У детей с приобретенной и врожденной близорукостью чаще, чем у детей без миопии, обнаруживают нарушения опорно-двигательного аппарата — плоскостопие, сколиоз, другие признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [7]. Распространенность ДСТ в детской популяции составляет, по разным данным, от 9,8 до 47%, из них большую часть составляют недифференцированные формы [12–14]. Риск развития миопии у детей с ДСТ выше популяционного, причем высокая степень миопии встречается у детей с ДСТ в 63% случаев [14]. Очевидно, что склеральная оболочка миопических глаз у таких пациентов наиболее подвержена растяжению и, как следствие, быстро прогрессирующему течению миопии и развитию осложнений, среди которых особую опасность представляет миопическая макулопатия.

В настоящее время эффективное лечение миопической макулопатии не разработано. Атрофические и рубцовые изменения сетчатки, возникающие при миопической макулопатии в макулярной зоне глаза, не регрессируют и приводят в конечном итоге к потере зрения [6–8]. Единственно эффективным способом борьбы с миопической макулопатией является профилактика прогрессирующего течения миопии в детском возрасте [5, 6]. Известно, например, что уменьшение близорукости на 1 диоптрию снижает риск развития миопической макулопатии на 40% [15, 16]. Замедление прогрессирования близорукости у детей может быть достигнуто с помощью специальных оптических технологий, разработанных на основе теории периферического дефокуса [16–17]. Согласно этой теории, преломление лучей света

Svetlana E. Kondratova

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Myopic Maculopathy Stabilization in a Child with Progressive Complicated Myopia and Underlying Connective Tissue Dysplasia via Optical Therapy with HAL Spectacle Lenses Inducing Retinal Peripheral Defocus: Clinical Case

Background. Myopia is a serious medical and social problem specifically due to the high risk of such complications as cataracts, myopic maculopathy, glaucoma, and retinal detachment. Children with connective tissue dysplasia (CTD) syndrome are most subjected to myopia. Prevention of myopia progression in children remains the only effective way to prevent myopic maculopathy. Significant progress in this field has been achieved via optical technologies developed on the basis of peripheral defocus theory. **Clinical case description.** Patient, 10 years old, with CTD, mild myopia of both eyes with rapid progression, myopic maculopathy, grade 1. Ophthalmic status: spherocylindrical refraction — right eye (–)1.5 diopters / left eye (–)1.75 diopters; vision acuity with monocular correction — 1.0. Fundoscopy: optic disc is pale pink, with clear borders, arteries and veins are well-proportioned, their courses and calibers are intact; choriocapillary layer attenuation in the macular and paramacular zones, “parquet fundus”; areas of pigment redistribution on peripheral retina; no atrophic foci detected; anterior-posterior axis of the right and left eyes — 26.2 and 26.3 mm, respectively. Optical coherence tomography (OCT) has revealed retinal thinning in the upper and nasal sectors in the right eye during the first assessment. The left eye has demonstrated losses of retinal thickness within the middle parafoveal zone and significant thinning in the upper segment. Optical therapy with HAL spectacle lenses (inducing volumetric myopic peripheral defocus) was assigned to control myopia to slow down the pathological axial growth of the child's eyes and to stabilize refraction. 4 months of wearing glasses with HAL lenses has led to the stabilization of dystrophic changes in retina, signs of improvement in several sectors by were observed on OCT. No negative changes were revealed in all parafoveal segments of the left eye. The child was recommended to continue wearing glasses with HAL lenses with dynamic follow-up every 3 months. **Conclusion.** CTD in children is associated with high risk of complications in case of myopia progression, moreover, retinal pathology can occur even with mild myopia. Optical therapy with HAL spectacle lenses is effective and safe first treatment of choice in the control of myopia in children with CTD, and opens new opportunities in prevention of progressive myopia disabling complications in children, whose treatment results were not previously sufficient.

Keywords: myopia, myopic maculopathy, HAL lenses, connective tissue dysplasia, clinical case

For citation: Kondratova Svetlana E. Myopic Maculopathy Stabilization in a Child with Progressive Complicated Myopia and Underlying Connective Tissue Dysplasia via Optical Therapy with HAL Spectacle Lenses Inducing Retinal Peripheral Defocus: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):252–257. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2779>

за сетчаткой в периферических отделах глаза вызывает так называемый относительный периферический гиперметропический дефокус, который индуцирует изменение скорости высвобождения нейромодуляторов, синтеза протеогликанов, уровня экспрессии различных белковых факторов роста, активности белков металлопротеиназ и их ингибиторов, а также изменение содержания трансмембранных белков в тканях глаза, что приводит к нарушению структурной целостности склеры и, как следствие, увеличению осевой длины глаза и к формированию миопии. Преломление лучей перед периферической сетчаткой, то есть создание относительного миопического периферического дефокуса, вызывает обратный процесс, приводящий к замедлению патологического роста глаза и стабилизации темпов рефрактогенеза в целом.

В многочисленных исследованиях показано, что ростом и рефракцией глаза можно управлять, контролируя периферический дефокус на сетчатке [16–18].

Использование очковых линз в качестве оптических средств контроля миопии является первым выбором в детской практике, что обусловлено их безопасностью, доступностью и высоким комплаенсом. Эффективность очковых линз HAL (Highly Aspherical Lenslet — высокоасферические микролинзы Stellest) в лечении прогрессирующей миопии подтверждается зарубежными [19, 20] и отечественными исследованиями [21, 22]. Высокоасферические микролинзы создают перед сетчаткой объемный миопический дефокус, повторяющий профиль сетчатки миопического глаза. Зрительно управляемый рост глаза контролируется каскадом локально вырабатываемых химических веществ, выделяемых сетчаткой и обеспечивающих ремоделирование склерального матрикса, замедление или остановку патологического роста глаз при миопии [23, 24].

Патологическое увеличение аксиальной длины глаз приводит к истончению его оболочек, и в первую очередь — сосудистой (хориоидеи). Нарушение питания сетчатки вследствие истончения хориоидеи приводит к дистрофическим и атрофическим процессам в макулярной зоне сетчатки. Ранние признаки макулопатии при миопии обнаруживают уже при слабой степени миопии и при длине передне-задней оси (ПЗО) глаза менее 24 мм, а значит, миопия не может считаться безопасной при любых значениях этого показателя [25].

Диагностика миопической макулопатии в настоящее время является сложной клинической проблемой [25]. Изменения сетчатки методами прямой офтальмоскопии могут быть выявлены на той стадии, когда их коррекция уже невозможна. В этой связи важна визуализация структуры сетчатки с высоким разрешением, в частности с применением оптической когерентной томографии (ОКТ). Последняя позволяет получать двумерные изображения оптического рассеяния от микроструктур внутренних тканей способом, аналогичным ультразвуковой импульсно-эхографической визуализации. ОКТ крайне важна для диагностики миопических патологических изменений в макулярной зоне сетчатки [26, 27], в том числе по причине снижения количества ошибок, возникающих в связи с необходимостью длительной фиксации взгляда ребенком [26].

Ниже представлен клинический пример, который демонстрирует положительную динамику в лечении прогрессирующей осложненной миопии у ребенка с ДСТ на фоне оптической терапии очковыми линзами HAL.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, 10 лет, обратился с жалобами на снижение зрения вдаль обоих глаз.

Анамнез болезни

При обследовании у офтальмолога годом ранее острота зрения соответствовала 1,0 каждый глаз по таблице Сивцева, сферозэквивалент рефракции составил 0,00 и +0,25 дптр правый и левый глаз, что соответствовало возрастной норме. За год градиент прогрессирования составил 1,5 дптр правый и 1,75 дптр левый глаз, что указывает на быстро прогрессирующую миопию.

Анамнез жизни

Зрительные нагрузки, со слов родителей, соответствуют стандартной общеобразовательной школьной программе. Помимо учебы в школе, занимается плаванием 2 раза в неделю. Экранное время — не более 2 ч в сутки. Прогулки в дневное время — не более 30–40 мин. Согласно заключению ортопеда, ребенку установлен диагноз: «Диспластический синдром. Комбинированное плоскостопие. Нарушение осанки по кифотическому типу. Гипермобильность суставов».

Наследственный анамнез

У обоих родителей миопия слабой степени.

Офтальмологическое обследование

В день обращения с указанными выше жалобами проведены стандартные офтальмологические обследования: визометрия с коррекцией, авторефрактометрия манифестная и циклоплегическая (авторефрактометр Торсон, Япония), объективная аккомодография (Righton K2, Япония), биомикроскопия (щелевая лампа Keeler, Великобритания), измерение длины ПЗО глаз (оптический биометр Lenstar, Швейцария). ОКТ проводили с помощью аппарата REVO (SOCT Copernicus REVO, Польша) с использованием протоколов сканирования Macula.

Офтальмологический статус: сферозэквивалент рефракции OD (–)1,5 дптр / OS (–)1,75 дптр; острота зрения с коррекцией монокулярно — 1,0.

Офтальмоскопия глазного дна. Диск зрительного нерва бледно-розовый, с четкими границами. Артерии и вены соразмерны, в ходе и калибре не изменены; в макулярной и парамаккулярной зонах офтальмоскопически обеднение хориокапиллярной сети, «паркетное глазное дно». На периферии сетчатки участки перераспределения пигмента. Атрофических очагов не выявлено. ПЗО правого и левого глаза — 26,2 и 26,3 мм соответственно.

В день обращения проведена ОКТ для оценки сетчатки до начала лечения. Измеряли толщину слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя сетчатки (NFL-GCL-IPL) — как общую, так и по секторам. При первичной оценке средней толщины комплекса NFL-GCL-IPL было выявлено истончение сетчатки в верхнем и назальном секторах на правом глазу (рис. 1). На левом глазу потери толщины сетчатки равномерно распределились по всей средней парафовеолярной зоне, с выраженным истончением в верхнем сегменте.

Предварительный диагноз

Миопия слабой степени, осевая форма, быстро прогрессирующее течение. Миопическая макулопатия, стадия 1 (по классификации [28]).

Динамика и исходы

Назначена оптическая терапия с очковыми линзами HAL для контроля миопии (Stellest, EssilorLuxottica), индуцирующими объемный миопический периферический дефокус, с целью замедления патологического аксиального роста глаз ребенка и стабилизации рефрактогене-

Рис. 1. Ретинальные карты правого и левого глаз до лечения
Fig. 1. Retinal maps of the right and left eyes before treatment

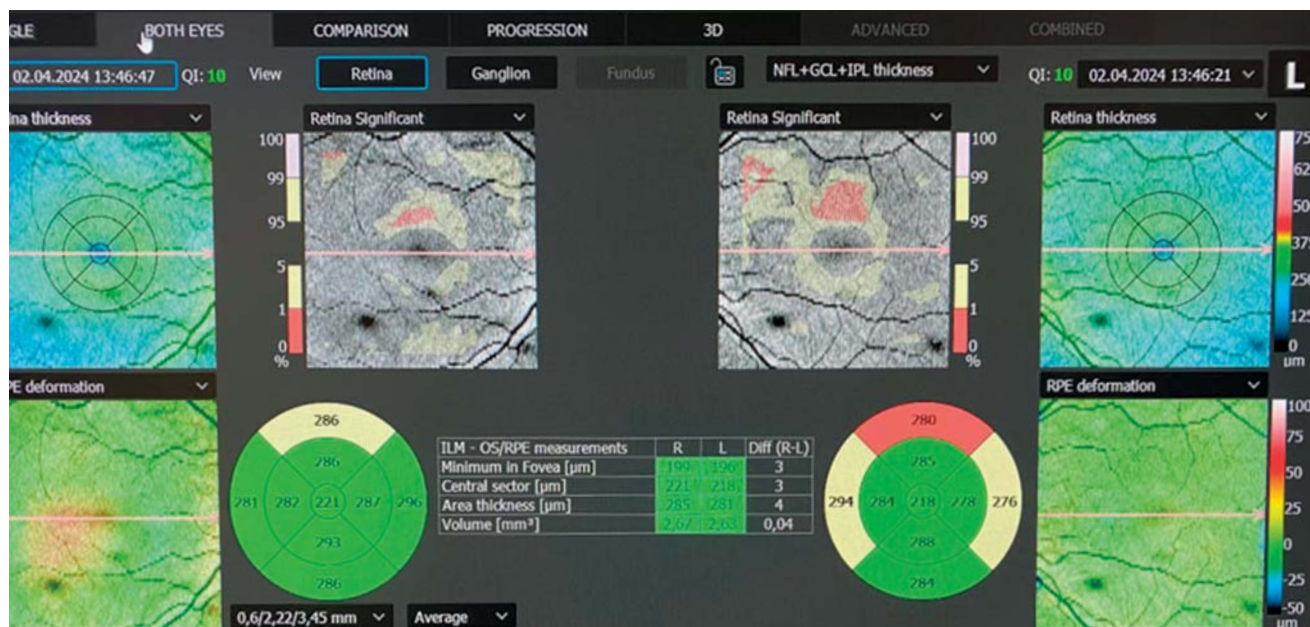


Примечание. Фото по результатам ОКТ, проведенного на приеме.
 Источник: Кондратова С.Э., 2023.

Note. OCT photo made during appointment.
 Source: Kondratova S.E., 2023.

255

Рис. 2. Ретинальные карты правого и левого глаз после 4 мес оптической терапии линзами HAL
Fig. 2. Retinal maps of the right and left eyes 4 months after optical therapy with HAL lenses



Примечание. Фото по результатам ОКТ, проведенного на приеме.
 Источник: Кондратова С.Э., 2023.

Note. OCT photo made during appointment.
 Source: Kondratova S.E., 2023.

за [1, 20]. Через 4 мес ношения очков с линзами HAL наблюдали стабилизацию дегенеративных изменений в сетчатке (рис. 2) и положительные изменения в отдельных секторах по данным ОКТ: участки истончения сетчатки в динамике отсутствовали на правом глазу в ближнем верхнем и среднем назальном секторах, а в верхнем секторе показатели изменились в сторону улучшения

на 0,4 мн. Отсутствие отрицательной динамики отмечено во всех парафовеальных сегментах левого глаза, что свидетельствует о стабилизации трофических процессов в макулярной зоне и о высокой чувствительности сетчатки к оптической терапии линзами HAL. Ребенку рекомендовано продолжить ношение очков с линзами HAL с динамическим наблюдением каждые 3 мес.

Прогноз

Стабилизация параметров ОКТ в динамике ношения очков с линзами HAL служит прогностически благоприятным признаком, свидетельствующим о снижении риска потери зрения от миопической макулопатии [5, 6]. Кроме того, замедление миопии на 1 диоптрию снижает риск миопической макулопатии на 40% [15]. Этот результат будет сохраняться при ношении очков с терапевтическими линзами HAL до завершения рефрактогенеза. Целесообразно также обеспечить ежедневные прогулки при дневном свете на свежем воздухе, оптимизировать зрительные нагрузки ребенка, увеличить физическую активность, что благоприятно скажется не только на зрении, но и на самочувствии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результат ношения очков с линзами HAL, описанный выше, объясняется непосредственным влиянием оптического дефокуса, индуцированного этими линзами. Известно, что при прогрессировании миопии сосудистая оболочка истончается, что, в свою очередь, может быть причиной нарушения трофики и ишемизации ретинального пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов и, как следствие, формирования зон атрофии на глазном дне [5, 6]. Истончение слоя ганглионарных волокон при осложненной миопии является первым признаком миопической макулопатии [25, 29]. Многочисленные исследования подтверждают утолщение сосудистой оболочки глаз (хориоидеи) в ответ на наведенный очками объемный миопический периферический дефокус [28, 30, 31]. Утолщение хориоидеи сопровождается усилением кровотока и выделением нейромедиаторов, запускающих каскад реакций, замедляющих патологический рост глаз у детей с миопией [32–34]. Положительные трофические изменения закономерно приводят к улучшению состояния участков сетчатки, имеющих признаки истончения вследствие уменьшения кровотока в сосудистой оболочке [35]. Представленный нами клинический случай демонстрирует стабилизацию дистрофического процесса в макулярной зоне сетчатки и уменьшение риска прогрессирования миопической макулопатии на фоне оптической терапии с линзами HAL.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с дисплазией соединительной ткани подвержены более высокому риску развития осложнений, связанных с быстро прогрессирующим течением близорукости. Причем у таких пациентов нередко осложнения выявляются даже при миопии слабой степени. В связи

с распространенностью миопии сохраняется актуальность системного превентивного подхода, прежде всего направленного на выявление миопии и сопутствующей патологии на ранних стадиях. Это возможно только при совместной согласованной работе врача-педиатра и офтальмолога. Сохраняется также актуальность междисциплинарного подхода к ведению пациента с миопией на фоне ДСТ. Современные методы диагностики миопической макулопатии, и в частности ОКТ, позволяют выявлять и вести динамический контроль за развитием макулопатии у детей на той стадии, когда эти изменения еще обратимы. Оптическая терапия с очковыми линзами HAL является эффективным и безопасным методом первого выбора в контроле миопии у детей с ДСТ, а также открывает новые возможности в профилактике инвалидизирующих осложнений прогрессирующей близорукости у детей, в лечении которых ранее не удавалось достичь прогресса.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

На представление описания ребенка в медицинском журнале автор не получал разрешения от его законного представителя (родителя). Вместе с тем, родители подписывали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью (дата подписания: 15.09.2020).

INFORMED CONSENT

The author did not receive permission from child's legal representative (parent) to submit any descriptions in medical journal. Meanwhile, parents have signed written informed voluntary consent on the use of diagnosis and treatment results for scientific purposes (signed on 15.09.2020).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С.Э. Кондратова

<https://orcid.org/0000-0002-6522-5310>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Миопия: клинические рекомендации / Ассоциация врачей-офтальмологов. — 2022. — 85 с. [Miopia: Clinical guidelines. Association of Ophthalmologists. 2022. 85 p. (In Russ.)] Доступно по: http://avo-portal.ru/documents/fkr/ФКР_миопия_дети_взрослые_2022.pdf. Ссылка активна на 30.07.2024.
2. The impact of myopia and high myopia. Report of the Joint World Health Organization-Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia. University of New South Wales, Sydney, Australia. 16–18 March 2015. Available online: https://www.researchgate.net/publication/318216691_The_impact_of_myopia_and_high_myopia_Report_of_the_Joint_World_Health_Organization-Brien_Holden_Vision_Institute_Global_Scientific_Meeting_on_Myopia. Accessed on July 30, 2024.
3. Bourke CM, Loughman J, Flitcroft DJ, et al. We can't afford to turn a blind eye to myopia. *QJM*. 2023;116(8):635–639. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz076>. PMID: 30911761
4. Аветисов Э.С. Близорукость: монография. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина; 2002. — 284 с. [Avetisov ES. Blizorukost': Monograph. 2nd edn. Moscow: Meditsina; 2002. 284 p. (In Russ.)]
5. Миопическая макулярная дегенерация (Миопическая макулопатия): клинические рекомендации. — Минздрав России; 2024. — 81 с. [Miopicheskaya makulyarnaya degeneratsiya (Miopicheskaya makulopatiya): Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 81 p. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/782_1?ysclid=iz86be mq65963095707. Ссылка активна на 30.07.2024.
6. Tideman JW, Snabel MC, Tedja MS, et al. Association of Axial Length With Risk of Uncorrectable Visual Impairment for Europeans With Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12):1355–1363. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4009>
7. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Современные направления фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии.

- пии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — № 3-4. — С. 44–49. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i3-4.994> [Iomdina EN, Tarutta EP. Modern trends of basic research in pathogenesis of progressive myopia. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;(3-4):44–49. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i3-4.994>]
8. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, et al. META-analysis for Pathologic Myopia (META-PM) Study Group. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):877–883.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.01.022>
9. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. Анализ факторов риска развития близорукости в дошкольном и раннем школьном возрасте // *Анализ риска здоровью*. — 2019. — № 3. — С. 26–33. — doi: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.3.03> [Tarutta EP, Proskurina OV, Tarasova NA, Markosyan GA. Analysis of risk factors that cause myopia in pre-school children and primary school students. *Health Risk Analysis*. 2019;(3):26–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.3.03>]
10. Профилактика развития и прогрессирования близорукости среди обучающихся в общеобразовательных организациях: методические рекомендации. — М.; 2021. — 84 с. [Профилактика развития и прогрессирования близорукости среди обучающихся в общеобразовательных организациях: методические рекомендации. Moscow; 2021. 84 p. (In Russ).] Доступно по: <https://vnmianie-zrenie.ru/website.yandexcloud.net/manual.pdf>. Ссылка активна на: 30.07.2024.
11. Dhakal R, Shah R, Huntjens B, et al. Time spent outdoors as an intervention for myopia prevention and control in children: an overview of systematic reviews. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2022;42(3):545–558. doi: <https://doi.org/10.1111/opo.12945>
12. Дисплазии соединительной ткани: клинические рекомендации. — Российское научное медицинское общество терапевтов (PHMOT); 2017. — 181 с. [Displazii soedinitel'noi tkani: Clinical guidelines. Russian Scientific Medical Society of Therapists (RSMST); 2017. 181 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.rnmot.ru/public/uploads/2018/RNMOT/Клинические%20рекомендации_ДСТ%20сайт%2016.02.18г_.pdf. Ссылка активна на 31.07.2024.
13. Сидорович О.В. Причины развития и распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей пубертатного возраста // *Современные проблемы науки и образования*. — 2017. — № 5. — С. 1–8. [Sidorovich OV. Causes of development and prevalence of uniformed displays of connective tissue in children of puberty age. *Modern problems of science and education*. 2017;(5):1–8. (In Russ).]
14. Балль А.А. Миопия и синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. — 2018. — Т. 2. — № 3. — С. 11–14. [Ball AA. Myopia and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of the council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2018;2(3):11–14. (In Russ).]
15. Bullimore MA, Brennan NA. Myopia Control: Why Each Diopter Matters. *Optom Vis Sci*. 2019;96(6):463–465. doi: <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001367>
16. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036–1042. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
17. Logan NS, Bullimore MA. Optical interventions for myopia control. *Eye (Lond)*. 2024;38(3):455–463. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02723-5>
18. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD004916. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004916>
19. Li X, Huang Y, Yin Z, et al. Myopia Control Efficacy of Spectacle Lenses with Aspherical Lenslets: Results of a 3-Year Follow-Up Study. *Am J Ophthalmol*. 2023;253:160–168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.03.030>
20. Guo H, Li X, Zhang X, et al. Comparing the effects of highly aspherical lenslets versus defocus incorporated multiple segment spectacle lenses on myopia control. *Sci Rep*. 2023;13(1):3048. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30157>
21. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Маркосян Г.А. и др. Стратегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии // *Российский офтальмологический журнал*. — 2020. — Т. 13. — № 4. — С. 7–16. — <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16> [Tarutta EP, Proskurina OV, Markosyan GA, et al. Strategically Oriented Concept of Optical Prevention of Myopia Occurrence and Progression. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(4):7–16. doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16> (In Russ).]
22. Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. и др. Годовые результаты применения очковых линз с встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellect™ для контроля миопии у детей // *Российская педиатрическая офтальмология*. — 2023. — Т. 18. — № 4. — С. 191–203. — doi: <https://doi.org/10.17816/rpoj567973> [Proskurina OV, Tarutta EP, Tarasova NA, et al. Annual results of the use of spectacle lenses with built-in rings of high-aspheric Stellect™ microlenses for myopia control in children. *Russian ophthalmological journal*. 2023;18(4):191–203. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/rpoj567973>]
23. Huang Y, Li X, Wu J, et al. Effect of spectacle lenses with aspherical lenslets on choroidal thickness in myopic children: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(12):1806–1811. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-321815>
24. Yu Q, Zhou JB. Scleral remodeling in myopia development. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(3):510–514. doi: <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.03.21>
25. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Жабина О.А. и др. Анализ изменений центральной зоны глазного дна при миопии по данным флуоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии // *Вестник офтальмологии*. — 2015. — Т. 131. — № 4. — С. 38–48. — doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131438-48> [Avetisov SE, Budzinskaya MV, Zhabina OA, et al. Fluorescein angiography and optical coherence tomography findings in central fundus of myopic patients. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2015;131(4):38–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131438-48>]
26. Zeppieri M, Marsili S, Enaholo ES, et al. Optical Coherence Tomography (OCT): A Brief Look at the Uses and Technological Evolution of Ophthalmology. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2114. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59122114>
27. Bullimore MA, Lee SS, Schmid KL, et al. IMI-Onset and Progression of Myopia in Young Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(6):2. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1167/iov.64.6.2>
28. Fang Y, Du R, Nagaoka N, et al. OCT-Based Diagnostic Criteria for Different Stages of Myopic Maculopathy. *Ophthalmology*. 2019;126(7):1018–1032. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.01.012>
29. Страхов В.В., Махова М.В., Климова О.Н. Новые возможности мониторинга пациентов с миопией // *Российский офтальмологический журнал*. — 2018. — Т. 11. — № 2. — С. 30–35. — doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-30-35> [Strakhov VV, Makhova MV, Klimova ON. New possibilities for monitoring patients with myopia. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(2):30–35. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-30-35>]
30. Chiang ST, Chen TL, Phillips JR. Effect of Optical Defocus on Choroidal Thickness in Healthy Adults with Presbyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(12):5188–5193. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.18-24815>
31. Baksh J, Lee D, Mori K, et al. Myopia Is an Ischemic Eye Condition: A Review from the Perspective of Choroidal Blood Flow. *J Clin Med*. 2024;13(10):2777. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13102777>
32. Muhiddin HS, Mayasari AR, Umar BT, et al. Choroidal Thickness in Correlation with Axial Length and Myopia Degree. *Vision*. 2022;6(1):16. doi: <https://doi.org/10.3390/vision6010016>
33. Summers JA, Cano EM, Kaser-Eichberger A, Schroedl F. Retinoic acid synthesis by a population of choroidal stromal cells. *Exp Eye Res*. 2020;201:108252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108252>
34. Тарутта Е.П., Милаш С.В., Маркосян Г.А., Тарасова Н.А. Хориоидея и оптический дефокус // *Вестник офтальмологии*. — 2020. — Т. 136. — № 4. — С. 124–129. — doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041124> [Tarutta EP, Milash SV, Markosyan GA, Tarasova NA. Choroid and optical defocus. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):124–129. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041124>]
35. Liu Y, Wang L, Xu Y, et al. The influence of the choroid on the onset and development of myopia: from perspectives of choroidal thickness and blood flow. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(7):730–738. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.14773>

Э.Т. Амбарчян¹, В.В. Иванчиков¹, А.Д. Кузьминова¹, П.А. Пыжьянова², Л.Р. Аглиуллова²

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Успешное применение дупилумаба у подростка с гнездной алопецией и атопическим дерматитом: клинический случай

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, e-mail: edo_amb@mail.ru

Статья поступила: 27.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

Обоснование. Гнездная алопеция — аутоиммунное заболевание, характеризующееся выпадением волос, развивается при участии CD8⁺ Т-клеток иммунной системы и цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2-го типа (Th2). Лечение гнездной алопеции ограничено эффективно. Потенциально эффективным методом терапии тяжелых форм гнездной алопеции при наличии атопического дерматита (АтД) является генно-инженерный биологический препарат дупилумаб — антагонист рецепторов интерлейкина 4, подавляющий Th2-ответ. **Описание клинического случая.** В отделение дерматологии поступил мальчик, возраст 11 лет, с жалобами на обострение АтД и многочисленные очаги выпадения волос. Назначен дупилумаб по 300 мг однократно каждые 4 нед. В течение 9 мес значительно уменьшилась выраженность эритематозно-папулезных высыпаний, уменьшилась интенсивность зуда. На местах прежних очагов гнездной алопеции отмечено полное восстановление роста волос. **Заключение.** Дупилумаб может быть эффективен в лечении тяжелых форм гнездной алопеции у детей с сопутствующим АтД. Для подтверждения этой гипотезы необходимы клинические исследования эффективности и безопасности такой терапии.

Ключевые слова: гнездная алопеция, дупилумаб, атопический дерматит, клинический случай, дети

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Кузьминова А.Д., Пыжьянова П.А., Аглиуллова Л.Р. Успешное применение дупилумаба у подростка с гнездной алопецией и атопическим дерматитом: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):258–265. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2784>

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — одно из наиболее распространенных дерматологических заболеваний, диагностируемое у каждого пятого ребенка в раз-

витых странах [1]. АтД характеризуется сильным зудом, упорным рецидивирующим течением и возрастными особенностями морфологии и локализации высыпаний [2]. В патогенезе ключевую роль играют Т-хелперы 2-го типа

Eduard T. Ambarchyan¹, Vladislav V. Ivanchikov¹, Anastasiya D. Kuzminova¹, Polina A. Pyzhyanova², Liana R. Agliullova²

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Successful Dupilumab Administration in Adolescent with Alopecia Areata and Atopic Dermatitis: Clinical Case

Background. Alopecia areata is an autoimmune disease characterized by hair loss that develops with the involvement of CD8⁺ T-cells of the immune system and cytokines produced by T-helper 2 cells (Th2). Efficacy of alopecia areata management is limited. The one potentially effective variant for treatment of severe forms of alopecia areata complicated with atopic dermatitis (AD) is genetically engineered biologic drug dupilumab (interleukin 4 receptor antagonist that suppresses Th2 response). **Clinical case description.** 11 years old boy was admitted to the dermatology department with complaints on aggravation of AD and numerous hair loss foci. Dupilumab, 300 mg, was prescribed once every 4 weeks. Severity of erythematous papular rashes significantly decreased within 9 months, as well as irritation intensity. Complete restoration of hair growth was noted in areas of former alopecia areata foci. **Conclusion.** Dupilumab can be effective in the management of severe forms of alopecia areata in children with comorbid AD. Clinical studies on the efficacy and safety of such therapy are needed to confirm this hypothesis.

Keywords: alopecia areata, dupilumab, atopic dermatitis, clinical case, children

For citation: Ambarchyan Eduard T., Ivanchikov Vladislav V., Kuzminova Anastasiya D., Pyzhyanova Polina A., Agliullova Liana R. Successful Dupilumab Administration in Adolescent with Alopecia Areata and Atopic Dermatitis: Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(4):258–265. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2784>

(Th2) и продуцируемые ими интерлейкины (IL) -4, -5, -13 и -31 [3]. Известно, что АтД ассоциирован с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний, и в частности целиакии, болезни Крона, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, язвенного колита, витилиго и гнездной алопеции [4–6]. Кроме того, в систематическом обзоре и метаанализе Z. Lu и соавт. показали, что АтД ассоциирован с высоким риском развития гнездной алопеции [7]. При этом связь между тотальной и универсальной алопецией и АтД сильнее, чем при более легком течении гнездной алопеции [8]. Гнездная алопеция — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким или временным нерубцовым выпадением волос, которое развивается при участии CD8⁺ Т-лимфоцитов и Т-хелперов 1-го типа (Th1), которые модулируют активность воспалительного процесса в целом [9], а также продукцию цитокинов Th2 в частности [10]. В связи с этим потенциально эффективным в терапии тяжелых форм гнездной алопеции представляется генно-инженерный иммунобиологический препарат дупилумаб, способный подавлять Th2-ответ через ингибирование сигналов IL-4 и IL-13. Необходимость такой терапии продиктована низкой эффективностью топических и инъекционных глюкокортикостероидов, а также фототерапии у пациентов с тяжелыми и распространенными формами заболевания. Положительные результаты применения дупилумаба при гнездной алопеции у детей продемонстрированы в ряде клинических случаев [11–13], в том числе при первичной неэффективности терапии барицитинибом [14].

Ниже представлено первое в русскоязычной научной литературе описание клинического случая успешного лечения пациента с тяжелым АтД и гнездной алопецией с использованием дупилумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В отделение дерматологии поступил мальчик, возраст 11 лет, с жалобами на распространенные высыпания на лице, шее, конечностях, выраженный кожный зуд, сухость кожных покровов.

Анамнез заболевания

Из анамнеза известно, что впервые высыпания появились у ребенка в возрасте 3 мес, при консультации дерматолога был установлен диагноз АтД. Заболевание носило рецидивирующий характер, при обострении АтД пациент получал курсы наружной терапии топическими кортикостероидами, ингибиторами кальциневрина, эмо-лентами и системными антигистаминными препаратами с временным положительным эффектом. В возрасте 4 лет после обращения к дерматологу с жалобами на выпадение волос на волосистой части головы установлен диагноз гнездной алопеции. Рост волос в очагах самостоятельно возобновился спустя 2 мес. Второй эпизод выпадения волос (несколько очагов округлой формы) отмечен в возрасте 6 лет после перенесенной вирусной инфекции. Обострение также купировалось самостоятельно в течение нескольких месяцев. Последний рецидив заболевания случился в 10-летнем возрасте — с развитием нескольких сливающихся очагов алопеции в теменной области на фоне обострения АтД.

Учитывая распространенность кожного процесса, отсутствие эффективности от предшествующей терапии, пациенту по месту жительства был назначен циклоспорин, который отменили через 3 мес терапии из-за плохой переносимости. В этой связи, а также по

причине непрерывно-рецидивирующего течения АтД после отмены циклоспорина была начата терапия генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед. На фоне терапии отмечена положительная динамика кожного процесса — высыпания на коже частично регрессировали, выпадение волос прекратилось, новые очаги выпадения волос не появлялись. Однако через 9 мес лечения развилось обострение АтД, в связи с чем пациент был госпитализирован в отделение дерматологии для коррекции терапии.

Анамнез жизни

Ребенок от второй беременности, первых срочных родов, течение беременности без особенностей. Раннее развитие без особенностей, согласно возрасту. Вакцинация проводилась в соответствии с графиком национального календаря профилактических прививок.

Наследственный анамнез

У отца ребенка — витилиго.

Физикальная диагностика

При поступлении в отделение дерматологии общее состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, активность не нарушена, при исследовании систем органов патологических изменений не выявлено. *Status localis*: на коже задней и боковой поверхностей шеи, сгибательной поверхности локтевых суставов, тыльной поверхности кистей, задней поверхности голей и бедер визуализируются многочисленные эритематозно-сквамозные высыпания на фоне умеренной лихенификации и типичные складки Денни–Моргана на коже лица (рис. 1). На коже волосистой части головы — многочисленные сливающиеся очаги алопеции, отмечается поредение латерального края бровей, изменений кожи в области очагов нет (рис. 2). Тракционная проба — отрицательная. Также наблюдалось отсутствие волосяного покрова на коже туловища и конечностей. Оценка по шкале SALT (Severity of Alopecia Tool Score, инструмент оценки тяжести гнездной алопеции) — 54%, ELA (Eyelash Assessment, инструмент оценки тяжести поражения ресниц при гнездной алопеции) — 3, EBA (Eyebrow Assessment, инструмент оценки тяжести поражения бровей при гнездной алопеции) — 0.

Предварительный диагноз

Атопический дерматит, подростковая форма, распространенный, среднетяжелое течение. Гнездная алопеция, универсальная форма.

Динамика и исходы

В связи с сохраняющимися высыпаниями и положительной динамикой кожного процесса было принято решение о продолжении терапии дупилумабом в прежней дозировке и кратности применения. После завершения терапии пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, на фоне проведенного лечения наблюдался регресс большей части высыпаний. Очередная госпитализация для продолжения циклической терапии дупилумабом была через 5 мес — на фоне проводимого лечения наблюдалась умеренная положительная динамика кожного процесса в виде медленного регресса папулезных и эритематозных высыпаний (рис. 3), на коже волосистой части головы — постепенное отрастание vellus-волос (рис. 4). Терапия дупилумабом была продолжена в прежнем режиме.

Рис. 1. Проявления атопического дерматита у мальчика с гнездовой алопецией, возраст 11 лет

Fig. 1. Manifestations of atopic dermatitis in 11 years old boy with alopecia areata



Примечание. На коже сгибательных поверхностей конечностей визуализируются плоские папулы на фоне яркой эритемы и умеренной лихенификации, часть высыпаний эксориированы и покрыты геморрагическими корочками. В периорбитальной области визуализируются яркая эритема, а также складки Денни–Моргана.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2021.

Note. There are flat papules surrounded with bright erythema and moderate lichenization on the skin of limbs' flexor surfaces. Some rashes are excoriated and covered with hemorrhagic crusts. Bright erythema is visualized in the periorbital area, as well as Dennie–Morgan folds.

Source: Ambarchyan E.T., 2021.

Через 4 мес пациент повторно госпитализирован в отделение детской дерматологии для очередного введения дупилумаба. На местах прежних очагов алопеции было отмечено полное восстановление роста волос (рис. 5). Наблюдалась значительная положительная дина-

мика кожного процесса: уменьшились выраженность клинических проявлений АТД — оставались очаги шелушения на лице (рис. 6), очаги лихенификации в области локтевых и коленных сгибов (рис. 7), значительно снизилась интенсивность зуда.

Рис. 2. Клинические проявления гнездовой алопеции у мальчика, возраст 11 лет

Fig. 2. Clinical manifestations of alopecia areata in 11 years old boy



Примечание. Визуализируются сливающиеся очаги алопеции в теменной, затылочной и височных областях.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2021.

Note. Fusion foci of alopecia in the parietal, occipital, and temporal regions can be visualized.

Source: Ambarchyan E.T., 2021.

Рис. 3. Регрессирующие проявления atopического дерматита у мальчика с гнездовой алопецией, возраст 11 лет, через 5 мес после начала терапии дупилумабом

Fig. 3. Recovering manifestations of atopic dermatitis in 11 years old boy with alopecia areata, 5 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Отмечаются плоские папулы в области локтевых сгибов, расположенные на фоне лихенификации.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2021.

Note. There are flat papules on elbow bends, alongside with lichenization.

Source: Ambarchyan E.T., 2021.

261

Прогноз

Учитывая быстрый и достаточный ответ на проводимую терапию препаратом дупилумаб, а также в связи с отсутствием рецидивов на фоне лечения можно сделать вывод об эффективности проводимого лечения, что подкрепляется нашими знаниями об общих воспалительных механизмах, которые лежат в основе АД и гнездовой

алопеции. Однако хронический характер заболеваний указывает на высокий риск развития рецидива после завершения терапии. Такое течение заболевания требует возобновления терапии дупилумабом или его замены на другой системный иммуносупрессивный препарат. В совокупности на основании данных об эффективности и безопасности терапии дупилумабом, а также о течении

Рис. 4. Восстановление волосяного покрова, бровей и ресниц у мальчика с atopическим дерматитом и гнездовой алопецией, возраст 11 лет, через 5 мес после начала терапии дупилумабом

Fig. 4. Restoration of hair, eyebrows, and eyelashes in 11 years old boy with atopic dermatitis and alopecia areata, 5 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Отмечается активный рост волос на коже волосистой части головы, а также восстановление роста бровей и ресниц. В области правого надплечья — гипопигментированный очаг округлой формы на месте прежних высыпаний.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2021.

Note. There is active hair growth on the scalp, as well as restoration of eyebrows and eyelashes. There is round-shaped hypopigmented focus at the site of previous rash on the right upper arm.

Source: Ambarchyan E.T., 2021.

Рис. 5. Полный регресс клинических проявлений гнездной алопеции у пациента, возраст 11 лет, через 9 мес после начала терапии дупилумабом

Fig. 5. Complete regression of clinical manifestations of alopecia areata in 11 years old patient, 9 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Отмечается полное восстановление роста терминальных волос на коже волосистой части головы, бровей и ресниц.

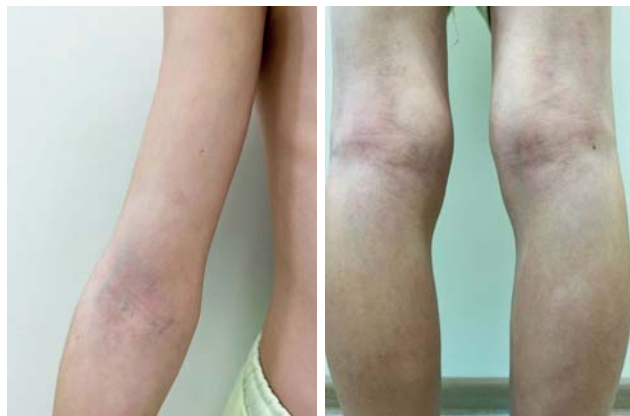
Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.

Note. Complete recovery of scalp terminal hair, eyebrows, and eyelashes growth.

Source: Ambarchyan E.T., 2022.

Рис. 7. Стойкие проявления хронического воспаления у мальчика, возраст 11 лет, сохраняющиеся после 9 мес терапии дупилумабом

Fig. 7. Persistent signs of chronic inflammation in 11 years old boy, 9 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Сохраняется слабовыраженная лихенификация на сгибательных поверхностях коленных и локтевых суставов.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.

Note. Mild lichenization persists on the flexor surfaces of the knee and elbow joints.

Source: Ambarchyan E.T., 2022.

АтД и гнездной алопеции у пациентов детского возраста можно осторожно предположить благоприятный прогноз течения болезни у пациента.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз для пациента представлены на рис. 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гнездная алопеция — хроническое органоспецифическое аутоиммунное заболевание с генетической предрасположенностью. Гнездная алопеция характеризуется

Рис. 6. Регресс клинических проявлений атопического дерматита у пациента, возраст 11 лет, через 9 мес после начала терапии дупилумабом

Fig. 6. Regression of clinical manifestations of atopic dermatitis in 11 years old patient, 9 months after the dupilumab therapy initiation



Примечание. Визуализируется восстановление терминальных волос в теменной и височных областях на коже волосистой части головы.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.

Note. Recovery of scalp terminal hair in parietal and temporal areas.

Source: Ambarchyan E.T., 2022.

поражением волосяных фолликулов, ногтевых пластин (у 7–66% больных), стойким или временным нерубцовым выпадением волос. Триггерные факторы вызывают преимущественно аутоиммунную реакцию с участием CD8⁺ Т-лимфоцитов и регулирующим влиянием Th1 против клеток волосяных фолликулов [15]. Вместе с тем, в последнее время развитие гнездной алопеции связывают с вовлечением Th2-типа иммунного ответа [16]. Именно активное участие Th2-хелперов в процессе воспаления может связывать гнездную алопецию и АтД, который является классическим Т2-опосредованным заболеванием. Эту гипотезу подкрепляют результаты систематического обзора и метаанализа Z. Lu и соавт., согласно которым у пациентов с АтД риск развития гнездной алопеции значимо выше, чем в контрольной группе не страдающих АтД лиц (отношение шансов — 2,28, 95% доверительный интервал — 1,36–6,53) [9]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях [6, 8].

Иммунологические аспекты гнездной алопеции, ассоциированной с АтД, были изучены в исследовании R. Kageyama и соавт. Было показано, что иммунологическое состояние пациентов с гнездной алопецией может отличаться в зависимости от наличия или отсутствия у них АтД, а также от его подтипа. Так, в зависимости от механизмов развития заболевания выделяют IgE-опосредованный «внешний» подтип АтД (80%) и не-IgE-опосредованный «внутренний» подтип (20%) [17]. При «внешнем» подтипе АтД Т-клетки памяти продуцируют большое количество цитокинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13), а также стимулируют увеличение количества эозинофилов. При «внутреннем» подтипе продукция указанных цитокинов остается на низком уровне, однако синтезируется большое количество цитокинов Th1 (интерферон гамма, хемокины CXCL9, CXCL10) и Th17/Th22 (IL-17A, IL-22, элафин и хемокин CCL20) [18]. При этом не вызывает сомнений «перекося» в сторону Th2-иммунного ответа при «внешнем» подтипе АтД в сочетании с гнездной алопецией: в таких случаях по данным гистологических исследований вокруг волосяных

Рис. 8. Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз**Fig. 8.** Disease chronology, key events, and prognosis

Примечание. АтД — атопический дерматит, ГА — гнездная алопеция.

Note. AD (АтД) — atopic dermatitis, AA (ГА) — alopecia areata.

луковиц обнаружено скопление не только CXCR3⁺-клеток Th1-лимфоциты, Т-цитотоксические лимфоциты 1-го типа), но и клеток, экспрессирующих CCR4-рецепторы (Th2-лимфоциты, Т-цитотоксические лимфоциты 2-го типа). На основании этих данных была выдвинута гипотеза о роли активации механизмов Th2-пути в развитии гнездной алопеции у пациентов с «внешним» подтипом АтД [19].

Варианты лечения гнездной алопеции по-прежнему ограничены. Ведущую роль в наружной терапии ограниченных поражений играют топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина; для стимуляции роста волос в торпидных случаях применяется миноксидил [1]. Из физиотерапевтических методов широко используется локальная узкополосная фототерапия [1]. В ряде работ продемонстрирована эффективность ингибиторов янускина в терапии тяжелых и торпидных форм гнездной алопеции, в связи с чем в июне 2022 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) одобрило JAK1/2-ингибитор барицитиниб для лечения гнездной алопеции у взрослых пациентов [20]. Кроме того, недавно были опубликованы результаты IIb-III фазы клинических исследований ингибитора JAK2/TEC ритлецитиниба у пациентов старше 12 лет с гнездной алопецией, которые продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность [21].

Дупилумаб является одним из основных генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с тяжелым АтД. Дупилумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело против IL-4Rα, которое ингибирует цитокины воспаления 2-го типа — IL-4 и IL-13 [22]. С 2023 г. препарат разрешен к использованию у пациентов с тяжелым течением АтД в возрасте ≥ 6 мес в Российской Федерации. За последние годы было опубликовано несколько систематических обзоров, где обсуждалась эффективность дупилумаба при гнездной алопеции, ассоциированной с АтД [23–25]. Так, Н. Olbrich и соавт. провели анализ результатов 28 исследований, в которых клиническая эффективность дупилумаба была отмечена у 51 из 66 пациентов с гнездной алопецией (13 из которых — дети), включая пациентов с тотальной и универсальной алопецией [25]. Примечательно, что у большинства из них был диагностирован АтД, что подчеркивает роль Th2-пути в патогенезе гнездной алопеции [25]. В одной из работ было отмечено, что регресс очагов гнездной алопеции наблюдался у пациентов именно с «внешним» АтД ($n = 6$), в то время как у пациентов с «внутренним» АтД ($n = 6$) заметного клинического эффекта не

проявления гнездной алопеции не отмечено [19]. Вместе с тем, зафиксировано 14 случаев впервые возникшей гнездной алопеции после начала терапии АтД препаратом дупилумаб [26]. Все пациенты были молодыми мужчинами без сопутствующих заболеваний. Для сравнения: большинство пациентов, у которых зарегистрировали восстановление роста волос при применении дупилумаба, имели в анамнезе тяжелый АтД в дополнение к другим сопутствующим атопическим заболеваниям, таким как бронхиальная астма и пищевая аллергия [27]. Интересно, что при гистологическом исследовании кожи волосистой части головы, выполненном у четырех пациентов, помимо характерных для гнездной алопеции признаков, были обнаружены и атипичные гистологические признаки: эпидермальная гиперплазия с паракератозом и спонгиозом, атрофия сальных желез и инфильтрация плазматическими клетками [28]. При трихоскопическом исследовании, проведенном у одного пациента, были обнаружены перифолликулярные чешуйки [28]. Указанные изменения схожи с признаками псориазической алопеции, вызванной ингибиторами фактора некроза опухоли альфа [29]. Основываясь на этих ограниченных сведениях, можно заключить, что дупилумаб, по-видимому, обладает амбивалентным эффектом — как способствует регрессу воспалительного процесса при гнездной алопеции, так и индуцирует его у некоторых пациентов. При этом механизм развития и купирования алопеции на фоне лечения дупилумабом до сих пор неизвестен. Предполагается, что у пациентов с «внешним» подтипом АтД (с началом в детском возрасте, тяжелым течением и другими сопутствующими атопическими заболеваниями) наблюдается более выраженный иммунологический «перекос» в сторону Th2-пути. Имеются косвенные данные о восстановлении функции и количества регуляторных Т-клеток (Treg) на фоне лечения дупилумабом: на мышиной модели АтД избыточная передача сигналов Th2 приводила к снижению количества Treg [30]. Вместе с тем, у пациентов, не страдающих сопутствующими атопическими заболеваниями, менее выражено патогенетическое влияние Th2-иммунного ответа — без его значимого эффекта на количество Treg и их функцию. У этой группы пациентов ингибирование T2-цитокинов на фоне терапии дупилумабом может привести к резкому смещению в сторону Th1-пути, способствуя развитию парадоксальной реакции, подобной гнездной алопеции. Поскольку указанный феномен зарегистрирован только у мужчин, предполагается наличие особенностей связи гнездной алопеции с активностью и распределением CD4⁺ Т-клеток у представителей разного пола [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание клинического случая универсальной гнездной алопеции у пациента с тяжелым АтД с полным восстановлением роста волос на фоне длительной терапии дупилумабом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дупилумаб может быть эффективен в лечении тяжелых форм гнездной алопеции у детей с АтД. Однако сообщения о впервые возникшей гнездной алопеции на фоне терапии дупилумабом свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований и дальнейшей стратификации пациентов для выбора кандидатов, у которых подобная терапия может дать эффективный клинический результат и не вызвать парадоксальных реакций.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования, лечения и фотографий, в том числе изображений лица, в научном журнале.

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, photographs of the child (with face) in scientific journal.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. — 2021. — 81 с. [Atopicheskii dermatit: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia. 2021. 81 p. (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265?ysclid=izbcnv5e9o902251649>. Ссылка активна на 06.08.2024.
2. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
3. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
4. Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1900476. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00476-2019>
5. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Т. Амбарчян — участие в написании и редактировании рукописи, утверждении окончательного варианта для публикации.

В.В. Иванчиков — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

А.Д. Кузьмина — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации.

П.А. Пыжьянова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

Л.Р. Аглиуллова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Eduard T. Ambarchyan — manuscript writing and editing, approval of the manuscript final version.

Vladislav V. Ivanchikov — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Anastasiya D. Kuzminova — manuscript editing, approval of the manuscript final version.

Polina A. Pyzhyanova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data processing, manuscript writing.

Liana R. Agliullova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic.

ORCID

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

А.Д. Кузьмина

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

П.А. Пыжьянова

<https://orcid.org/0000-0003-1649-5493>

Л.Р. Аглиуллова

<https://orcid.org/0009-0001-8607-5120>

2018;19(6):821–838. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0383-4>

6. Ivert LU, Wahlgren CF, Lindelöf B, et al. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):335–342. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19624>

7. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00597-4>

8. Mohan GC, Silverberg JL. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):522–528. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3324>

9. Ito T, Kageyama R, Nakazawa S, Honda T. Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):726–732. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14129>

10. Song T, Pavel AB, Wen HC, et al. An integrated model of alopecia areata biomarkers highlights both TH1 and TH2 upregulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1631–1634.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.029>

11. Gruenstein D, Malik K, Levitt J. Full scalp hair regrowth in a 4-year-old girl with alopecia areata and atopic dermatitis treated with dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2020;6(12):1286–1287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.10.010>
12. Cho SK, Craiglow BG. Dupilumab for the treatment of alopecia areata in children with atopic dermatitis. *JAAD Case Rep.* 2021;16:82–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.07.015>
13. Yan X, Tayier M, Cheang ST, et al. Hair repigmentation and regrowth in a dupilumab-treated paediatric patient with alopecia areata and atopic dermatitis: a case report. *Ther Adv Chronic Dis.* 2023;14:20406223231191049. doi: <https://doi.org/10.1177/20406223231191049>
14. Cai L, Wei Y, Zhao M, et al. Case report: Dupilumab therapy for alopecia areata in a 4-year-old patient resistant to baricitinib. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1253795. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1253795>
15. Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014;20(9):1043–1049. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3645>
16. Fukuyama M, Ito T, Ohya M. Alopecia areata: Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines. *J Dermatol.* 2022;49(1):19–36. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16207>
17. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022;71(1):14–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003>
18. Fania L, Moretta G, Antonelli F, et al. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2684. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052684>
19. Kageyama R, Ito T, Hanai S, et al. Immunological Properties of Atopic Dermatitis-Associated Alopecia Areata. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2618. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052618>
20. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):215–230. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00673-w>
21. King B, Zhang X, Harcha WG, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet.* 2023;401(10387):1518–1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00222-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00222-2)
22. Plachouri KM, Georgiou S. Dupilumab in pediatric dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):682–684. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1789049>
23. Hendricks AJ, Yosipovitch G, Shi VY. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis — a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(1):19–28. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1689227>
24. Pham C, Sung C, Juhasz M, et al. The Role of Antihistamines and Dupilumab in the Management of Alopecia Areata: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(10):1070–1083. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.6553>
25. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, et al. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023;13(4):634. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13040634>
26. Sachdeva M, Witol A, Mufti A, et al. Alopecia Areata Related Paradoxical Reactions in Patients on Dupilumab Therapy: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(4):451–452. doi: <https://doi.org/10.1177/1203475421995186>
27. Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(3):651–653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.010>
28. Yamane S, Nakagawa Y, Inui S, Fujimoto M. Development of alopecia areata-like reactions in a patient treated with dupilumab. *Allergol Int.* 2022;71(3):420–422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.02.006>
29. Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Аракелян А.Л., и др. Клинический случай анти-TNF-α индуцированного псориаза и псориатической алопеции у подростка с язвенным колитом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 470–476. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635> [Ambarchyan ET, Ivanchikov VV, Arakelyan AL, et al. TNF-Inhibitor-Induced Psoriasis and Psoriatic Alopecia in Adolescent with Ulcerative Colitis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):470–476. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635>]
30. Moosbrugger-Martinz V, Tripp CH, Clausen BE, et al. Atopic dermatitis induces the expansion of thymus-derived regulatory T cells exhibiting a Th2-like phenotype in mice. *J Cell Mol Med.* 2016;20(5):930–938. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12806>

Н.В. Журкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Г.А. Каркашадзе¹, Е.В. Кайтукова^{1, 2}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Интрацеребровентрикулярная ферментозаместительная терапия у пациентов с нейропатической формой мукополисахаридоза, тип II: в помощь практическому врачу

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, врач-генетик, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **e-mail:** n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 01.06.2024, **принята к печати:** 16.08.2024

266

Мукополисахаридоз, тип II (синдром Хантера, МПС II) — редкое наследственное заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ. Различают нейропатическую и ненейропатическую формы заболевания. Нейропатическая форма встречается наиболее часто и приводит к тяжелым когнитивным нарушениям и прогрессирующему поражению центральной нервной системы. В настоящее время актуальной проблемой современной педиатрической науки является раннее выявление и своевременное назначение патогенетической терапии пациентам с орфанными болезнями. Для пациентов с нейропатической формой МПС II одним из перспективных методов лечения является интрацеребровентрикулярное введение препарата идурсульфаза бета, которое позволяет предотвратить у них развитие тяжелых осложнений. Врачам педиатрических специальностей изучение новых методов патогенетической терапии редких наследственных заболеваний поможет своевременно правильно маршрутизировать пациента для получения им необходимого лечения.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип II, синдром Хантера, нейропатическая форма МПС II, интрацеребровентрикулярная ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Каркашадзе Г.А., Кайтукова Е.В. Интрацеребровентрикулярная ферментозаместительная терапия у пациентов с нейропатической формой мукополисахаридоза, тип II: в помощь практическому врачу. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):266–270. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2785>

Nataliya V. Zhurkova¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Georgiy A. Karkashadze¹, Elena V. Kaytukova^{1, 2}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Intracerebroventricular Enzyme Replacement Therapy in Patients with Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: to Help Practicing Physician

Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome, MPS II) is a rare hereditary disease from the group of hereditary metabolic diseases. There are neuropathic and non-neuropathic forms of this disease. The neuropathic form is most common and leads to severe cognitive impairment and progressive damage of central nervous system. Nowadays, early diagnosis and timely initiation of pathogenetic therapy in patients with orphan diseases is the crucial problem of modern pediatrics. Intracerebroventricular administration of idursulfase beta is one of the promising treatment options in patients with neuropathic form of MPS II as it prevents severe complications development. The study of new pathogenetic therapy methods for rare hereditary diseases will help doctors of pediatric specialties to route patient correctly in timely manner to receive all the necessary treatment.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, Hunter syndrome, neuropathic form of MPS II, intracerebroventricular enzyme replacement therapy

For citation: Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato D., Karkashadze Georgiy A., Kaytukova Elena V. Intracerebroventricular Enzyme Replacement Therapy in Patients with Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: to Help Practicing Physician. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(4):266–270. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2785>

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП II

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II, синдром Хантера) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное патогенными заменами и структурными перестройками гена *IDS*, приводящее к недостаточности идуронат-2-сульфатазы и накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) гепарансульфата и дерматансульфата в органах и тканях [1, 2]. На сегодняшний день описано более 658 вариантов в гене *IDS*, приводящих к развитию МПС II [3]. Тип наследования заболевания — X-сцепленный рецессивный [4, 5].

Распространенность МПС II варьирует в зависимости от региона от 1 на 100 тыс. до 1 на 170 тыс. живых новорожденных мужского пола [1]. Наиболее часто данное заболевание встречается в странах Восточной Азии: Японии, Тайване, Южной Корее [1, 6].

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ ФОРМА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА, ТИП II

В настоящее время различают нейропатическую и ненейропатическую формы заболевания. Нейропатическая форма встречается у 75% пациентов с синдромом Хантера [1]. Она характеризуется постепенно развивающимися когнитивными и поведенческими нарушениями, прогрессирующей неврологической симптоматикой, регрессом ранее приобретенных интеллектуальных, речевых навыков. В среднем задержка интеллектуального развития у пациентов манифестирует в возрасте от 1,5 до 4 лет [1, 7]. Замедление темпов набора когнитивных навыков у ребенка может быть первым признаком развития заболевания [1]. Для оценки психического развития детей используются валидированные в нашей стране шкалы для различных возрастных групп, например, в возрасте до 3 лет можно применять шкалу развития Мерилл-Палмер, (Merrill-Palmer-Revised Scale; MPR) [1]. Для пациентов в возрасте старше 3 лет может быть использована международная шкала продуктивности Leiter-3 [1].

Практически у половины детей с нейропатической формой МПС II развиваются неконтролируемые жевательные движения, у них могут выявляться макроглоссия, гипертрофия десен, полуоткрытый рот, затруднения глотания [1, 6, 7].

Другими клиническими признаками прогрессирующего поражения центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с нейропатической формой заболевания являются судорожный синдром, развитие эпилепсии, появление миоклоний, двигательных нарушений, регресс ранее приобретенных навыков. Более чем у половины детей с МПС II наблюдаются инверсия сна, затруднения засыпания, укорочение продолжительности парадоксальной фазы сна, синдром обструктивного апноэ сна [6, 7].

Заподозрить развитие нейропатической формы МПС II у ребенка можно на основании данных семейного анамнеза — если в семье уже имеются пациенты с этой формой заболевания. Другим прогностически значимым фактором является наличие у ребенка с МПС II задержки темпов психомоторного и/или речевого развития, выраженных нарушений поведения, гиперактивности, нарушения формирования навыков опрятности в раннем детском и дошкольном возрасте.

В настоящее время в различных странах проводятся клинические исследования, в которых изучаются естественное течение нейропатической формы синдрома Хантера, а также факторы, которые могут являться предикторами развития данной формы заболевания. По результатам исследования, проведенного в Японии, включавшего 13 пациентов с нейропатической формой МПС II, было сделано предположение, что нонсенс-варианты,

делеции, структурные перестройки гена *IDS* приводят к развитию более тяжелого течения МПС II по сравнению с миссенс-вариантами [2]. В 2017 г. в Нидерландах проведено исследование, в результате которого было показано, что патогенные варианты *c.257C>T (p.Pro86Leu)*, *c.349_351del (p.Ser117del)* и *c.998C>T (p.Ser333Leu)* в гене *IDS* описаны у пациентов с тяжелой нейропатической формой МПС II [7]. В результате российского исследования, которое включало в себя 37 пациентов с МПС II, было выявлено, что у 91,2% пациентов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностируются расширения периваскулярных пространств (91,2%) в сочетании с очаговыми нарушениями (86%), причем указанные изменения были более выраженными, чем при других типах МПС [8]. Расширение зон поражения белого вещества за пределы перивентрикулярной области, атрофии больших полушарий, вентрикуломегалии, атрофии гиппокампа свидетельствуют о прогрессировании нейродегенеративных процессов у пациентов с различными типами МПС и являются важными прогностическими факторами развития тяжелого нейропатического фенотипа заболевания [8]. Полученные данные требуют дальнейшего изучения, поскольку такие изменения могут являться наиболее ранними маркерами тяжелого поражения ЦНС по данным МРТ головного мозга [8].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МПС II

На сегодняшний день единственным эффективным методом патогенетической терапии МПС II является ферментозаместительная терапия (ФЗТ). В настоящее время проводятся несколько исследований по применению генотерапии для лечения данного заболевания, однако все они находятся в стадии клинической разработки. Неоднократно предпринимались попытки проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с МПС II, но эффективность этого метода остается спорной [3, 4].

ТГСК для терапии МПС II впервые проведена в 1986 г. у пациента 7 лет, имевшего интеллектуальные нарушения. К сожалению, ребенок погиб через 3,5 года после трансплантации из-за сердечно-сосудистых осложнений [3]. F. Kubaski и соавт. проанализировали данные 146 пациентов после проведения ТГСК (27 случаев — наблюдения авторов и 119 — ранее опубликованные данные) по сравнению с 51 пациентом, получавшим ФЗТ. Возраст проведения ТГСК — от 10 мес до 19,8 года и от 2 лет до 21,4 года [9]. У большинства пациентов после ТГСК выявлено улучшение соматического состояния, подвижности суставов по сравнению с пациентами, получавшими ФЗТ [9]. Уровень гепарансульфата, дерматансульфата снижался у детей как после проведения ТГСК, так и при ФЗТ [9]. У пациентов после ТГСК не выявлялось ухудшения структурных изменений по данным МРТ головного мозга — по сравнению с группой пациентов, получавших ФЗТ, у которых поражение ЦНС прогрессировало [9]. У 27 пациентов, которым ТГСК была проведена в течение последних 10 лет, не выявлено тяжелых послеоперационных осложнений, приведших к летальному исходу. Реакция «трансплантат против хозяина» наблюдалась у 8 пациентов (9%) из 85 опубликованных случаев, и 9 (11%) детей умерли от осложнений, связанных с трансплантацией [3, 9]. Эффективность применения ТГСК при МПС II в настоящее время все еще остается обсуждаемой, в ряде стран проводится уточнение протокола для снижения риска развития нежелательных явлений с возможностью в дальнейшем применения ТГСК для терапии МПС II, а также использования ТГСК для протоколов генной терапии [3, 9].

Перспективным методом патогенетической терапии МПС II является генотерапия. В настоящее время проводятся несколько клинических исследований по генной терапии с использованием аденоассоциированных вирусов (AAV), а также по редактированию генома [3].

Кроме того, сегодня проводятся научные исследования по возможности применения фармакологических шаперонов для лечения МПС II, но поскольку при синдроме Хантера выявлен достаточно большой спектр нуклеотидных вариантов и перестроек, применение данного метода достаточно затруднительно [10].

В России в настоящее время используются два препарата, которые вводятся еженедельно внутривенно: идурсульфаз (Элапраза, Шайер Хьюман Дженетик Терапис, Инк, США) и идурсульфаз бета (Хантераз, ООО «Нанолек», Российская Федерация). Идурсульфаз одобрена к применению с июля 2006 г. (США), идурсульфаз бета — с 2012 г. (Республика Корея) [1]. В Российской Федерации терапия идурсульфазой используется с 2008 г., идурсульфазой бета — с 2018 г. Данные препараты имеют идентичную структуру аминокислотных последовательностей, получены из гена *IDS* человека (NM_000202), но различаются по технологическим процессам производства [1]. Третий препарат — идурсульфаз бета — раствор для интрацеребровентрикулярного введения (Хантераз Нейро, ООО «Нанолек», Российская Федерация). В настоящее время также проводятся клинические исследования по применению идурсульфазы для интратекального введения (идурсульфаз-ИТ) для терапии нейропатической формы МПС II [11].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ХАНТЕРА

Внутривенная ФЗТ МПС II эффективно снижает соматические проявления заболевания, однако не оказывает влияния на ЦНС, когнитивные и поведенческие нарушения, поскольку фермент не проходит гематоэнцефалический барьер [11, 12].

Для решения этой проблемы было предложено интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета [12–14]. Были проведены клинические исследования, в результате которых доказана клиническая эффективность и безопасность интрацеребровентрикулярного введения идурсульфазы бета при нейропатической форме МПС II: Исследование фазы I/II (6 пациентов) в ходе которого уже доступны долгосрочные результаты 5-летнего периода терапии [13–14]. Препарат идурсульфаз бета для интрацеребровентрикулярного введения применялся интрацеребровентрикулярно в дозе 30 мг один раз в 4 нед [13, 14]. При проведении исследования фазы I/II оценивалась эффективность интрацеребровен-

трикулярной терапии у пациентов с МПС II, первой конечной точкой исследования была оценка концентрации гепарансульфата в ЦСЖ, а вторичной конечной точкой — оценка когнитивного развития пациентов (возраст развития (BP)) в соответствии с Киотской шкалой психологического развития [13, 14] (данная шкала не применяется в Российской Федерации [1]). Тестирование пациентов проводилось до начала лечения и каждые 6 мес после инициации ФЗТ [13, 14]. В исследование фазы I/II были включены пациенты мужского пола в возрасте от 1,5 до < 15 лет с подтвержденным диагнозом нейропатической формы МПС II и выраженной задержкой интеллектуального развития, которым не проводилась ТГСК, а ФЗТ внутривенным препаратом была начата не менее чем за 6 мес до инициации интрацеребровентрикулярной терапии, которые продолжали получать внутривенные инфузии идурсульфазой [13]. Критериями установления диагноза «МПС II, нейропатическая форма» были резкое снижение или отсутствие активности идуронат-2-сульфатазы крови, повышение уровня уроновых кислот в моче, а также выявление патогенных вариантов в гене *IDS*, ассоциированных с развитием тяжелых нейропатических форм заболевания (*IVS2_3C>G*, *c.1349_1350insGA (p.D450Efsx12)*, *c.1349_1350insGA (p.D450Efsx12)*, *c.1139_1140insA (p.Y380X)*, *c.419G>T (p.G140V)*, *c814C>T (p.Q272*)*) [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАЦЕРЕБРОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Как уже говорилось ранее, для оценки эффективности данного метода терапии всем пациентам проводилось определение уровня гепарансульфата в ЦСЖ, интеллектуальных функций по Киотской шкале психологического развития (КШПР), а также фиксировались все неблагоприятные явления, которые выявлялись у пациентов [13, 14]. Кроме того, всем детям проводился мониторинг биохимических показателей крови, определение уроновых кислот мочи, тесты на иммунность, компьютерная томография или МРТ головного мозга [14]. На фоне проведения интрацеребровентрикулярной терапии выявлено уменьшение содержания гепарансульфата в ЦСЖ с 7,75 до 2,15 мкг/мл (на 72,3%) (табл. 1) [13, 14]. Средний возраст психического развития пациентов (ПВ) увеличился с 23,2 мес при скрининге до 36,0 мес после окончания исследования (табл. 1) [13]. Наиболее выраженное улучшение интеллектуальных навыков отмечено у пациентов, которым интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета начато в возрасте менее 3 лет [13]. При анализе долгосрочной эффективности интрацеребровентрикулярного введения идурсульфазы бета у пациентов с МПС II, получавших терапию продолжительностью до 5 лет, выявлено снижение концентрации гепарансульфата в ЦСЖ на 72,3% от

Таблица 1. Результаты оценки эффективности интрацеребровентрикулярной терапии [13, 14]

Table 1. Efficacy results of intracerebroventricular therapy [13, 14]

Клиническое исследование (период наблюдения)	Среднее снижение концентрации ГС в ЦСЖ относительно исходного уровня	Среднее значение BP по КШПР развития пациентов, получавших интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета по сравнению с группой контроля*
2 года наблюдения [14]	52-я неделя — ↓ на 62,6% 100-й неделя — ↓ на 71,2%	Среднее увеличение BP у пациентов, получавших лечение препаратом идурсульфаз бета интрацеребровентрикулярно составило + 5,1 мес
5 лет наблюдения [13]	225 неделя — ↓ на 72,3%	Среднее увеличение BP у пациентов, получавших лечение препаратом идурсульфаз бета интрацеребровентрикулярно составило + 18,6 мес

Примечание. * — контрольную группу составили пациенты, которым проводилась внутривенная ферментозаместительная терапия идурсульфазой. ГС — гепарансульфат, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, BP — возраст развития, КШПР — Киотская шкала психологического развития.

Note. * — control group included patients who received intravenous fememet replacement therapy with idursulfase. HS (ГС) — heparan sulfate, CSF (ЦСЖ) — cerebrospinal fluid, AoO (BP) — age of onset, KSPD (КШПР) — Kyoto Scale of Psychological Development.

исходного уровня (табл. 1) [13]. У детей всех возрастных групп произошло увеличение возраста психологического развития в среднем на 18,6 мес в течение 55 мес терапии по сравнению с контрольной группой, которая получала ФЗТ внутривенно [13, 14]. При этом в группе контроля за аналогичный период отмечался регресс психологического возраста пациентов [13, 14].

БЕЗОПАСНОСТЬ ИНТРАЦЕРЕБРОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В результате проведенного исследования было показано, что интрацеребровентрикулярное введение идурсульфазы бета хорошо переносится пациентами. Нежелательными явлениями, которые наблюдались у пациентов, были тошнота, рвота, крапивница, гипер-активность, лихорадка, повышение билирубина в крови. Однако за время проведения исследования ни в одном случае не потребовалось прекращения терапии вследствие нежелательных явлений [14]. Интрацеребровентрикулярное введение препарата проводилось с использованием резервуара Оммайя (Ommaya) [15]. Резервуар Оммайя — система для интрацеребровентрикулярного введения препаратов, представляющая собой катетер, находящийся в просвете бокового желудочка, соединенного с помпой, расположенной под кожей головы [15]. В представленном исследовании не наблюдалось серьезных осложнений, обусловленных установкой и эксплуатацией резервуара Оммайя [14].

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МПС II В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ (ПЕРВЫЙ-ВТОРОЙ ГОД ЖИЗНИ)

Ранняя диагностика и своевременное назначение патогенетической терапии играют решающую роль в предотвращении развития тяжелой клинической симптоматики и жизнеугрожающих осложнений [16]. В исследовании, проведенном на большой выборке российских пациентов с МПС II ($n = 55$), было установлено, что первые клинические проявления заболевания на первом году жизни выявлены у 29 детей (53%) из 55. По данным анамнеза, эти пациенты часто болели респираторными заболеваниями (31%), имели паховые и/или пупочные грыжи (27%), задержку темпов психомоторного развития (20%), гепатомегалию (14,5%), синдром раздраженного кишечника (11%), деформацию грудной клетки, кифоз, сколиоз (13%), тугоподвижность суставов (11%), патологию капанного аппарата сердца (11%), характерные фенотипические изменения (11%) [16]. Следует отметить, что на втором году жизни нарушения интеллектуального развития встречались уже в 58% случаев [16].

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МПС II [1, 3, 7]

Лабораторная диагностика МПС II включает количественное определение и качественный анализ ГАГ мочи, энзимодиагностику (определение активности фермента идуронат-2-сульфатазы), молекулярно-генетическое обследование (поиск патогенных вариантов в гене *IDS*) [17].

При проведении электрофореза ГАГ выявляется повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата, при количественном определении — повышение концентрации ГАГ в моче. Следует отметить, что при легких формах МПС II повышение концентрации ГАГ может быть незначительным [17]. У пациентов, которым проводится интрацеребровентрикулярная терапия, необходимо количественное определение ГАГ в ЦСЖ 1 раз в 6–12 мес для контроля проводимого лечения [13, 14].

При проведении энзимодиагностики у всех пациентов с синдромом Хантера выявляется резкое снижение или отсутствие активности идуронат-2-сульфатазы в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге, в плазме крови, культуре кожных фибробластов [17].

Всем пациентам со сниженной активностью идуронат-2-сульфатазы проводится молекулярно-генетическое исследование — поиск патогенных вариантов гена *IDS* методом прямого автоматического секвенирования или секвенирования нового поколения (NGS), а также структурных перестроек, которые выявляются в 20% случаев при синдроме Хантера и требуют использования сложных методов молекулярно-генетической диагностики [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая важность предотвращения развития тяжелых когнитивных нарушений и прогрессирующего поражения ЦНС у пациентов с нейропатической формой синдрома Хантера, в декабре 2023 г. состоялся совет экспертов на тему «Современный подход к диагностике и терапии нейропатической формы мукополисахаридоза II типа», по итогам которой была принята резолюция, в которой говорится о том, что нейропатическая форма МПС II диагностируется на основании клинической картины и лабораторных данных: резкого снижения или отсутствия активности идуронат-2-сульфатазы, повышения экскреции ГАГ с мочой и результатов молекулярно-генетического исследования (патогенные варианты и структурные перестройки гена *IDS*). Наличие у пациента нейропатической формы МПС II является показанием к назначению интрацеребровентрикулярной терапии препаратом идурсульфаза бета. Кроме того, было предложено получение регистрационного удостоверения на препарат идурсульфаза бета для интрацеребровентрикулярного способа введения и его включение в клинические рекомендации для лечения пациентов с МПС II, а также в перечень препаратов, поддерживаемых фондом «Круг добра».

Осведомленность о новых методах терапии орфанных заболеваний, в частности нейропатической формы мукополисахаридоза, тип II, поможет педиатрам и широкому кругу узких специалистов своевременно, на ранних стадиях, диагностировать заболевание, правильно маршрутизировать пациента и предотвращать развитие тяжелых когнитивных нарушений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «АстраЗенека», «Къези», «Нутриция».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «АстраЗенека».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia, AstraZeneca.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Журкова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Г.А. Каркашадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Е. В. Кайтукова — работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nataliya V. Zhurkova — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Nato D. Vashakmadze — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Georgiy A. Karkashadze — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Elena V. Kaytukova — data processing, data analysis, manuscript editing.

ORCID

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Резолюция по итогам экспертного совета // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 1. — С. 66–69. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2657> [Resolution on the results of the expert council. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2024;21(1):66–69. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2657>]
2. Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, et al. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;24:1006–1030. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100630>
3. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1258–1263. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041258>
4. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, et al. Presentation and treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295–307. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1296761>
5. Barone R, Pellico A, Pittalà A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;16(44):121–127. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0561-2>
6. Holt J, Poe MD, Escolar ML. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr*. 2011;159(2):320–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.019>
7. Vollebregt AAM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, et al. Genotype-phenotype relationship in mucopolysaccharidosis II: predictive power of IDS variants for the neuronopathic phenotype. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(10):1063–1070. doi: <https://doi.org/10.1111/dmnc.13467>
8. Рыкунова А.И., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. и др. Структурные параметры головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2023. — Т. 78. — № 5. — С. 431–440. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613> [Rykunova AI, Vashakmadze ND, Zhurkova NV, et al. Structural Parameters of the Brain and Bone Structures of the Head and Neck in Patients with Various Types of Mucopolysaccharidoses According to Magnetic Resonance Imaging of the Brain. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):431–440. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613>]
9. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1795–1803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.06.020>
10. Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, et al. Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):118–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.428>
11. Muenzer J, Burton BK, Harmatz P, et al. Intrathecal idursulfase-IT in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis II: Results from a phase 2/3 randomized study. *Mol Genet Metab*. 2022;137(1-2):127–139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.017>
12. Sohn YB, Ko AR, Seong MR, et al. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(6):1235–1246. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0221-0>
13. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study. *Mol Genet Metab*. 2023;140(4):107709. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107709>
14. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;21:67–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.018>
15. Озеров С.С., Мельников А.В., Самарин А.Е. и др. Резервуар Оммая для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история создания, техника постановки и опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 5–9. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-4-5-9> [Ozerov SS, Melnikov AV, Samarin AE, et al. Ommaya reservoir for intraventricular chemotherapy of children with neuro-oncological and oncohematological diseases: Design history, implantation technology, and experience gained at the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015;14(4):5–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-4-5-9>]
16. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2019. — 47 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidistsiplinarnye printsipy vedeniya detei s mukopolisakharidozami v povyshenii effektivnosti ikh diagnostiki i lecheniya*. [abstract of dissertation]. Yekaterinburg; 2019. 47 p. (In Russ).]
17. *Мукополисахаридоз, тип II: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков*. — Минздрав России; 2021. — 74 с. [Mukopolisakharidos, tip II: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Geneticists. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 74 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/392_2. Ссылка активна на 12.08.2024.