



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)

2025 / том 24 / № 2



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.

(Вашингтон, США);

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 с 2017 г.

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 «ВИВА-СТАР» 107023, г. Москва, Электровзводская ул., д. 20, стр. 8 Тел.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 16.04.2025. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2025 / ТОМ 24 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

- 62 А.В. Казанцева, Е.В. Ануфриева, В.С. Глушкова
РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИМ В РОССИИ
- 69 С.А. Шер, С.В. Нагорная, О.Р. Паренькова
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. СМОЛЕНСКА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ (К 80-ЛЕТИЮ ПОБЕДЫ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 76 А.Н. Лазарева, А.Ю. Ртищев, И.Г. Воронцова, И.Г. Рыбкина, Е.Е. Петрайкина
ДЕБЮТ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 83 Е.С. Застело, Э.Н. Федулова, Н.М. Быданов, Д.А. Быданова, Т.В. Скочилова, А.И. Хавкин
ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
- 90 Э.Т. Амбарчян, А.Д. Алексеева, В.В. Иванчиков
РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ЭМОЛЕНТАМИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 96 И.А. Беляева, А.Л. Карпова, М.Г. Дегтярева, А.Ю. Кругляков, М.М. Каменев, Т.А. Теновская, А.В. Шереметьева
РЕДКОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА С АНТЕНАТАЛЬНОЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ — 3-МЕТИЛГЛУТАКОНОВАЯ АЦИДУРИЯ, ТИП viiB: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 105 Н.В. Бучинская, А.О. Вечкасова, Е. Шишунова, Ю.С. Кравцова, Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, М.М. Костик
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМОВ ГУРЛЕР И ГУРЛЕР – ШЕЙЕ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- 112 И.А. Костик, М.М. Костик
БОЛИ РОСТА У ДЕТЕЙ: ЧТО СКРЫВАЕТСЯ ЗА ЭТИМ ПОНЯТИЕМ?

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 124 ПАМЯТИ ЕВГЕНИИ ИВАНОВНЫ ШАБУНИНОЙ (22.03.1942–22.02.2025)

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. (Washington, USA)

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 since 2017.

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 LCC VIVASTAR
20, build. 8., Elektrozavodskaya St.,
107023, Moscow,
tel.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru
Signed for printing 16/04/2025.

Edition 7000 copies

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



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2025 / V. 24 / N° 2

CONTENT

HISTORY OF PEDIATRICS

- 62 Anna V. Kazantseva, Elena V. Anufrieva, Viktoriya S. Glushkova
DEVELOPMENT OF MINORS HEALTH CARE SYSTEM IN RUSSIAN FEDERATION
- 69 Stella A. Sher, Svetlana V. Nagornaya, Olga R. Parenkova
PROVIDING HEALTH CARE FOR THE CHILDREN IN SMOLENSK DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR (TO THE 80TH ANNIVERSARY OF VICTORY IN THE GREAT PATRIOTIC WAR)

ORIGINAL ARTICLE

- 76 Anastasiya N. Lazareva, Alexey Yu. Rtishchev, Irina G. Vorontsova, Irina G. Rybkina, Elena E. Petryaykina
TYPE 1 DIABETES ONSET IN CHILDREN AFTER COVID-19: CROSS-SECTIONAL STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 83 Elena S. Zastelo, Elvira N. Fedulova, Nikita M. Bydanov, Darya D. Bydanova, Tatyana V. Skochilova, Anatoly I. Khavkin
FEATURES OF TUBEROUS SCLEROSIS ONSET: CLINICAL CASE
- 90 Eduard T. Ambarchyan, Anastasiya D. Alekseeva, Vladislav V. Ivanchikov
RESULTS OF EMOLLIENT THERAPY IN A CHILD WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS TREATED WITH GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUG: CLINICAL CASE
- 96 Irina A. Belyaeva, Anna L. Karpova, Maria G. Degtyareva, Andrey Yu. Kruglyakov, Mikhail M. Kamenev, Tatyana A. Tenovskaya, Anastasiya V. Sheremetyeva
3-METHYLGLUTACONIC ACIDURIA TYPE VIIB — RARE HEREDITARY METABOLIC DISORDER WITH ANTENATAL ONSET: CLINICAL CASE
- 105 Nataliya V. Buchinskaya, Anastasiya O. Vechkasova, Ekaterina E. Shishunova, Yuliya S. Kravtsova, Nato D. Vashakmadze, Nataliya V. Zhurkova, Mikhail M. Kostik
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HURLER AND HURLER–SCHEIE SYNDROMES: CLINICAL CASE

A DOCTOR'S AID

- 112 Inna A. Kostik, Mikhail M. Kostik
GROWING PAINS IN CHILDREN: WHAT IS BEHIND?

IN MEMORY OF

- 124 **IN MEMORY OF EVGENIYA IVANOVNA SHABUNINA (22.03.1942–22.02.2025)**

А.В. Казанцева¹, Е.В. Ануфриева², В.С. Глушкова¹¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина, Екатеринбург, Российская Федерация

Развитие системы оказания медицинской помощи несовершеннолетним в России

Контактная информация:

Казанцева Анна Владимировна, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Пепина, д. 3, e-mail: kazantseva.anna.net@gmail.com

Статья поступила: 16.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

Охрана здоровья детей и подростков является приоритетным направлением государственной политики в России. Эффективная система оказания медицинской помощи несовершеннолетним играет ключевую роль в обеспечении их благополучия, профилактике заболеваний и формировании здорового поколения. За период XIX–XXI вв. в России произошли значительные изменения в организации медицинской помощи детям, включая совершенствование и развитие специализированных медицинских учреждений. Особое внимание уделяется охране здоровья обучающихся и работающих детей и подростков. Данное направление в рамках системы здравоохранения в целом претерпело множество критических изменений в своем развитии. В области оказания медицинской помощи несовершеннолетним, несмотря на многолетнюю работу и внушительные модификации, на сегодняшний день разработка системы медицинского обеспечения подростков, проходящих обучение в организациях среднего профессионального образования, и работающих несовершеннолетних не завершена. Окончательное ее формирование является приоритетным направлением в системе здравоохранения, ведь здоровье молодого поколения — будущее страны.

Ключевые слова: здравоохранение, несовершеннолетние, подростки, медицинская помощь, педиатрия, Россия

Для цитирования: Казанцева А.В., Ануфриева Е.В., Глушкова В.С. Развитие системы оказания медицинской помощи несовершеннолетним в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(2):62–68.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2900>

В развитии системы здравоохранения России особое внимание уделяется вопросам совершенствования системы охраны здоровья пациентов педиатрического профиля. На протяжении более одного столетия формировалось обеспечение медицинской помощи детям и подросткам, грамотное взаимодействие между различными организа-

циями (школами, профессионально-техническими училищами (ПТУ), местом работы) и медицинскими учреждениями, выделение в отдельное звено врача-педиатра. Все перечисленное было бы невозможным без реконструктивного анализа истории развития оказания медицинской помощи несовершеннолетним в России.

Anna V. Kazantseva¹, Elena V. Anufrieva², Viktoriya S. Glushkova¹

¹ Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russian Federation

² Ural Institute of Healthcare Management named after A.B. Blokhin, Yekaterinburg, Russian Federation

Development of Minors Health Care System in Russian Federation

Protection of children and adolescents' health is the priority of Russian state policy. An effective minors health care system is crucial for ensuring their well-being, preventing diseases, and forming healthy generation. There were significant changes in the organization of children health care in Russia (including improvement and development of specialized medical institutions) during the period of the XIX–XXI centuries. Particular attention is paid to the health protection of studying and working children and adolescents. This field in the health care system framework has undergone many critical changes during its development. Nowadays the development of medical support system for adolescents undergoing secondary vocational education and working minors has not been completed yet despite many years of work and impressive modifications. Its final development is the priority for the healthcare system as young generation health is the future of the country.

Keywords: healthcare, minors, adolescents, medical care, pediatrics, Russian Federation

For citation: Kazantseva Anna V., Anufrieva Elena V., Glushkova Viktoriya S. Development of Minors Health Care System in Russian Federation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):62–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2900>

Целью исследования являлось восстановление хронологии событий, связанных с формированием и развитием системы оказания медицинской помощи несовершеннолетним в России, а также проведение исторического анализа этапов становления службы охраны здоровья пациентов педиатрического профиля.

Статья основана на исторических заметках, научных публикациях, документах государственного архива, свидетельствах, а также приказах, в отношении изучения которых применен историко-хронологический метод. Проанализировано 39 русскоязычных источников, среди которых 24 оригинальные статьи, 1 Устав, 1 Постановление Совнаркома Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (РСФСР), 9 приказов Министерства здравоохранения и 3 Федеральных закона.

В дореволюционный период на территории России медицинская помощь детям в городах осуществлялась преимущественно врачами частной практики, что соответствовало постепенному обособлению такого направления, как педиатрия. В сельской же местности всю медицинскую и противозидемическую помощь оказывал земский врач [1–3], что сопровождалось отсутствием возможности оказания высококачественной медицинской помощи и, как следствие, высокой детской смертностью [4]. Эксплуатация труда несовершеннолетних послужила принятию первого фабричного закона «О малолетних, работающих на заводах, фабриках, мануфактурах» и обязыванию владельцев предприятий гарантировать детям совмещение рабочего процесса (в возрасте от 12 до 15 лет) с возможностью обучения. Так, в период, когда был принят данный закон, ни на предприятиях, ни в образовательных организациях (например, таких как низшие ремесленные школы и ремесленные училища) не было регламентированного медицинского сопровождения [5]. На период конца XIX столетия в Российской империи началось развитие такого направления, как школьная гигиена, и был открыт первый гигиенический институт при Императорском медицинском университете [6].

Реформирование системы организации медицинской помощи детям и подросткам активно начало внедряться в период становления советской власти. Изначально при формировании СССР подростками считались дети в возрастной категории от 12 до 17 лет включительно [7].

Интенсивное развитие сети первичного звена здравоохранения пришлось на период 1922–1930 гг.: создавались детские консультации, детские лечебно-профилактические пункты, оказывающие помощь амбулаторного профиля, и пункты по охране здоровья детей и подростков. Под конец 30-х гг. XX в. было начато преобразование перечисленных учреждений в детские поликлиники [8, 9].

Во второй половине 1920-х гг., помимо лечебной деятельности, особое внимание стало уделяться охране здоровья детей и проведению профилактических мероприятий. Медицинские осмотры профилактического характера, а также вакцинация проводились в таких учреждениях, как школы, детские дома. На предприятиях данные меры были направлены на трудоустроенное население в лице подростков [10].

Постановление Совнаркома РСФСР от 13 октября 1922 г. предусматривало обеспечение обязательным врачебным освидетельствованием рабочих-подростков в возрасте до 18 лет с включением необходимости такого освидетельствования с периодичностью не реже одного раза в год. Медицинские осмотры подростков, профессиональные консультации при их отборе для поступления в школу фабрично-заводского ученичества (ФЗУ) проводились в рамках специализированных подростковых кабинетов. С этого момента Наркомздравом были заложены основы создания лечебно-профилактических подразделений непосредственно для предприятий, в число работников которых входили подростки [11].

К 1930 г. в городских условиях амбулаторно-поликлиническую помощь подросткам уже оказывали детские поликлиники, детские отделения диспансеров, педиатрические кабинеты общих поликлиник и детских лабораторно-поликлинических амбулаторий (ДЛПА) [12]. Период знаменуется окончательным формированием модели территориально-участкового планирования [13]. В это же время в сельской местности открывались районные консультации, сестринские и врачебные медицинские пункты, врачебные детские кабинеты при районных поликлиниках, отделения при диспансерах различных уровней [14].

В рамках открытия новых направлений создавались медицинские кабинеты в образовательных организациях. При этом в учреждениях реализовывался принцип диспансерного обслуживания. Преподаватели и врачи медицинских школьных кабинетов обязывались предоставлять детским поликлиникам информацию относительно социальных и бытовых условий, в которых проживал ребенок, а также данные о его питании и режиме труда и отдыха [15].

В соответствии с приказом Народного комиссариата здравоохранения СССР от 1936 г. стали расширяться помещения детских поликлиник посредством проведения капитальных ремонтов, обеспечения физиотерапевтическими, лабораторными и рентгеновскими установками [16, 17]. В целях развития деятельности по снижению не только детской, но и подростковой заболеваемости Наркомздравом СССР планировалось открытие подростковых кабинетов с врачебными приемами в детских поликлиниках [18]. В рамках проводимых реформ данный этап можно считать началом выделения самостоятельной подростковой службы.

К концу 1938 г. количество самостоятельных детских поликлиник возросло в несколько раз (со 138 в 1928 г. до 297 в 1938 г.), а их оснащение достойно усовершенствовалось. Число врачебных должностей увеличилось в 4,42 раза — до 3231, а количество амбулаторных посещений детьми и подростками учреждений всех типов соответствовало 19 479, что является 5-кратным увеличением от изначального числа. Но в данном случае Наркомздрав столкнулся с, пожалуй, закономерной трудностью — наблюдались дефицит врачей-специалистов и отсутствие регламентированного взаимодействия детских поликлиник и образовательных организаций.

В годы Великой Отечественной войны в СССР продолжилось обеспечение педиатрической службы материальной и кадровой инфраструктурой. Необходимость создания единого внебольничного объединения — детской поликлиники и консультации, — работающего по территориальному принципу, была отмечена в 1943 г., но сфера его деятельности касалась обслуживания детей лишь в возрасте от 0 до 14 лет, поэтому медицинская помощь подросткам в этот период начала возлагаться на подростковые кабинеты при поликлиниках и амбулаториях предприятий.

В период следующего десятилетия деятельность советского здравоохранения была сосредоточена на введении системы «единого педиатра», который бы оказывал помощь детям с рождения и до 15 лет, дальнейшем развитии сети подростковых кабинетов для подростков 15–18 лет при взрослых поликлиниках и предприятиях, где помощь оказывалась бы подростковым терапевтом, что и было реализовано.

Реформа усовершенствования не прошла мимо и организации работы медицинских кабинетов в школах и их взаимодействия с поликлиниками. В 1954 г. были утверждены «Инструкция о работе школьного врача» (утверждена Минздравом СССР 10 июля 1954 г., согласована с Минпросвещения РСФСР 30 июня 1954 г.) и «Инструкция о работе школьной медицинской сестры» (утверждена Минздравом СССР 14 июня 1954 г.), согласно которым школьный врач-терапевт или педиатр и медицинская сестра состояли в штате детской больницы, при этом методическое руководство по вопросам гигиены и эпидемиологии обеспечивали сотрудники санитарно-эпидемиологических станций.

Для учащихся в высших и средних образовательных учреждениях создавались здравпункты с утвержденными штатными нормативами. В целях медицинского сопровождения подростков в возрасте 15–18 лет, обучающихся в ПТУ, предусматривалось выделение 1 ставки врача на 1500 подростков. При этом выполнение методических функций было передано подростковым кабинетам.

В период 1960–1966 гг. впервые было упомянуто о необходимости выделения такого направления, как профилактика заболеваний детей и подростков, в деятельности врачей-педиатров и младшего медицинского персонала. Тема обеспечения здорового детства и юношества нашла свое отражение в историческом документе от 16 декабря 1966 г., авторами которого стали Георгий Несторович Сперанский и Александр Федорович Тур. В докладной записке о необходимости создания в СССР службы здоровья растущего детского организма педиатры-академики отметили, что подавляющее большинство детей на тот период времени являлись практически здоровыми, при этом деятельность врачей-педиатров была сосредоточена на лечении патологии. Поэтому Г.Н. Сперанским и А.Ф. Туром было предложено разделить оказание помощи детям и подросткам на два направления — профилактическое и куративное, при этом повысив значимость школьных и детсадовских врачей, а также ввести понятие

«медсестра здоровья». В заключительной части документа светила отечественной педиатрии выступили с предложением создания Всесоюзного института здорового ребенка и подростка, обеспечивающего профилактические, гигиенические и клинические мероприятия в соответствии с одноименными секторами. Как итог — под руководством академика РАН Александра Александровича Баранова в 1998 г. путем объединения Института педиатрии и Института гигиены детей и подростков был создан Научный Центр здоровья детей РАМН [19].

В 1965 г. было принято решение о создании периодизации для оказания медицинской помощи: юношам от 13 до 16 лет и девушкам от 12 до 15 лет. На подростковые кабинеты возлагалось выполнение комплекса лечебно-профилактических мероприятий в отношении подростков, причем, что немаловажно, не только проживающих или работающих на территории, обслуживаемой поликлиникой, но и обучающихся в учреждениях начального и среднего профессионального образования (СПО), расположенных на соответствующих территориях [20].

В 1981 г. были изданы приказы Минздрава СССР от 10.04.1981 № 387 [21] и от 23.09.1981 № 1000 «О мерах по совершенствованию организации работы амбулаторно-поликлинических учреждений» [22]. Также было утверждено положение о враче подросткового кабинета, установлены критерии эффективности его работы, в том числе при оказании помощи учащимся, был закреплен порядок диспансерного наблюдения и ежегодных профилактических осмотров. Врачебные штатные нормативы для подростковых врачей-терапевтов были утверждены приказом Минздрава СССР от 11.10.1982 № 999 в количестве 1 врача-терапевта на 1500 подростков, проживающих или проходящих обучение на территории обслуживания поликлиники [23]. Установлены были также и нормативы для фельдшерских здравпунктов ПТУ и техникумов (по 1 фельдшеру на 500 и 800 учащихся соответственно).

В 1983 г. согласно приказу Минздрава СССР № 60 от 19.01.1983 было организовано медико-санитарное обеспечение подростков от 15 до 18 лет, работающих на промышленных предприятиях, учащихся в системе профессионально-технического образования (ПТО), техникумов, специальных училищ, школьников 9–10-х классов средних общеобразовательных школ, что осуществлялось совместно медицинскими кабинетами в образовательной организации и/или на предприятии и подростковыми кабинетами в общих лечебно-профилактических учреждениях по территориально-участковому принципу [24].

Плановые ежегодные обследования подростков, являющиеся профилактическими медицинскими осмотрами, проводились совместно с врачами медицинских кабинетов, также осуществлялись анализ результатов и разработка комплексных планов лечебно-оздоровительных мероприятий с последующим выполнением и учетом их эффективности. Переболевшие подростки получали направления на санаторно-курортное лечение, в профилактории.

Врач подросткового кабинета совместно с врачом кабинета инфекционных заболеваний обеспечивали проведение профилактических прививок среди учащихся техникумов, ПТУ и работающих подростков. Параллельно активно проводились санитарно-просветительная работа, профессиональные консультации и профессиональная ориентация среди подростков. Совместно с врачами санитарно-эпидемиологических станций осуществлялся контроль над режимом и условиями учебных занятий и труда подростков на производстве и в учебных заведениях [25].

Несмотря на распределение обязанностей, четких представлений относительно того, какие именно задачи медицинского обеспечения следовало решать подростковым врачам, не было, что объясняло на практике факт выполнения последними несвойственных им функций. Часть из них касалась вопросов эпидемиологического надзора, социальной защиты, обеспечения проведения медицинских комиссий для военкоматов.

В 1984 г. вступил в силу приказ Минздрава, содержащий информацию о мерах по дальнейшему совершенствованию оказания медико-санитарной помощи студентам вузов и учащимся в средних специальных учебных заведениях. Также было проведено информирование об утверждении положения относительно городских студенческих поликлиник, врачебных и фельдшерских здравпунктов при вузах и учреждениях, обеспечивающих получение СПО подростками. Согласно изданному документу, здравпункт являлся структурным подразделением территориальной или студенческой поликлиники, контроль за работой его сотрудников возлагался на заведующего поликлиникой. На работников здравпункта возлагались обязанности по организации профилактических осмотров и диспансерного наблюдения учащихся, своевременного направления их в поликлинику, контроль соблюдения санитарно-эпидемиологических требований [26].

В постсоветские годы в России было начато реформирование служб охраны здоровья несовершеннолетних. Приоритет прав ребенка регламентировался государством в Федеральном законе, где несовершеннолетними признаются лица до достижения ими возраста 18 лет. Это обусловило и изменения в организации охраны здоровья данного контингента граждан. Для обеспечения расширенных по сравнению с взрослым населением прав на сохранение и укрепление здоровья стала создаваться нормативная база в сфере здравоохранения детей. Были выделены специальные подразделения медицинских организаций, где работают специалисты, прошедшие обучение по оказанию медицинской помощи детям в возрасте до 18 лет. На фоне сокращения числа учреждений охраны здоровья несовершеннолетних им стало уделяться повышенное внимание, что является следствием резкого снижения общей рождаемости на тот период времени [27].

05.05.1999 Минздравом России был утвержден Приказ № 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста», согласно которому служба подростковых терапевтов из взрослых поликлиник переводилась в детские учреждения, что

являлось целью создания модели единого медицинского обслуживания несовершеннолетних до 18 лет.

В структуре детской поликлиники была организована работа подразделения по оказанию медицинской помощи детям и подросткам в образовательных организациях (в том числе СПО). На образовательные учреждения были возложены обязанности организации медицинских пунктов или кабинетов, ими были изданы рекомендации по методике совершенствования преемственности работы по охране здоровья школьников и студентов между медицинскими и образовательными учреждениями [28]. Все это послужило началом для программы по совершенствованию методической составляющей оказания медико-санитарной помощи подросткам.

В этот же период в действие вступили санитарно-эпидемиологические правила и нормативные акты СанПиНа 2.4.3.1186-03 о санитарно-эпидемиологических требованиях к организации учебно-производственного процесса в образовательных учреждениях [29], содержащие в себе требования к помещениям для обучения, практики и вспомогательных подразделений, режиму занятий и организации медицинского обеспечения учеников. До 2012 г. наиболее распространенным вариантом оказания медицинской помощи студентам являлось создание медицинских кабинетов в образовательных организациях. Врачи-терапевты подростковые и фельдшеры имели право оказывать помощь как несовершеннолетним, так и взрослым студентам. Контроль за их деятельностью осуществлялся заведующим отделением.

В 2012 г. произошло обновление нормативной базы оказания первичного медико-санитарного профиля помощи подросткам, связанное с вступлением в силу Федерального закона № 323 от 21.11.2011, регламентирующего основы охраны здоровья граждан [30], и приказов Минздрава России. Также окончательно были разделены порядки оказания медицинской помощи несовершеннолетним и взрослым (приказ Минздрава России от 16.04.2012 № 366н, который устанавливал порядок оказания помощи педиатрического профиля [31], приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1346н, который регламентировал проведение медицинских осмотров несовершеннолетних, в том числе при поступлении их в учебные заведения [32] (позже был отменен приказом Минздрава России от 10.08.2017 № 514н, который устанавливал порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних [33]), позднее — приказ Минздрава России от 07.03.2018 № 92н, утвердивший порядок оказания первичной медико-санитарной помощи детям [34]). Для несовершеннолетних в возрасте до 17 лет включительно была выделена специализированная служба, включающая все этапы оказания медицинской помощи. Была реорганизована служба подростковых терапевтов, и все несовершеннолетние в возрасте от 0 до 17 лет включительно закреплялись за врачом-педиатром участковым, который при организации профилактических осмотров взаимодействует с сотрудниками медицинских кабинетов. Были осуществлены отмена должностей подростковых врачей

и назначение в качестве основных врачей подростков участковых педиатров.

В том же 2012 г. отечественная сфера образования подверглась очередной трансформации. С принятием Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ ПТУ, в которых обучались подростки на базе основного общего образования (15–17 лет), и средние учебные заведения, где проходили обучение преимущественно совершеннолетние на базе среднего общего образования, были объединены одним уровнем — СПО [35]. Образовательные организации, осуществлявшие подготовку на данном уровне, в большей степени были переведены в статус колледжей, при этом сохранились и техникумы. Такая трансформация привела к смешению контингента совершеннолетних обучающихся и подростков в одних образовательных организациях. По причине разделения требований к врачам, оказывающим медицинскую помощь данным категориям учащихся в колледжах, медицинский кабинет современной образовательной организации СПО должен был соответствовать требованиям различных порядков по педиатрическому профилю [36–38].

В связи с вышеуказанным изменением законодательных требований в переходный период было предложено ранжировать образовательные организации в зависимости от их соответствия критериям санитарно-эпидемиологического благополучия. Совершенствовались также и технологии санитарно-гигиенического мониторинга учащихся, учитывающего современные показатели физического развития, здоровья и образа жизни несовершеннолетних, внедрялось применение информационных технологий [39].

Также в 2000-х гг. в России реализован опыт создания клиник, дружественных к молодежи, оказывающих консультативную медицинскую и психолого-социальную помощь, в том числе по вопросам репродуктивного здоровья. Для открытия таких клиник реализовано сотрудничество медицинских, социальных и психологических служб, привлечены образовательные организации и родители для взаимодействия [40]. Отмечается положительное влияние такого рода организаций в решении вопросов пропаганды ответственного репродуктивного поведения, ответственного родительства, вопросов по вовлечению образовательных организаций в профилактические программы. Исследователи указывают также на положительные результаты работы клиник, наблюдаемые соответственно показателям профилактики нежелательной беременности и заболеваний, передаваемых половым путем, среди молодежи, что коррелирует со снижением количества аборт у несовершеннолетних.

Таким образом, социальное благополучие государства всегда включало заботу о здоровье и образовании несовершеннолетних, особенно подростков, но в разные периоды в России подходы к этому различались. Неотъемлемой частью поддержания благополучия жизни детей и подростков являются диспансеризация и организация оказания экстренной и плановой меди-

цинской помощи, развивавшейся особенно прогрессивно в России в период XIX–XXI вв.

Система здравоохранения претерпела множество критических изменений в своем развитии в области оказания медицинской помощи несовершеннолетним, при этом до сих пор не завершена разработка системы обеспечения подростков, проходящих обучение в организациях СПО, и работающих несовершеннолетних.

Следует отметить накопление достаточного опыта и формирование основательной базы данных здоровьесберегающих образовательных, оздоровительных технологий и методов для учащихся образовательных организаций.

К сожалению, все так же существует ряд трудностей, например касающихся отсутствия данных о применимости опыта оказания медицинских услуг в организациях СПО. Специфичные проблемы подростков, обучающихся в организациях среднего профессионального образования, и работающих подростков, остаются за рамками медицинской помощи и требуют комплексного межведомственного подхода.

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.В. Казанцева — поиск и анализ литературных данных, написание статьи, выработка концепции.

Е.В. Ануфриева — поиск и анализ литературных данных, написание статьи, редактирование.

В.С. Глушкова — написание статьи, оформление.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna V. Kazantseva — literature review and analysis, manuscript writing, manuscript concept.

Elena V. Anufrieva — literature review and analysis, manuscript writing and editing.

Viktoriya S. Glushkova — manuscript writing and design.

ORCID

А.В. Казанцева

<https://orcid.org/0000-0002-8231-9490>

Е.В. Ануфриева

<https://orcid.org/0000-0003-2727-2412>

В.С. Глушкова

<https://orcid.org/0009-0004-5788-7754>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гиппиус А.Ф. Историческая заметка о медицинских обществах в Москве // Труды Общества детских врачей, состоящих при Императорском Московском университете, с приложением протоколов заседаний Общества. — 1893. — С. 3–7. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1558> [Gippius AF. Istoricheskaya zametka o medicinskih obshchestvakh v Moskve. Trudy Obshchestva detskikh vrachei, sostoyashchikh pri Imperatorskom Moskovskom universitete, s prilozheniem protokolov zasedanii Obshchestva. 1893:3–7. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1558>]
2. Маслов М.С. 75-летие Ленинградского научного общества детских врачей. Обзор деятельности общества за 75 лет. — 1961. — 47 с. [Maslov MS. 75-letie Leningradskogo nauchnogo obshchestva detskikh vrachei. Obzor deyatelnosti obshchestva za 75 let. 1961. 47 p. (In Russ).]
3. Устав Общества детских врачей в С.-Петербурге: [Утв. 16 июня 1885 г.]. СПб.: Типо-Литография П.И. Шмидта; 1886. 15 с. [Ustav Obshchestva detskikh vrachei v S.-Peterburge: [Utv. 16 iyunya 1885 g.]. St. Petersburg: Tipo-Litografiya P.I. Shmidta; 1886. p. 15. (In Russ).]
4. Куркин П.И. Смертность грудных детей: Наркомздрав. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд-во Наркомздрава; 1925. — 60 с. [Kurkin P.I. Smertnost' grudnykh detei: Narkomzdrav. 2nd edn. Moscow: Izd-vo Narkomzdrava; 1925. 60 p. (In Russ).]
5. Старостин В.А. Детский труд в России в XIX веке // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Философия. Политология. Культурология. — 2020. — Т. 6. — № 1. — С. 128–137. [Starostin VA. Detskij trud v Rossii v XIX veke. Uchenye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Filosofiya. Politologiya. Kulturologiya. 2020;6(1):128–137. (In Russ).]
6. Кучма В.Р., Степанова М.И., Седова А.С. История гигиены детей и подростков, школьной медицины в России // Новые исследования. — 2024. — № 3. — С. 38–60. — doi: <https://doi.org/10.46742/2072-8840-2024-79-3-38-60> [Kuchma VR, Stepanova MI, Sedova AS. History of hygiene of children and adolescents, school medicine in Russia. New Study. 2024;(3):38–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46742/2072-8840-2024-79-3-38-60>]
7. Федосеев А.С., Данилишина Е.И. Охрана здоровья детей и подростков в первые годы советской власти // Гигиена и санитария. — 1986. — С. 42–44. [Fedoseev AS, Danilishina EI. Okhrana zdorov'ya detei i podrostkov v pervye gody sovetskoi vlasti. Gigiena i sanitariya. 1986;42–44. (In Russ).]
8. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Реформирование детского здравоохранения в Советском Союзе после Великой Отечественной войны // Вопросы современной педиатрии. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 492–497. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2655> [Albitsky VYu, Sher SA. Reforming Children's Health Care in the Soviet Union after the World War II. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(6):492–497. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2655>]
9. Афанасова Е.Н. Проблемы организации охраны здоровья детей в Восточной Сибири во второй половине 1920-х гг. // Вестник Кемеровского государственного университета. — 2013. — № 3-1. — С. 28–31. [Afanasova EN. The problems of providing children's health care in Eastern Siberia in the second half of the 1920s. Bulletin of Kemerovo State University. 2013;(3-1):28–31. (In Russ).]
10. Альбицкий В.Ю., Шер А.С. Советская система охраны здоровья детей. Предвоенное десятилетие: 1930–1940 гг. / под ред. АА. Баранова. — М.: ПедиатрЪ; 2022. — 176 с. [Albitsky VYu. Sovetskaya sistema okhrany zdorov'ya detei. Predvoennoe desyatiletie: 1930–1940 gg. Baranov AA, ed. Moscow: Pediatr; 2022. 176 p. (In Russ).]
11. Шер С.А. Уроки истории становления амбулаторно-поликлинической помощи детям в СССР (1930–1940 гг.) // Педиатрическая фармакология. — 2020. — Т. 17. — № 3. — С. 213–218. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2124> [Sher SA. Historical Experience of Establishment of the Children's Outpatient Care in the USSR (1930–1940). Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2020;17(3):213–218. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2124>]
12. Работа детской консультации: содержание, организация, формы: пособие для врачей. — М.-Л.: Медгиз; 1941. — 200 с. [Rabota detskoj konsul'tatsii: sodержание, organizatsiya, formy: Manual for doctors. Moscow-Leningrad: Medgiz; 1941. 200 p. (In Russ).]
13. Охрана здоровья детей: директивные материалы. — М.-Л.: Наркомпрос РСФСР — государственное учебное педагогическое издательство; 1932. — 224 с. [Okhrana zdorov'ya detei: direktivnye materialy. Moscow-Leningrad: Narkompros RSFSR — Gosudarstvennoe uchebnoe pedagogicheskoe izdatelstvo; 1932. 224 p. (In Russ).]
14. Коваль Н.В., Устинов А.Л. Состояние советской педиатрии в поствоенный период (середина 1940-х — середина 1960-х гг.) // Сборник трудов V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». — 2020. — Т. 3. — С. 902–907. [Koval NV, Ustinov AL. The state of soviet pediatrics in the post-war period (mid-1940s — mid-1960s). Sbornik trudov V Mezhdunarodnoi (75 Vserossiiskoi) nauchno-prakticheskoi konferentsii "Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdruvookhraneniya". 2020;3:902–907. (In Russ).]
15. Зборовская Ф.И. Организация лечебно-профилактической помощи детям. — 2-е изд. — М.: Изд-во и тип. Медгиза; 1949. — 168 с. [Zborovskaya FI. Organizatsiya lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam. 2nd edn. Moscow: Publishing and printing house Medgiz; 1949. 168 p. (In Russ).]
16. Выйкин Н.А. Исторический опыт регулирования Советским государством развития системы начального профессионального образования в 1940–1990-х годах // Вестник Чувашиского университета. — 2017. — № 4. — С. 62–71. [Vyikin NA. Historical Experience of Regulating the System of Initial Vocational Education by the Soviet State in 1940–1990. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2017;(4):62–71. (In Russ).]
17. Балдин С.С., Моисеенко В.В. Путевка в жизнь. Трудовые резервы в 40–50-е годы XX в. // Россия и АТР. — 2002. — № 2. — С. 5–16. [Baldin SS, Moiseenko VV. A start in life. Russia and the Pacific. 2002;(2):5–16. (In Russ).]
18. Гончарова С.Г. Ковригина Мария Дмитриевна — «Лично ответственна за здоровье детей и женщин страны» в годы Великой Отечественной войны // Российский педиатрический журнал. — 2019. — Т. 22. — № 2. — С. 122–126. — doi: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-6-594-597> [Goncharova SG, Kovrigina Mariya Dmitrievna "Is personally responsible for the health of the country's children and women" during the Great Patriotic War. Rossiiskiy Pediatricheskij Zhurnal = Russian Pediatric Journal. 2019;22(2):122–126. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-6-594-597>]
19. Сперанский Г.Н., Тур А.Ф. Докладная записка: О необходимости создания службы здоровья растущего детского организма // Педиатрическая фармакология. — 2025. — Т. 22. — № 1. — С. 6–11. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2862> [Speransky GN, Tur AF. Memorandum «On the Need to Create Health Service for Growing Child's Organism in the Soviet Union». Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2025;22(1):6–11. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2862>]
20. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Охрана здоровья детей в годы Великой Отечественной войны // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — Т. 19. — № 1. — С. 12–19. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2080> [Albitsky VYu, Baranov AA, Sher SA. Children's Healthcare During World War II. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020;19(1):12–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2080>]
21. Приказ Минздрава СССР от 10.04.1981 № 387 «О мерах по совершенствованию медико-санитарной помощи подросткам». [Order of the USSR Ministry of Health dated April 10, 1981 No. 387 "O merakh po sovershenstvovaniyu mediko-sanitarnoi pomoshchi podrostkam". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/5365376>. Ссылка активна на 23.02.2024.
22. Приказ Минздрава СССР от 23.09.1981 № 1000 «О мерах по совершенствованию организации работы амбулаторно-поликлинических учреждений». [Order of the USSR Ministry of Health dated September 23, 1981 No. 1000 "O merakh po sovershenstvovaniyu organizatsii raboty ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdenii". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/5365376>. Ссылка активна на 22.02.2024.

23. Приказ Минздрава СССР от 11.10.1982 № 999 «О штатных нормативах медицинского и педагогического персонала городских поликлиник, расположенных в городах с населением свыше 25 тысяч человек». [Order of the USSR Ministry of Health dated October 11, 1982 No. 999 "O shtatnykh normativakh meditsinskogo i pedagogicheskogo personala gorodskikh poliklinik, raspolozhennykh v gorodakh s naseleniem svyshe 25 tysyach chelovek". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/5181329>. Ссылка активна на 26.02.2024.
24. Приказ Минздрава СССР от 19.01.1983 № 60 «О дальнейшем совершенствовании амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению в городах». [Order of the USSR Ministry of Health dated January 19, 1983 No. 60 "O dal'neishem sovershenstvovanii ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi detskomu naseleniyu v gorodakh". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/4171720>. Ссылка активна на 26.02.2024.
25. Маркова Т.С., Тимакова В.А., Шерстнев Г.Е. и др. Становление системы государственного попечения детей и научной педиатрии в России в XVIII–XIX веках // *Новый день в медицине*. — 2016. — № 3-4. — С. 135–137. [Markova TS, Timakova VA, Sherstnev GE, et al. Stanovlenie sistemy gosudarstvennogo popecheniya detei i nauchnoi pediatrii v Rossii v XVIII–XIX vekakh. *New Day in Medicine*. 2016;(3-4):135–137. (In Russ).]
26. Приказ Минздрава РСФСР от 17.09.1984 № 653 «О мерах по дальнейшему улучшению медико-санитарного обслуживания студентов ВУЗов и учащихся средне-специальных учебных заведений». [Order of the Ministry of Health of the RSFSR dated September 17, 1984 No. 653 "O merakh po dal'neishemu uluchsheniyu mediko-sanitarnogo obsluzhivaniya studentov VUZov i uchashchikhsya sredne-spetsial'nykh uchebnykh zavedenii". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/4171720>. Ссылка активна на 10.03.2024.
27. Федеральный закон от 24.07.1998 № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» (ред. от 04.08.2023 № 475-ФЗ). [Federal Law of July 24, 1998 No. 124-ФЗ "Ob osnovnykh garantiyakh prav rebenka v Rossiiskoi Federatsii" (as amended on August 04, 2023 No. 475-ФЗ). (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19558. Ссылка активна на 20.03.2025.
28. Кашепов А.В. Демографическая динамика в странах постсоветского пространства: итоги тридцатилетия // *Демографические исследования*. — 2023. — Т. 3. — № 1. — С. 52–68. — doi: <https://doi.org/10.19181/demis.2023.3.1.4> [Kashepov AV. Demographic Dynamics in the Post-Soviet Countries: Results of Thirty Years. *DEMIS. Demographic Research*. 2023;3(1):52–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.19181/demis.2023.3.1.4>]
29. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2003 № 2 «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 2.4.3.1186-03». [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2003 No. 2 "O vvedenii v deistvie sanitarno-epidemiologicheskikh pravil i normativov SanPiN 2.4.3.1186-03". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/4178906>. Ссылка активна на 20.03.2025.
30. Федеральный закон от 21.11.201 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law dated November 21, 2011 No. 323-ФЗ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii". (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895. Ссылка активна на 20.03.2025.
31. Приказ Минздрава России от 16.04.2012 № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» (ред. от 21.02.2020 № 114н). [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation dated April 16, 2012 No. 366n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya pediatricheskoi pomoshchi" (as amended on February 21, 2020 No. 114n). (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/70183024>. Ссылка активна на 20.03.2025.
32. Приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1346н «О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них». [Order of the Ministry of Health of Russian Federation dated December 21, 2012 No. 1346n "O Poryadke prokhozheniya nesovershennoletnimi meditsinskikh osmotrov, v tom chisle pri postuplenii v obrazovatel'nye uchrezhdeniya i v period obucheniya v nikh". (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255102/#review>. Ссылка активна на 20.03.2025.
33. Приказ Минздрава России от 10.08.2017 № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (ред. от 19.11.2020 № 1235н). [Order of the Ministry of Health of Russian Federation dated August 10, 2017 No. 514n "On the Procedure for Conducting Preventive Medical Examinations of Minors" (as amended on 19.11.2020 No. 1235n). (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255102/#review>. Ссылка активна на 20.03.2025.
34. Приказ Минздрава России от 7.03.2018 № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 7, 2018 No. 92n "Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizatsii okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi detyam". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/71925984>. Ссылка активна на 10.03.2024.
35. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (ред. от 25.12.2023 № 685-ФЗ). [Federal Law dated December 29, 2012 No. 273-ФЗ "Ob obrazovanii v Rossiiskoi Federatsii" (as amended on December 25, 2023 No. 685-ФЗ). (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/. Ссылка активна на 10.03.2024.
36. Рзянкина М.Ф., Кунцевич С.А., Чернышёва Н.В., Татанова Д.В. Актуальные проблемы подростковой медицины // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2010. — № 3. — С. 35–38. [Rzyankina MF, Kuntsevich SA, Tchernysheva NV, Tatanova DV. Significant problems of adolescent medicine. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2010;(3):35–38. (In Russ).]
37. Гайдук И.М., Баирова С.В., Полищук Т.В. и др. Организация медико-социальной помощи подросткам в современных условиях // *Медицина и организация здравоохранения*. — 2021. — Т. 6. — № 3. — С. 84–95. [Gaiduk IM, Bairova SV, Polishchuk TV, et al. Organization of medical and social assistance to adolescents in modern conditions. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2021;6(3):84–95. (In Russ).]
38. Орел В.И., Уерги У.Н., Ипполитова М.Ф. и др. Особенности социальной помощи подросткам и их семьям в центре охраны репродуктивного здоровья подростков // *Медицина и организация здравоохранения*. — 2022. — Т. 7. — № 2. — С. 13–21. — doi: <https://doi.org/10.56871/2742.2022.72.99.002> [Orel VI, Uergi UN, Ippolitova MF, et al. Features of social assistance to adolescents and their families in the center for the protection of adolescent reproductive health. *Medicina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2022;7(2):13–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.56871/2742.2022.72.99.002>]
39. Саламатова Т.В., Мещеряков В.В. К вопросу о деятельности отделения медико-социальной помощи детской поликлиники как инновационной организационной формы «Клиника, дружественная к молодежи» в охране репродуктивного здоровья девушек // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2016. — Т. 24. — № 1. — С. 11–15. — doi: <https://doi.org/10.1016/0869-866X-2016-1-11-15> [Salamatova TV, Meshcheriakov VV. On the issue of functioning of department of medical social care of children polyclinic as innovative organizational form "Clinic friendly to youth" in reproductive health care of girls. *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsini = Problems of social hygiene, public health and history of medicine, Russian journal*. 2016;24(1):11–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1016/0869-866X-2016-1-11-15>]
40. Нагаев Р.Я., Ахмерова С.Г., Муталов А.Г. Организация подростковой медико-социальной службы на основе проекта «Клиника, дружественная к молодежи» // *Оренбургский медицинский вестник*. — 2014. — Т. 2. — № 2. — С. 46–49. [Nagaev RYa, Akhmerova SG, Mutalov AG. Organization teenage social and health services on a project basis "clinic youth-friendly". *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2014;2(2):46–49. (In Russ).]

С.А. Шер¹, С.В. Нагорная², О.Р. Паренькова³¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² Смоленский государственный университет, Смоленск, Российская Федерация³ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

Медицинское обеспечение детского населения г. Смоленска в годы Великой Отечественной войны (к 80-летию Победы в Великой Отечественной войне)

Контактная информация:

Шер Стелла Абельевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

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

Статья поступила: 01.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

В статье представлены результаты историко-медицинского исследования, отражающие состояние медицинского обеспечения детского населения г. Смоленска во время Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. В публикации дана научно обоснованная оценка ситуации в Смоленске относительно положения и состояния здоровья детей, оставшихся на оккупированных фашистскими захватчиками территориях в годы Великой Отечественной войны, организации детского здравоохранения после освобождения оккупированных районов. Для освещения проблемы были изучены приказы и постановления правительства, медицинские отчеты, докладные записки и другие материалы Государственного архива Российской Федерации, Государственного архива Смоленской области, а также сборники документов, труды ученых-педиатров и организаторов детского здравоохранения, являвшихся участниками и свидетелями войны, публикации постсоветского периода. Проведенное исследование показало, что в годы оккупационного режима (август 1941 – сентябрь 1943 г.) медицинская помощь детскому населению Смоленска фактически не оказывалась. Были полностью разрушены все довоенные учреждения охраны материнства и младенчества. Все виды помощи осуществлялись только на платной основе. Дети не обеспечивались полноценным питанием, страдали от голода, болезней. Единственный детский стационар существовал для лечения детей, больных дифтерией. Амбулаторный прием велся врачом-педиатром в единственной городской больнице. Крайне плохое снабжение больницы, грубые нарушения санитарно-эпидемиологического режима, распространение тяжелых инфекционных заболеваний на фоне хронического голодания оставляли детям мало надежды на выживание. В ряде лечебных учреждений города руками врачей-извергов дети подвергались истязаниям: принудительному забору летально большого количества крови, используемой для лечения гитлеровских солдат и офицеров. С конца 1943 г., в 1944–1945 гг. органами здравоохранения была проделана огромная работа по организации медицинского обслуживания детей в освобожденных районах. В результате, несмотря на тяжелые последствия немецкой оккупации, в Смоленской и других областях удалось избежать значительных массовых вспышек детских инфекций.

Ключевые слова: охрана здоровья детей, г. Смоленск, Великая Отечественная война 1941–1945, детская заболеваемость, детские лечебно-профилактические учреждения, организация медицинского обслуживания детей в районах, освобожденных от немецкой оккупации

Для цитирования: Шер С.А., Нагорная С.В., Паренькова О.Р. Медицинское обеспечение детского населения г. Смоленска в годы Великой Отечественной войны (к 80-летию Победы в Великой Отечественной войне). Вопросы современной педиатрии. 2025;24(2):69–75. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2891>

В 2025 г. наша страна отмечает 80-летие Победы над нацистской Германией. Принимая во внимание всемирное историческое значение Победы советского народа в Великой Отечественной войне, Президент подписал Указ «О подготовке и проведении празднования 80-й годовщины Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов». Вот почему авторы статьи обращаются к теме охраны здоровья детей в те суровые годы, к теме подвига тружеников тыла, в том числе советских врачей-педиатров, выполнивших в невероят-

но тяжелых условиях военного лихолетья свою главную задачу — сбережение здоровья и жизни детей.

В публикации дана научно обоснованная на примере г. Смоленска оценка ситуации относительно положения и состояния здоровья детей, оставшихся на временно оккупированных фашистскими захватчиками территориях в годы Великой Отечественной войны, организации детского здравоохранения после освобождения оккупированных районов, продемонстрировано решение сложных проблем по охране здоровья детей (ОЗД) в военное время.

Авторы публикации провели историко-медицинское исследование, основанное на изучении приказов и постановлений правительства, медицинских отчетов, докладных записок и других материалов Государственного архива Российской Федерации (ГАРФ), Государственного архива Смоленской области (ГАСО), а также сборников документов, трудов ученых-педиатров и организаторов детского здравоохранения, являвшихся участниками и свидетелями войны, публикаций постсоветского периода.

Анализ исследованных документов свидетельствует о невосполнимом уроне, причиненном немецкими оккупантами населению нашей страны. Опубликованное 13 сентября 1945 г. Сообщение Чрезвычайной государственной комиссии по установлению и расследованию злодеяний нацистской Германии и ее союзников «О материальном ущербе, причиненном немецко-фашистскими захватчиками государственным предприятиям и учреждениям, колхозам, общественным организациям и гражданам СССР» свидетельствовало о том, что немецко-фашистские захватчики полностью или частично разрушили и сожгли 1710 городов и более 70 тыс. сел и деревень, лишили крова более 25 млн советских людей. Война нанесла колоссальный ущерб советскому здравоохранению. На оккупированной территории Советского Союза немецко-фашистские захватчики сожгли, полностью или частично разрушили и разграбили 40 тыс. лечебных учреждений, из них 6 тыс. больниц и родильных домов, 33 тыс. поликлиник, диспансеров, амбулаторий, медицинские высшие учебные заведения и НИИ медицинского профиля в Ленинграде, Смоленске, Воронеже, Харькове, Киеве, Днепропетровске и других

советских городах, уничтожили 60 химико-фармакологических и медико-инструментальных предприятий [1]. Из 976 санаториев наиболее пострадали санаторно-оздоровительные учреждения, расположенные в Крыму, Кавказских Минеральных Водах, Одессе. Фашисты нанесли тяжелый урон детскому оздоровительному пионерскому лагерю «Артек», детским санаториям во Всесоюзной детской здравнице г. Евпатории [2].

Наиболее жестокими преступлениями гитлеровцев являлись детоубийства на оккупированных территориях. О зверском уничтожении детей в тюрьмах, в камерах пыток, концентрационных лагерях, о проведении над ними опытов, о взятии крови для немецких солдат писала заместитель министра здравоохранения СССР М.Д. Ковригина [3].

В сборнике, опубликованном в 1942 г. инициативной группой митинга в защиту детей от фашистского варварства, представлены тысячи документов и фактов о неслыханных, чудовищных злодеяниях гитлеровцев. Его изданию предшествовал митинг в защиту детей от фашистского варварства, состоявшийся 19 апреля 1942 г. в Колонном зале Дома Союзов в Москве. Сборник заканчивался обращением, в котором выражался протест против зверств и издевательств немецких оккупантов над женщинами и детьми. Под обращением следовало 500 подписей участников митинга [4]. Приводим из указанного сборника наиболее трагичные факты, представленные свидетелями и очевидцами.

«15 декабря 1941 г. прибывшие в село Второе Плоское Курской области фашисты произвели поджог, в результате которого в селе сожжено 70 хат. В этот же день была зверски истреблена семья из 6 человек Пигатова Петра.

Stella A. Sher¹, Svetlana V. Nagornaya², Olga R. Parenkova³

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

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Providing Health Care for the Children in Smolensk During the Great Patriotic War (to the 80th Anniversary of Victory in the Great Patriotic War)

This article presents the results of historical and medical study reflecting the state of children health care in Smolensk during the Great Patriotic War of 1941–1945. The article provides scientifically based evaluation of the situation in Smolensk regarding health condition of children remained on the territories occupied by fascist invaders during the Great Patriotic War, and the organization of children's health care after the liberation of the occupied regions. We have studied government decrees, medical reports, administrative notes, and other documents from the State Archives of Russian Federation, the State Archives of Smolensk Region, as well as collections of documents, works of pediatricians and organizers of children's health care who were participants and witnesses of the war, publications of post-Soviet period to cover the issue. The study has revealed that medical help to children of Smolensk was not provided during the occupation (August 1941 – September 1943). All pre-war maternal and infant health facilities were destroyed completely. All types of health care were carried out on a fee basis. Children were not provided with proper nutrition, suffered from hunger and diseases. There were only one children's hospital for the treatment of children with diphtheria. Outpatient admission was performed by one pediatrician in the only one city hospital. Extremely poor supply in the hospital, gross violations of sanitary and epidemiological regime, spread of severe infectious diseases accompanied by chronic starvation left children with little chances on survival. Children were tortured by "doctors-monsters" in several medical institutions in the city, such as: lethal blood collection to treat Hitler's soldiers and officers. From the end of 1943, in 1944–1945 health authorities carried out enormous work to organize medical care for children in the liberated areas. As a result, there were no significant mass outbreaks of children infections in Smolensk and other regions despite the harsh consequences of the German occupation.

Keywords: children's health care, Smolensk, the Great Patriotic War of 1941–1945, children's morbidity, children's medical and preventive institutions, organization of medical services for children in areas liberated from German occupation

For citation: Sher Stella A., Nagornaya Svetlana V., Parenkova Olga R. Providing Health Care for the Children in Smolensk During the Great Patriotic War (to the 80th Anniversary of Victory in the Great Patriotic War). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):69–75. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2891>

Самого Петра и его жену Ольгу, имевшую на руках дитя в возрасте одного месяца, растерзали на глазах всего населения. После этого немецкие изверги, придя в хату Пигатева, расстреляли его троих детей и подожгли хату. Всего в селе было расстреляно 100 человек, среди них женщины и дети» [5].

«8 января 1942 г. в селе Самсоновка Солнцевского района Курской области немецкими ордами сожжено дотла, разграблено, уничтожено и предано огню все, что было можно. Самые мрачные времена в истории человечества не знают подобных зверств. Вот один из многих фактов: Гражданка Синяева Т.А., 30 лет, была выброшена из недогоревшей избы и пристрелена. Двое ее детей — одному 7 месяцев, другому 3 года — замерзли возле трупа матери» [5].

«В деревне Басмаково Глинковского района Смоленской области в первый же день фашистские изверги выгнали в поле более 200 школьников и школьниц, приехавших в деревню на уборку урожая, окружили их и зверски перестреляли» [5].

«В городе Полоцке Витебской области немецкие самолеты днем разбомбили детский сад. Дети играли на площадке перед зданием. Фашисты это прекрасно видели. Убито 25 детей» [5].

«Сообщение из Лужского района Ленинградской области. Фашисты начали брать для своих раненых кровь у детей. У двухлетней Нади, дочери гражданки Кузьминой, кровь брали четыре раза. Худенькая стала, прозрачная вся, посинела... Потом фашист сказал Кузьминой, что возьмет у ее дочери немного кожи для раненых. Обезумевшая от ужаса женщина предложила свою кожу, лишь бы спасти ребенка. Но изверг спокойно ответил, что ему нужна мягкая, гладкая, как резина кожа. Надю втащили в комнату. Испуганный ребенок рыдал. Двухлетнюю девочку стегали ремнем... Когда Кузьмина пришла в себя, она увидела, что у ее крохотной дочери вырезано десять кружочков кожи. Вся спина и грудь были исполосованы ножом фашистского зверя, именуемого врачом» [5].

О зверствах фашистских оккупантов свидетельствуют рассекреченные материалы Государственного архива Смоленской области. Первый бомбовый удар обрушился на Смоленск 24 июня 1941 г. В ночь с 28 на 29 июня в результате массированного налета были сброшены сотни зажигательных бомб, и целые улицы и кварталы города сгорели дотла. 16 июля 1941 г. войска вермахта заняли город. Оккупация Смоленска продолжалась в течение 26 месяцев и 10 дней — до 25 сентября 1943 г. На занятой врагом территории Смоленска и области оказалось большое число советских раненых и больных военнопленных, а также местных жителей и беженцев с детьми (рис. 1).

Все сохранившиеся в оккупированном городе лечебно-профилактические учреждения, как довоенные, так и развернутые здесь в первые дни войны, были взяты немецкой военной администрацией под строгий контроль. В лучших больницах и пригородных санаториях были организованы лечебные учреждения для солдат вермахта. В Смоленске в период оккупации оставались всего 20 врачей, большинство из которых занимались частной практикой [6, л. 26 об.].

Для гражданского населения города оккупационные власти оставили соматическую, инфекционную и кожно-венерическую больницы, амбулаторию и только одно детское отделение при инфекционной больнице. Дети при необходимости госпитализировались вместе со взрослыми. Вопрос о какой-либо помощи детям из еврейских или

цыганских семей вообще не стоял, все представители этих национальностей массово уничтожались. Полная трагизма история Смоленска — убийство фашистами жителей в самом крупном на территории оккупированной РСФСР Смоленском гетто [6, л. 31 об.].

Русское население также считалось фашистами расово неполноценным по сравнению с «истинными европейцами» и потому подлежало отправке на принудительные работы в Германию или уничтожению. Оккупанты не щадили ни детей, ни женщин. Младенцев расстреливали на руках матерей (рис. 2).

Сохранилось донесение от 4 октября 1943 г. от заведующего акушерско-гинекологическим отделением П.И. Кесарева члену Чрезвычайной Государственной комиссии по установлению и расследованию злодеяний немецко-фашистских захватчиков и их сообщников и причиненного ими ущерба гражданам, колхозам, общественным организациям, государственным предприятиям и учреждениям СССР (ЧГК) генералу-лейтенанту медицинской службы профессору Н.Н. Бурденко. В документе указывалось, что по разрешению оккупационных властей в начале августа 1941 г. в здании бывшего противотуберкулезного диспансера была открыта городская больница, осуществлявшая стационарную и амбулаторную помощь жителям Смоленска и окрестных деревень. П.И. Кесарев докладывал, что лечение больных в городе было платным [8]. В стационаре отсутствовали условия для соблюдения санитарно-гигиенических норм и правил: он всегда был переполнен, отмечались скученность в многоместных палатах, скудное питание. Все это приводило к высокому уровню инфекционных осложнений и смертности. В сво-

Рис. 1. Беженцы на улице оккупированного Смоленска
Fig. 1. Refugees on the street of occupied Smolensk



Источник: Немыченков В., 2023 [7].
Source: Nemychenkov V., 2023 [7].

Рис. 2. Молитва перед расстрелом
Fig. 2. Prayer before execution



Источник: Немыченков В., 2023 [7].
Source: Nemychenkov V., 2023 [7].

их показаниях П.И. Кесарев указывал на ужасающие факты бесчеловечного поведения фашистских захватчиков и их приспешников, постоянные унижения пациенток и угрозу их жизни. По словам П.И. Кесарева, одну из пациенток на 7-е сутки после родов забрали на расстрел из родильного отделения, куда ее привезли из тюрьмы гестапо со схватками. О судьбе ребенка не упоминалось. Насилие над женщинами было частым явлением. Так, одной из его пациенток стала 14-летняя девочка с разрывом промежности [6, л. 31 об.].

На протяжении всего периода времени фашистского режима распространенность венерических и инфекционных заболеваний приобрела угрожающие масштабы. Особенно страдали дети. Во время оккупации врачом-педиатром городской амбулатории работал Н. Бараненко, оставивший свидетельские показания после освобождения города: *«Сердце сжималось от боли при виде этих малышей, страдающих от жестоких условий жизни. Дети в большом проценте погибали от голода и заболеваний. Особенно страдали дети от инфекционных заболеваний, в частности от дифтерии»*. Описывая тяжелую ситуацию с высокой заболеваемостью дифтерией среди детского населения Смоленска, он указывал, что в городе невозможно было достать противодифтерийную сыворотку для больных детей. Когда несколько доз сыворотки выделялось для инфекционного стационара, обезумевшие от горя матери бежали на базар, чтобы продать свою последнюю вещь, купить яйца, которые они обменивали на лечебную сыворотку у немцев. Так выглядела «возможность получить квалифицированную медицинскую помощь и надлежащий больничный уход» [9].

Дети оккупированного Смоленска находились под угрозой еще одной ужасающей опасности. Для раненых фашистов была нужна кровь, и немецкие врачи проводили с этой целью бесчеловечные заборы крови не только у военнопленных красноармейцев, но и у детей, обманом или силой забирая их из дома, из интерната или школы. Документальное свидетельство тому — протокол допроса помощника лекаря Рудольфа Модиса,

служившего в военном лазарете № 551 в Смоленске с сентября 1941 по апрель 1943 г. Он неоднократно лично проводил забор крови. Военные врачи отдавали предпочтение крови детей и подростков, в том числе воспитанников детских учреждений. Особенно ценной считалась кровь 5-летних детей. При этом одновременно брали по 600–800 куб. см при норме для взрослого человека с усиленным питанием не более 350–400 куб. см крови [10].

Чрезвычайно трудным оказалось положение детских домов, которые не успели эвакуироваться. Только благодаря неимоверным усилиям оставшихся сотрудников они

продолжали существовать. За период оккупации в Аношенском детдоме Бухановского сельсовета Вяземского района Смоленской области расстреляли, замучили, уморили голодом 113 детей, еще 70 разбродились по соседним селам [11]. Детский дом в селе Сож, по свидетельству его заведующей А.И. Сергеевой, был организован 15 июня 1942 г. Оккупационные власти установили мизерные нормы выдачи продуктов для детдома, но начальник Смоленского района Л.Н. Бибилов делал все возможное, чтобы дети не голодали. При отступлении в сентябре 1943 г. гитлеровцы готовились уничтожить всех детей, и только быстрое освобождение территории советскими войсками сохранило им жизни [8].

С первых дней оккупации в Смоленске начал действовать приказ об обязательной трудовой повинности населения захваченных территорий. На бирже труда в обязательном порядке регистрировались все жители города, в том числе юноши с 16 лет, девушки с 17 лет. Но среди направляемых на принудительные работы были даже дети 12-летнего возраста. Дети и подростки выполняли непосильно тяжелые работы, и наказывали их наравне со взрослыми. Тех, кто не был способен выйти на работу через 3 дня, расстреливали [12]. Для 12–14-летних детей, заключенных в лагеря, почти не оставалось шансов остаться в живых [6, л. 42 об.].

Когда нацисты начали массово угонять молодежь, начиная с 15-летнего возраста, в трудовые лагеря Западной Европы, медицинские работники, пытаясь помочь родителям детей, выдавали фиктивные справки о неизлечимых или инфекционных болезнях, часто ценой собственной жизни укрывали и сберегали тех, кто был приговорен нацистами к уничтожению. Среди таких — проживавшие в Смоленске врачи Семенова и Максимова (инициалы в документе не указаны. — Прим. авт.) [6, л. 43].

Архивные документы ЧГК свидетельствуют о колоссальном ущербе — более 61,5 млн рублей, нанесенном сети лечебных учреждений г. Смоленска. В городе были полностью или частично разрушены все лечебно-профилактические учреждения охраны здоровья детей. Даже те, что работали в период оккупации, фашисты взорвали и сожгли при отступлении [13].

Отступая, гитлеровцы использовали тактику выжженной земли. *«Стены раненых, крики обезумевших матерей, малолетних детей сплетались с автоматными очередями, разрывом гранат и смехом гитлеровских бандитов»* (рис. 3).

Согласно архивным материалам, в первые дни освобождения от немецко-фашистских оккупантов сразу же был проведен подворный обход с целью выявления наличия детей, в результате которого при первой регистрации по г. Смоленску выявили 787 детей, из них 168 младенцев до 1 года. После взятия на учет сохранившихся помещений приступили к организации детских лечебно-профилактических учреждений. С 9 ноября 1943 г. начала работать первая городская детская консультация, в феврале 1944 г. — вторая консультация Заднепровского района. К 31 августа 1944 г. количество детей от 0 до 14 лет равнялось 6059, число младенцев до 1 года — 609; функционировало несколько детских лечебно-профилактических учреждений (без больниц и роддома), в которых работали 6 педиатров, 16 медсестер. Они осуществляли амбулаторные приемы и посещения на дому больных, патронажи грудных детей, проводили прививки от оспы, дифтерии, вве-

Рис. 3. Дети Смоленщины, оставшиеся без родителей, 1943 г.

Fig. 3. Children of Smolensk region left without parents, 1943



Источник: Немыченков В., 2023 [7].
Source: Nemychenkov V., 2023 [7].

дение противокоревых сывороток, санпросветработу [14, л. 165–166].

В оккупированных районах заболеваемость и смертность детей были очень высокими. Об этом свидетельствуют результаты обследования специальными бригадами, направленными Центральным педиатрическим институтом Наркомздрава РСФСР через несколько недель после освобождения городов от немецких оккупантов в помощь местным органам здравоохранения. Такие медицинские бригады выезжали в Смоленск, Орел, Воронеж, Курск, Ростов, Пятигорск и другие города [15].

В рассекреченных архивных материалах имеется отчет бригады сотрудников Центрального научно-исследовательского педиатрического института Наркомздрава РСФСР, командированной в освобожденный от оккупации Смоленск для ознакомления и изучения состояния здоровья и физического развития детей. Бригада в составе старшего научного сотрудника доцента С.Л. Дуб, кандидата медицинских наук З.А. Райсфельд и медсестры Н.И. Шаляпиной работала в городе с 18 января по 4 февраля 1944 г. За указанный период медики из столицы провели исследование физического развития 1900 детей и врачебный клинический осмотр 904 детей в трех детских садах, пяти школах, детском доме и детской консультации. В документе отмечено, что не удалось осмотреть всех детей, не были предоставлены статистические данные осмотров всех учреждений. Согласно данным архивного документа, санитарное состояние детсада № 1 с учетом военного времени описывалось как вполне удовлетворительное: дети чистые, питание достаточное. Детсад даже содержал двух коров, которые в среднем ежедневно давали 5–6 литров молока. Что касается детсада № 2, в отчете указывалось на очень тесное помещение, мало соответствовавшее назначению. В одной из комнат, где взвешивали грудных детей, также работал бухгалтер, раздевался персонал кухни, стояло грязное ведро, заменявшее отсутствовавшие в детсаду горшки. Не было раздевалки для детей. Из-за отсутствия кроватей и раскладушек дети были лишены дневного сна. В детсадах № 4 и № 8 санитарное состояние отмечалось как удовлетворительное. Вместе с тем, комиссия сочла недостаточным медицинский надзор во всех детсадах: не работали медсестры, а прикрепленные врачи работали только в двух учреждениях. При осмотре у части детей медики обнаружили признаки туберкулезной интоксикации и явно выраженного малокровия, а также чесотку, импетиго и гельминтозы. Некоторые статистические дан-

ные представлены в таблице, в которой отражены сохранившиеся в отчете результаты обследования детей двух детсадов, трех школ и детдома [14, л. 1–2 об.].

Данные комиссии по пяти смоленским школам показали, что санитарное состояние учреждений оставляло желать лучшего. За исключением начальной школы, в школьных классах было холодно, и дети занимались в верхней одежде. Отмечалось плохое состояние обуви и одежды, у многих детей не было нательного белья, из-за отсутствия обуви некоторые не могли регулярно посещать школу. В начальной школе Красноармейского района были осмотрены 188 детей, из которых 6% составляли ослабленные дети с заметными признаками туберкулезной интоксикации и явного малокровия. 26,6% детей имели гипотрофию I–II степени. Глистная инвазия обнаружена у 8%, чесотка и импетиго — у 7%. В школе № 1 из осммотренных 237 школьников 3,8% составляли ослабленные дети с признаками туберкулезной интоксикации и явлениями малокровия, 19% — дети с гипотрофией I–II степени. Чесотку выявили у 1,25%, гельминтозы — у 2% детей. Осмотр 205 детей, проводившийся врачом в школе № 2, показал, что у многих детей из младших классов обнаружены педикулез, «грязное содержание тела и расчесы» [14, л. 3]. При этом в школе работала прикрепленная медсестра. Сведения по детям с тубинтоксикацией, малокровием, гельминтозам, импетиго и чесоткой представлены в таблице.

В отчете подчеркивалось, что ослабленные дети и дети пониженного питания встречались преимущественно среди школьников младших классов до 11–12 лет. Все данные, полученные комиссией при обследовании детей, были переданы заведующим школами, медсестрам или врачу Н.К. Бараненко. Значительная часть детей из числа ослабленных, истощенных и больных направлялись на консультацию в областную больницу. Им выдавали справки для получения туберкулезного пайка.

В детдоме г. Смоленска комиссия осмотрела 80 детей в возрасте от 4 до 13 лет. Санитарное состояние было признано неудовлетворительным. Из-за тесноты помещения или его нерационального использования дети спали по трое на кровати, даже в изоляторе, где находились больные дети, нательное белье выглядело грязным. Изолятор не отапливался. Питание было явно недостаточным и весьма непривлекательным. Из данных, представленных в таблице, следует, что из всех осммотренных учреждений в детдоме отмечались наихудшие показатели.

Детская консультация содержалась в чистоте. Врачи и сестры по квалификации соответствовали своему назна-

Таблица. Статистические данные обследования детей двух детсадов, трех школ и детдома г. Смоленска в феврале 1944 г.

Table. Statistical data of children examination from two kindergartens, three schools, and orphanage in Smolensk in February 1944

Детское учреждение	Число детей с тубинтоксикацией и анемией		Число детей с гипотрофией I–II степени		Число детей с глистной инвазией		Число детей с чесоткой и импетиго	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Детсад № 1 (ул. Крупской)	13	16	19	24	нет данных	–	нет данных	–
Детсад № 2 (Соборная пл.)	10	16	15	24	нет данных	–	нет данных	–
Школа начальная Красноармейского района	12	6	50	26,6	15	8	13	7
Школа № 1 (Ратчевка)	9	3,8	46	19	5	2	3	1,25
Школа начальная № 2	12	5	51	25	17	8,3	7	3,4
Детдом г. Смоленска	13	16,3	23	30	6	7,5	23	29

чению; проводился систематический медсестринский патронаж детей. Однако в консультации отсутствовали отдельные кабинеты для осмотра детей, осмотры проводились в одной общей комнате. Большим недостатком в работе являлось отсутствие весов. Необходимо было ускорить открытие молочной кухни. Осмотрен только 31 ребенок ясельного возраста. В городе не работали ни одни ясли [14, л. 3–4].

Комиссия педиатрического института составила комплекс практических мероприятий, которые желательно было провести в связи с выявленными недостатками: 1) детсадам по возможности дать дополнительное питание ослабленным детям; наладить дневной отдых детей; прикрепить врачей к тем детсадам, где они отсутствовали; 2) школам усилить борьбу с педикулезом; по возможности улучшить питание для ослабленных детей в столовой; 3) детдому принять все необходимые меры к улучшению его санитарного состояния [14, л. 4–4 об.].

Оценивая общее состояние инфекционной заболеваемости среди детей освобожденных в 1943 г. районов, следует подчеркнуть, что, несмотря на тяжелые последствия немецкой оккупации, наличие ряда неблагоприятных жилищно-бытовых условий, в Смоленске значительных массовых вспышек детских инфекций удалось избежать. Аналогичная ситуация отмечалась в Курской, Орловской и других освобожденных от немецкой оккупации областях. Это был прямой результат эффективных мероприятий, проведенных советскими органами власти и непосредственно медицинскими работниками в борьбе с заболеваемостью детского населения оккупированных территорий. Органами здравоохранения с конца 1943 г. и в 1944–1945 гг. была проделана огромная работа по возобновлению медицинского обслуживания детей в районах, освобожденных от немецкой оккупации. Но это были лишь первые шаги ликвидации тяжелых последствий варварских разрушений, причиненных фашистами детскому здравоохранению [16].

Таким образом, в годы оккупационного режима (август 1941 – сентябрь 1943 г.) медицинская помощь детскому населению Смоленска фактически не оказывалась. Были полностью разрушены все довоенные учреждения охраны материнства и младенчества. Все виды медицин-

Рис. 4. Памятник «Опаленный цветок», г. Смоленск

Fig. 4. Monument “Scorched Flower”, Smolensk



Источник: официальный сайт Администрации г. Смоленска [17].
Source: Official website of the Smolensk administration [17].

ской помощи осуществлялись на платной основе. Хирургическое стационарное лечение детей было возможно лишь в одном отделении со взрослыми. Дети не обеспечивались полноценным питанием, страдали от голода, болезней. Единственный детский стационар существовал для лечения преимущественно дифтерии, однако противодифтерийной сыворотки практически не было. Амбулаторный прием осуществлялся врачом-педиатром в единственной городской больнице. Крайне плохое снабжение больницы, ее работа с грубыми нарушениями санитарно-эпидемиологи-

ческого режима, без необходимого оборудования, распространение тяжелых инфекционных заболеваний на фоне хронического голодания оставляли детям мало надежды на выживание. В ряде лечебных учреждений города руками врачей-извергов дети подвергались истязаниям: принудительному забору летально большого количества крови, используемой для лечения гитлеровских солдат и офицеров. С конца 1943 г. и в 1944–1945 гг. органами здравоохранения была проделана огромная работа по организации медицинского обслуживания детей в освобожденных районах. В результате, несмотря на тяжелые последствия немецкой оккупации, в Смоленской и других областях удалось избежать значительных массовых вспышек детских инфекций.

В 2005 г. в Смоленске вблизи площади Победы, в Парке пионеров по инициативе Смоленской региональной организации «Бывшие малолетние узники фашистских концлагерей» установлен особый памятник (рис. 4). Смоленский скульптор А.С. Парфенов назвал свою работу «Опаленный цветок». Памятник представляет собой скульптурное изображение множества хрупких детских тел, слившихся вместе в шар-цветок. Под шаром подписаны названия концлагерей. Слова, начертанные на постаменте, — строки из стихотворения смоленского поэта Е.В. Ильина: «Память о детских загубленных душах — вечный отзвук жестокой войны». Монумент сооружен в память о безвинно погибших малолетних узниках фашистских лагерей [17].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.А. Шер — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редактирование.

С.В. Нагорная — поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста.

О.Р. Паренькова — поиск и анализ литературы, обработка исходного материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Stella A. Sher — manuscript concept and design, literature analysis, manuscript writing, editing.

Svetlana V. Nagornaya — literature search and analysis, material preparation, manuscript writing.

Olga R. Parenkova — literature search and analysis, material preparation.

ORCID

С.А. Шер

<https://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

С.В. Нагорная

<https://orcid.org/0000-0001-9110-0645>

О.Р. Паренькова

<https://orcid.org/0000-0002-8710-0201>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Правда*. — 1945. — 13 сентября (№ 219 (9990)). — С. 2–3. [*Pravda*. 1945. September 13 (No. 219 (9990)).] (In Russ.)]
2. Шер С.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Санаторно-курортная оздоровительная помощь детскому населению Советского Союза в послевоенное время (1946–1950 гг.) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2023. — Т. 102. — № 4. — С. 219–225. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-4-219-225> [Sher SA, Albitskiy VYu, Ustinova NV. Sanatorium and resort recreation services for child population in USSR in post-WWII period (1946 to 1950). *Pediatrica. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(4):219–225. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-4-219-225>]
3. Ковригина М.Д. *Война и дети*. — М.: Дом; 1995. — 48 с. [Kovrigina MD. *Voyna i deti*. Moscow: Dom; 1995. 48 p. (In Russ.)]
4. Клятва народа // *Правда*. — 1942. — 20 апреля (№ 110). [Klyatva naroda. *Pravda*. 1942. April 20 (No. 110).] (In Russ.)] Доступно по: <http://mpgu.su/wp-content/uploads/2020/04/Правда-№110-от-20.04.1942.pdf>. Ссылка активна на 11.01.2025.
5. *Смерть детоубийцам!* Сборник документов. — М.: Изд-во ЦК ВЛКСМ «Молодая гвардия»; 1942. — 56 с. [*Smert' detoubiitsam!* Collection of documents. Moscow: Publishing House of the Komsomol Central Committee “Molodaya gvardiya”; 1942. 56 p. (In Russ.)]
6. Государственный архив Смоленской области (ГАСО). Ф. Р-1630. Оп. 2. Д. 4. — Л. 26 об., 31–33, 42 об., 43. [State Archive of the Smolensk Region (SASR). Fund R-1630. Inventory 2. Case 4. L. 26 reverse, 31–33, 42 reverse, 43 (In Russ.)]
7. Немыченков В. Смоленск в годы войны (1941–1943 гг.). К 80-летию освобождения Смоленска от немецко-фашистских захватчиков (1943–2023 гг.) // *Православие.ру*. — 2023. [Nemychenkov V. Smolensk v gody voyny (1941–1943 gg.). K 80-letiyu osvobodzheniya Smolenska ot nemetsko-fashistskikh zakhvatchikov (1943–2023 gg.). *Orthodox Christianity*. 2023. (In Russ.)] Доступно по: <https://pravoslavie.ru/156238.html>. Ссылка активна на 12.04.2025.
8. ГАСО. Ф. Р-1630. Оп. 2. Д. 19. — Л. 7. [SASR. Fund R-1630. Inventory 2. Case 19. L. 7. (In Russ.)]
9. Государственный архив Российской Федерации (ГАРФ). Ф. Р-7021. Оп. 44. Д. 15. — Л. 66–68. [State Archive of the Russian Federation (SARF). Fund R-7021. Inventory 44. Case 15. L. 66–68. (In Russ.)]
10. Информация о судебном процессе по делу немецких военнопленных, обвиняемых в преступлениях против мирного населения в период оккупации г. Смоленска и Смоленской области, опубликованная в газете «Правда». 16–20 декабря 1945 г. // *Правда*. — 1945. — 16–20 декабря (№ 298–301). [Informatsiya o sudebnom protsesse po delu nemetskikh voennosluzhashchikh, obvinyaemykh v prestupleniyakh protiv mirnogo naseleniya v period okkupatsii g. Smolenska i Smolenskoj oblasti, opublikovannaya v gazete “Pravda”. December 16–20, 1945. *Pravda*. 1945. December 16–20 (No. 298–301). (In Russ.)] Доступно по: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/370030#mode/inspect/page/4/zoom/4>. Ссылка активна на 07.04. 2025.
11. Акт о преступлениях немецко-фашистских оккупантов в отношении воспитанников Аношенского детского дома Бухановского сельского совета Вяземского района. 6 августа 1943 г. // ГАСО. Ф. Р-1630. Оп. 1. Д. 304. — Л. 79. [Akt o prestupleniyakh nemetsko-fashistskikh okkupantov v otnoshenii vospitannikov Anoshenskogo detskogo doma Bukhanovskogo sel'skogo soveta Vyazemskogo raiona. August 6, 1943. GASR. Fond R-1630. Inventory 1. Case 304. L. 79. (In Russ.)] Доступно по: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/369954-akt-o-prestupleniyah-nemetsko-fashistskikh-okkupantov-v-otnoshenii-vospitannikov-anoshenskogo-detskogo-doma-buhanovskogo-selskogo-soveta-vyazemskogo-rayona-6-avgusta-1943-g#mode/inspect/page/1/zoom/4>. Ссылка активна на 07.04. 2025.
12. *Смоленская область в годы Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.): сборник документов и материалов*. — М.: Московский рабочий; 1977. — С. 322–323. [*Smolenskaya oblast' v gody Velikoi Otechestvennoi voyny (1941–1945 gg.)*: Collection of documents and materials. Moscow: Moskovskii rabochii; 1977. pp. 322–323. (In Russ.)]
13. 75 лет без войны Смоленская область. Цифры и факты: статистический сборник / Смоленскстат. — Смоленск; 2020. — 114 с. [75 let bez voyny Smolenskaya oblast'. *Tsifry i fakty*: Statistical collection. Smolenskstat. Smolensk; 2020. 114 p. (In Russ.)] Доступно по: https://67.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/e0R58hg0/Сборник_%2075%20лет%20без%20войны%20Смоленская%20область.%20Цифры%20и%20факты.pdf. Ссылка активна на 01.04.2025.
14. ГАСО. Ф. Р-3400. Оп. 1. Д. 18. Отчет о работе по организации детской помощи в период с 1.10.1943 г. по 1.09.1944 г. — Л. 1–2 об., 2 об.–4 об., 165–166. [SASR. Foundation R-3400. Inventory 1. Case 18. *Report on the organisation of child care in the period from 1.10.1943 to 1.09.1944*. L. 1–2 reverse, 2 reverse–4 reverse, 165–166. (In Russ.)]
15. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Советская система охраны здоровья детей в годы Великой Отечественной войны / под ред. А.А. Баранова. — М.: ПедиатрЪ; 2022. — 112 с. [Albitskiy VYu, Sher SA. *Sovetskaya sistema okhrany zdorov'ya detei v gody Velikoi Otechestvennoi voyny*. Baranov AA, ed. Moscow: Pediatr; 2022. 112 p. (In Russ.)]
16. Мананникова Н.В. Медицинское обслуживание детей в освобождённых от немецкой оккупации районах РСФСР // *Труды Пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям*. — М.: Медгиз; 1948. — С. 13–17. [Manannikova NV. *Meditsinskoe obsluzhivanie detei v osvobodzhennykh ot nemetskoj okkupatsii rayonakh RSFSR*. In: *Trudy Plenumov Soveta lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam*. Moscow: Medgiz; 1948. pp. 13–17. (In Russ.)]
17. Памятник «Опаленный цветок» // Администрация города Смоленска: официальный сайт. [Monument “Scorched Flower”. In: *Administration of the city of Smolensk*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.smoladmin.ru/o-smolenske/turizm/dostoprimechatelnosti/pamyatniki/pamyatnik-opalennyj-cvetok>. Ссылка активна на 07.04. 2025.

А.Н. Лазарева¹, А.Ю. Ртищев^{2, 3}, И.Г. Воронцова³, И.Г. Рыбкина², Е.Е. Петрайкина^{2, 3}¹ Детская городская поликлиника № 122, Москва, Российская Федерация² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Дебют сахарного диабета 1-го типа у детей, перенесших COVID-19: одномоментное исследование

Контактная информация:

Петрайкина Елена Ефимовна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), врач детский эндокринолог эндокринологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Статья поступила: 18.05.2024, принята к печати: 16.04.2025

Обоснование. В период пандемии COVID-19 была выдвинута гипотеза о связи перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с развитием диабетического кетоацидоза (ДКА) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа (СД1). Результаты проверки этой гипотезы остаются противоречивыми. **Цель исследования** — изучить ассоциацию перенесенного COVID-19 с клиническими характеристиками дебюта СД1 у детей. **Методы.** В исследование включали данные медицинской документации пациентов с впервые установленным СД1, госпитализированных в период с марта 2020 по март 2021 г. Основную группу составили пациенты с IgG к SARS-CoV-2 ≥ 10 Ед/мл при поступлении в стационар, контрольную — пациенты без лабораторных признаков COVID-19. В числе характеристик СД1 регистрировали клиническую форму манифестации заболевания (гипергликемия, кетоз, ДКА), а также тяжесть ДКА на основании значений pH крови (легкая степень — pH $\geq 7,3$; средняя степень — 7,1–7,2; тяжелая степень < 7,1).

Результаты. Основную группу составили данные 119 детей, контрольную — 320 с впервые установленным СД1. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В основной группе у 35 (29,4%) пациентов СД1 манифестировал с гипергликемией, у 41 (34,5%) — с кетозом, у 43 (36,1%) — с ДКА; в контрольной группе такой дебют был отмечен у 81 (25,3%), 89 (27,8%) и 150 (46,9%) пациентов соответственно ($p = 0,127$). В основной группе ДКА легкой степени был у 9 (20,9%), средней степени — у 24 (55,8%), тяжелой степени — у 10 (23,3%); в контрольной группе — у 36 (24%), 73 (48,7%) и 41 (27,3%) пациента соответственно ($p = 0,747$). **Заключение.** Перенесенный COVID-19 не ассоциирован с клинической формой и тяжестью ДКА при манифестации СД1.

Ключевые слова: дети, COVID-19, впервые выявленный сахарный диабет 1-го типа, манифестация, диабетический кетоацидоз

Для цитирования: Лазарева А.Н., Ртищев А.Ю., Воронцова И.Г., Рыбкина И.Г., Петрайкина Е.Е. Дебют сахарного диабета 1-го типа у детей, перенесших COVID-19: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(2):76–82. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2899>

Anastasiya N. Lazareva¹, Alexey Yu. Rtishchev^{2, 3}, Irina G. Vorontsova³, Irina G. Rybkina², Elena E. Petraykina^{2, 3}¹ Children's City Outpatients Clinic No. 122, Moscow, Russian Federation² Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Type 1 Diabetes Onset in Children after COVID-19: Cross-Sectional Study

Background. The hypothesis on correlation between SARS-CoV-2 infection and diabetic ketoacidosis (DKA) development in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (T1D) was proposed during the COVID-19 pandemic. The results of testing this hypothesis remain contradictory.

Objective. Aim of the study — to analyse the correlation between COVID-19 and clinical characteristics of T1D onset in children. **Methods.** The study included data from the medical records of patients with newly diagnosed T1D and hospitalized from March 2020 to March 2021. The study group included patients with IgG to SARS-CoV-2 ≥ 10 U/ml at hospital admission, control group — patients with no laboratory signs of COVID-19. Clinical forms of disease manifestation (hyperglycemia, ketosis, DKA) were recorded among T1D features, as well as DKA severity according to blood pH levels (mild — pH ≥ 7.3 ; moderate — pH = 7.1–7.2; severe — pH < 7.1). **Results.** The study group included data from 119 children, the control group — 320 with newly established T1D. Both groups were comparable in gender and age. T1D manifested with hyperglycemia in 35 (29.4%) patients, with ketosis — in 41 (34.5%), with DKA — in 43 (36.1%) in the study group; and in 81 (25.3%), 89 (27.8%) and 150 (46.9%) patients in the control group, respectively ($p = 0.127$). DKA was mild in 9 (20.9%), moderate in 24 (55.8%), and severe in 10 (23.3%) patients of study group; and in 36 (24%), 73 (48.7%) and 41 (27.3%) patients in the control group, respectively ($p = 0.747$). **Conclusion:** COVID-19 is not associated with the clinical form and severity of DKA at T1D onset.

Keywords: children, COVID-19, newly diagnosed type 1 diabetes, manifestation, diabetic ketoacidosis

For citation: Lazareva Anastasiya N., Rtishchev Alexey Yu., Vorontsova Irina G., Rybkina Irina G., Petraykina Elena E. Type 1 Diabetes Onset in Children after COVID-19: Cross-Sectional Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(2):76–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2899>

ОБОСНОВАНИЕ

Вирус SARS-CoV-2 характеризуется тропизмом к клеткам органов эндокринной системы [1, 2], в том числе к β -клеткам поджелудочной железы [3, 4]. При инфицировании последних вирус индуцирует их апоптоз или вызывает снижение продукции инсулина и, как следствие, вызывает гипергликемию [5, 6]. После пандемии COVID-19 было обнаружено, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 ассоциирована с манифестацией сахарного диабета 1-го типа (СД1) [7–9], в том числе тяжелой формы — диабетического кетоацидоза (ДКА) [7, 10]. Последнее, однако, в ряде исследований не было подтверждено [11, 12]. При этом отмечено, что причинами такого дебюта СД1 в период пандемии могли быть недостаточная осведомленность пациентов о симптомах заболевания [12], откладывание обращения за медицинской помощью из-за страха заражения вирусом [13, 14] и соблюдение рекомендаций по социальной изоляции [15, 16]. Противоречивость данных о связи перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с манифестацией СД1 явилась основанием для проведения исследования, представленного ниже.

Цель исследования

Изучить ассоциацию перенесенного COVID-19 с клиническими характеристиками дебюта СД1 у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали данные детей, госпитализированных в отделения эндокринологии, реанимации и интенсивной терапии, а также педиатрическое соматическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы (Москва) в период с 01.03.2020 по 01.03.2021. Данные получены из медицинской документации — историй болезни стационарных больных. Все лабораторные данные для периода исследования получены в Центральной клинико-диагностической лаборатории Морозовской больницы.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети в возрасте от 0 до 17 лет включительно с диагнозом: «Впервые выявленный сахарный диабет 1-го типа». Данные пациентов, перенесших COVID-19, включали в основную группу, без инфекции — в контрольную группу. Перенесенный COVID-19 устанавливали при концентрации IgG к SARS-CoV-2 ≥ 10 Ед/мл [17]. В период исследования (01.03.2020 по 01.03.2021) концентрацию IgG к SARS-CoV-2 определяли при поступлении ребенка в стационар количественным методом на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе CL-6000i (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, Китай). Пороговое значение концентрации IgG установлено в соответствии с инструкцией к набору реагентов, что подтверждено в ряде исследований [18–20]. Положительный результат исследования на IgG к SARS-CoV-2, согласно инструкции, указывает на «предыдущую или недавнюю инфекцию». Согласно заявлению производителя набора реагентов, чувствительность метода составляет 100%, специфичность — 93,4%, аналитическая чувствительность — 1,1 Ед/мл.

Критерии не включения: отсутствие данных о концентрации IgG к SARS-CoV-2 и COVID-19 при поступлении в стационар. Последний диагностировали при получении положительного результата теста на РНК вируса SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реак-

ции с использованием набора реагентов «АмплиПрайм SARS-CoV-2 DUO» (НекстБио, Россия) на амплификаторе нуклеиновых кислот CFX96 Touch (Bio-Rad, США).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

В соответствии с врачебным заключением, указанным в медицинской документации, регистрировали три клинические формы дебюта СД1: гипергликемию, кетоз, ДКА. Степень тяжести ДКА определяли при поступлении на основании значений pH крови (легкая степень — $\text{pH} \geq 7,3$; средняя степень — $7,1-7,2$; тяжелая степень — $< 7,1$) [21]. Исследование pH в период исследования проводили на анализаторе газов крови ABL800 (Radiometer, Дания).

Дополнительные показатели исследования

Учитывали данные об уровне гликированного гемоглобина, концентрации глюкозы в капиллярной крови и С-пептида в венозной крови в первые сутки в стационаре, регистрировали случаи дефицита массы тела при поступлении, а также суточную дозу инсулина на 1 кг массы тела при выписке из стационара.

В период исследования уровень гликированного гемоглобина в венозной крови определяли на анализаторе D-10 (BioRad, США) методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления, концентрацию глюкозы в капиллярной крови — на анализаторе газов крови ABL800 (Radiometer, Дания), С-пептида в венозной крови — на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000XPI (Siemens, США). Дефицит массы тела (прогрессирующая потеря массы тела — характерный клинический признак СД1, влияет на тяжесть состояния пациента, отягощая манифестацию) устанавливали при SDS (standard deviation score) индекса массы тела (ИМТ) $< -2,0$ [22]. Измерение роста и массы тела пациентов проводилось в первые сутки поступления в стационар, расчет SDS ИМТ выполнен в программе Auxology, версия 1.0 b17 (Pfizer, США).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый объем выборки исследования предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ SPSS, версия 27.0 (IBM, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Сравнение групп по количественным показателям проведено с применением t -критерия Стьюдента для независимых выборок, в случае качественной зависимой переменной для сравнения частот между группами использовали критерий хи-квадрат или точный тест Фишера (при ожидаемой частоте наблюдений хотя бы в одной ячейке < 5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом Морозовской детской городской клинической больницы (протокол № 173-1 от 07.10.2021). Информированное добровольное согласие на использование данных в научных целях подписывали законные представители пациентов в возрасте до 15 лет и самостоятельно пациенты в возрасте ≥ 15 лет по установленному в Морозовской больнице образцу при поступлении. Все данные, извлеченные из медицинской документации, анонимизировали. Доступ к исходным данным ограничен (полный доступ к этой информации имеют только члены исследовательской группы).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В период исследования в Морозовскую больницу были госпитализированы более 1,5 тыс. детей с СД1, из них треть (35%) — с впервые установленным СД1 (см. рисунок). Количественное определение концентрации IgG к SARS-CoV-2 выполнено у 452 больных, из числа которых COVID-19 при госпитализации диагностирован у 13 (положительный тест на РНК SARS-CoV-2; исключены из исследования). Перенесенный COVID-19 (положительный тест на IgG к SARS-CoV-2) установлен у 119 больных (основная группа), без COVID-19 в прошлом или при госпитализации были 320 детей (контрольная группа). Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту детей (табл. 1).

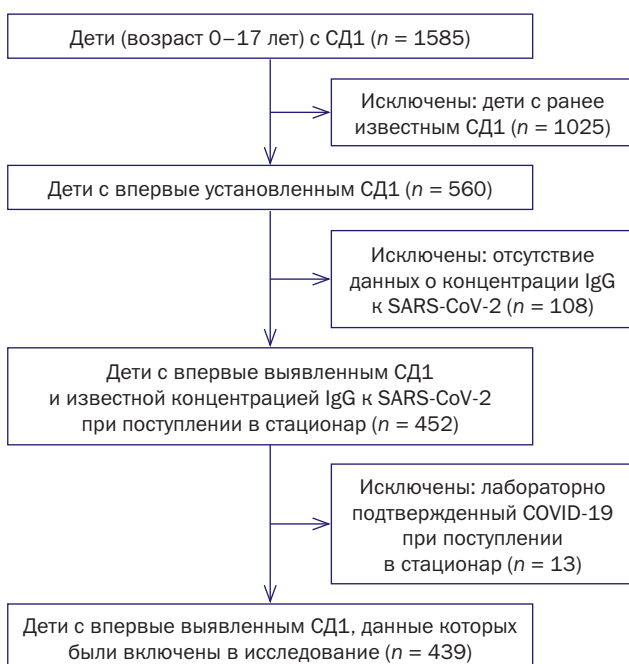
Основные результаты исследования

Распределение клинических форм дебюта СД1 в сравниваемых группах не различалось (табл. 2). Каждый четвертый больной в дебюте СД1 госпитализирован с гипергликемией, около 30% — с кетозом, менее половины — с ДКА. Распределение больных с ДКА в дебюте СД1 по степени тяжести кетоацидоза в сравниваемых группах также не различалось. При этом около половины больных госпитализированы с ДКА средней степени тяжести, 27% — с тяжелым ДКА (см. табл. 2).

Дополнительные результаты исследования

Показатели углеводного обмена (доля гликированного гемоглобина, концентрация глюкозы и С-пептида) при госпитализации, а также средняя суточная доза инсулина на 1 кг массы тела при выписке из стационара (данные о длительности госпитализации не собирали) у детей в сравниваемых группах не различались (табл. 3). При этом доля гликированного гемоглобина выше верхней границы референсного интервала при поступлении обнаружена у 118 (99,2%) детей в основной группе и у 317 (99,1%) — в контрольной ($p > 0,999$), гипергликемия — у 116 (97,5%) и 311 (97,2%) ($p > 0,999$),

Рис. 1. Схема формирования выборки исследования
Fig. 1. Study sample design



Примечание. СД1 — сахарный диабет 1-го типа.

Note. T1D (СД1) — type 1 diabetes.

концентрация С-пептида ниже нижней границы референсного интервала — у 106 (89,1%) и 304 (95,0%) соответственно ($p = 0,026$). Дефицит массы тела в дебюте СД1 зарегистрирован у 16 (13,4%) детей в основной группе и у 71 (22,2%) — в контрольной ($p = 0,041$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Перенесенный COVID-19 не ассоциирован с клинической формой дебюта СД1 у детей, степенью выраженности ДКА, состоянием углеводного обмена и дозой инсулина, используемой для коррекции гликемии.

Ограничения исследования

Согласно российским данным, общая серопревалентность к SARS-CoV-2 среди детей в возрасте 1–17 лет (март-август 2020 г.) составляла около 22% [23], а заболеваемость COVID-19 в г. Москве среди детей в возрасте 7–14 лет — около 34% в тот же период и 29% в период с сентября 2020 г. по май 2021 г. [24]. Доля детей с положительным результатом теста на IgG к SARS-CoV-2 в нашем исследовании была аналогичной (28%). Тем не менее, следует учитывать, что в своем исследовании мы изучали госпитальную выборку из числа детей, проживающих в Московском регионе, из которой к тому же были исключены данные 25% больных (108 по причине отсутствия данных о концентрации IgG к SARS-CoV-2 и 13 в связи с лабораторно подтвержденным COVID-19 при поступлении). Таким образом, репрезентативность выборки настоящего исследования остается под вопросом. В то же время соотношение по возрасту в нашей выборке (0–14 лет — 87,7%, 15–17 лет — 12,3%) в целом соответствует популяционным данным: в 2020 г. 82,8 и 17,2%, в 2021 г. — 83,1 и 16,9% соответственно [25]. Распределение больных по полу в нашем исследовании (56,9%) также сопоставимо с таковым в популяционном исследовании случаев СД1 (54,1%) [26].

Согласно инструкции к набору реагентов для определения концентрации IgG к SARS-CoV-2, уровень < 10 Ед/мл не может исключить перенесенный COVID-19. Другими словами, перенести инфекцию могли и дети контрольной группы (ложноотрицательные результаты). Кроме того, специфичность теста составляет 93%, а значит, у части детей без COVID-19 в анамнезе тест покажет ее наличие (ложноположительные результаты). Все это могло нивелировать различия сравниваемых групп.

В наблюдательных исследованиях невозможно сбалансировать сравниваемые группы по всем вмешивающимся факторам. Поэтому не исключено, что группы были сопоставимы по целевым показателям исследования (клинические формы манифестации СД1 и другие) только потому, что контрольная группа отличалась наличием или большей выраженностью факторов, ассоциированных с развитием СД1. В их числе перенесенные вирусные инфекции (вирусы Коксаки [27, 28], вирус краснухи [28], вирус герпеса, ротавирусы [27], стресс [29], короткий период грудного вскармливания [30, 31], раннее введение в рацион коровьего молока [30–32] и глютен [33], состав микробиоты [33, 34], целиакия [33]).

Интерпретация результатов исследования

Хорошо известно, что инфекционные агенты ассоциированы с развитием СД1 [28, 35]. Во время пандемии COVID-19 влияние различных вирусов на популяцию снизилось за счет карантинных мер [36]. Поэтому изучение влияния именно нового вируса на манифестацию СД1 является актуальным. Связь COVID-19 с клиническими формами и тяжестью манифестации СД1 была изучена в нескольких работах. Основные результаты нашего

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп исследования**Table 1.** Comparative characteristics of study groups

Показатели	Основная группа (n = 119)	Контрольная группа (n = 320)	p
Возраст, годы	10,3 (6,9; 13,1)	9,2 (5,2; 12,9)	0,143
Пол (муж.), абс. (%)	74 (62,2)	176 (55,0)	0,177

Примечание. Основная группа — дети с IgG к SARS-CoV-2 ≥ 10 Ед/мл при поступлении в стационар при отрицательном тесте на РНК вируса, контрольная группа — дети без лабораторных признаков COVID-19.

Note. Study group — children with IgG to SARS-CoV-2 ≥ 10 U/ml at hospital admission with negative test for virus RNA, control group — children with no laboratory signs of COVID-19.

Таблица 2. Клиническая манифестация СД1 у детей в группах исследования**Table 2.** Clinical manifestation of T1D in children in both groups

Показатели	Категории	Основная группа (n = 119)	Контрольная группа (n = 320)	p
Клиническая форма дебюта СД1, абс. (%)	Гипергликемия	35 (29,4)	81 (25,3)	0,127 (df = 2)
	Кетоз	41 (34,5)	89 (27,8)	
	ДКА	43 (36,1)	150 (46,9)	
Тяжесть ДКА, абс. (%)*	Легкая (pH $\geq 7,3$)	9 (20,9)	36 (24,0)	0,747 (df = 2)
	Средняя (pH 7,1–7,2)	24 (55,8)	73 (48,7)	
	Тяжелая (pH < 7,1)	10 (23,3)	41 (27,3)	

Примечание. <*> — частота рассчитана для числа больных с ДКА в каждой группе. Основная группа — дети, перенесшие COVID-19 (IgG к SARS-CoV-2 ≥ 10 Ед при поступлении в стационар при отрицательном тесте на РНК вируса), контрольная группа — дети без лабораторных признаков COVID-19. СД1 — сахарный диабет 1-го типа; ДКА — диабетический кетоацидоз.

Note. <*> — frequency was calculated for the number of patients with DKA in every group. Study group — children who had COVID-19 (IgG to SARS-CoV-2 ≥ 10 U at hospital admission with negative test for virus RNA), control group — children with no laboratory signs of COVID-19. T1D (СД1) — type 1 diabetes; DKA (ДКА) — diabetic ketoacidosis.

Таблица 3. Показатели углеводного обмена при госпитализации, количество дней лечения, доза инсулина при выписке и наличие дефицита массы тела у больных с впервые выявленным СД1 в группах исследования**Table 3.** Indicators of carbohydrate metabolism during hospitalization, number of treatment days, insulin dosage at discharge, and body weight deficiency in patients with newly diagnosed T1D in both groups

Показатель	Референсные значения	Основная группа (n = 119)	Контрольная группа (n = 320)	p
HbA1c*, %	4,0–6,4	11,7 (10,5; 13,2)	12,0 (10,5; 13,5)	0,391
Глюкоза крови*, ммоль/л	3,3–5,5	20,7 (14,3; 25,0)	20,0 (14,8; 27,0)	0,526
С-пептид*, пмоль/л	268–1803	113,9 (72,1; 170,0)	103,0 (61,6; 163,2)	0,117
Количество дней лечения	—	8,0 (7,0; 10,0)	9,0 (7,0; 11,0)	0,323
Доза инсулина при выписке, ед/кг/сут	—	0,7 (0,5; 0,9)	0,8 (0,5; 1,0)	0,124
Дефицит массы тела, абс. (%)	—	16 (13,4)	71 (22,2)	0,041

Примечание. <*> — показатели крови определяли при поступлении детей в стационар. Основная группа — дети с IgG к SARS-CoV-2 ≥ 10 Ед/мл при поступлении в стационар при отрицательном тесте на РНК вируса, контрольная группа — дети без лабораторных признаков COVID-19.

Note. <*> — blood levels were determined at hospital admission. Study group — children with IgG to SARS-CoV-2 ≥ 10 U/ml at hospital admission with negative test for virus RNA, control group — children with no laboratory signs of COVID-19.

исследования согласуются с таковыми в исследованиях А.А. Bobos и соавт. [11] и Н. Salmi и соавт. [12], но противоречат данным М. Denina и соавт. [7], С.Е. Barrett и соавт. [8], М. Rahmati и соавт. [9]. Расхождения в выводах указанных исследований могут быть обусловлены различиями в их дизайне, критериях включения и методах верификации перенесенной инфекции (табл. 4). Так, исследование М. Denina и соавт. [7] отличалось небольшим размером выборки (n = 39), а также тем, что при выявлении в анамнезе COVID-19 авторы полагались на анамнестические данные. Кроме того, в это исследование не были включены дети в возрасте старше 14 лет. В исследовании С.Е. Barrett и соавт. [8] выборка была достаточно большой, однако тип диабета устанавливали по кодам МКБ-10 без верификации. Как следствие, в исследование включали

пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), диабетом типа MODY, медикаментозным СД. При высокой распространенности ожирения среди населения США, где было проведено исследование, именно высокая доля лиц с ожирением могла отягощать течение инфекции COVID-19 и усилить связь инфекции с СД2, а не с СД1. Исследование М. Rahmati и соавт. [9] представляет собой систематический обзор и метаанализ, поэтому критерии диагностики инфекции SARS-CoV-2 и СД1 варьировали, что могло повлиять на результат обобщения результатов исследований. Важно также напомнить, что с выраженностью иммунной реакции ассоциирована тяжесть COVID-19 [37, 38]. В этой связи не исключено, что бессимптомные и легкие формы инфекции не ассоциированы с выраженной иммунной реакцией и, таким образом, повреждением

Таблица 4. Результаты мировых исследований о влиянии COVID-19 на манифестацию СД1

Table 4. Results of international studies on the COVID-19 role in T1D manifestation

Авторы исследования	Характеристика исследования	Ограничения исследования	Выводы
Denina M. и соавт. [7]	Цель исследования: изучить связь SARS-CoV-2 с развитием СД1 и ДКА. Методы исследования: наличие текущей/перенесенной инфекции SARS-CoV-2 устанавливали с помощью ПЦР (мазок из носа), определения IgG к SARS-CoV-2 и анкетирования. Период исследования: октябрь 2020 – апрель 2021 г. Дизайн: ретроспективное одномоментное исследование. Выборка: 39 человек в возрасте 0–14 лет. Основные результаты: ПЦР на наличие SARS-CoV-2 был отрицательным у всех пациентов; у 9 (23%) пациентов выявлены антитела к SARS-CoV-2; из 39 человек у 16 манифестация ВБСД1 была с ДКА; увеличение числа случаев ДКА при манифестации ВБСД1 в период пандемии (в пандемической когорте риск ДКА составил 44%)	Отсутствие в референсной популяции данных о серопревалентности, поскольку на момент исследования не проводился массовый скрининг. Нет информации о детях 15–18 лет	Инфекция SARS-CoV-2 потенциально связана с риском развития ДКА. Активация иммунной системы, спровоцированная SARS-CoV-2, может показаться более объяснимой в развитии СД1 с ДКА
Barrett C.E. и соавт. [8]	Цель исследования: оценка риска манифестации СД1, СД2 или другого типа диабета через 30 сут после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов < 18 лет. Методы исследования: инфекцию в анамнезе устанавливали по результатам ПЦР и коду по МКБ-10. Период исследования: март 2020 – июнь 2021 г. Дизайн: ретроспективное когортное исследование. Выборка: 891 человек (95,1%) в возрасте < 18 лет с ВБСД1/ВБСД2 (IQVIA) и 1871 человек (94,8%) в возрасте < 18 лет с ВБСД1/ВБСД2 (HealthVerity). Основные результаты: у пациентов с ВБСД1 и COVID-19 в базе IQVIA ДКА отмечался у 33 человек (48,5%), в базе HealthVerity — у 450 человек (40,2%). Эти показатели были выше, чем у пациентов с ВБСД без COVID-19	Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 без установленного диагноза COVID-19 или задокументированного положительного результата теста, могут быть верифицированы как не имеющие в анамнезе инфекции COVID-19. Использование одного кода по МКБ-10, поэтому нет возможности различать диабет разного типа	ДКА чаще регистрировали у пациентов с COVID-19, чем без COVID-19
Rahmati M. и соавт. [9]	Цель исследования: оценка риска развития ВБСД1 у детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Методы исследования: инфекции в анамнезе устанавливали по результатам ПЦР, некоторые исследования включали определение IgG/IgM к SARS-CoV-2, в части работ наличие инфекции устанавливали на основе клинической картины, также использовались коды МКБ-10. Период исследования: до марта 2023 г. Дизайн: систематический обзор и метаанализ когортных исследований. Выборка: включены 8 отчетов из 7 исследований с участием 11 220 530 участников (2 140 897 пациентов с наличием в анамнезе инфекции SARS-CoV-2 и 9 079 633 участника в соответствующих контрольных группах), все пациенты в возрасте от 0 до 17 лет. Основные результаты: инфекция SARS-CoV-2 была связана с повышенным риском развития ДКА у детей и подростков по сравнению с контрольными группами без COVID-19	Нет данных*	Инфекция SARS-CoV-2 ассоциирована с высоким риском ДКА у детей, перенесших COVID-19
Bobos A.A. и соавт. [11]	Цель исследования: изучить различия в характеристиках ВБСД1 у пациентов с положительной и отрицательной серологией на SARS-CoV-2. Методы исследования: инфекцию в анамнезе устанавливали по результатам определения IgG и/или IgM к SARS-CoV-2. Период исследования: апрель 2021 г. – апрель 2022 г. Дизайн: ретроспективное когортное исследование. Выборка: 158 человек с ВБСД1 в возрасте до 18 лет. Основные результаты: доля пациентов с ДКА в группах сравнения (наличие/отсутствие антител к SARS-CoV-2) не различалась ($p = 0,45$); не было обнаружено разницы между группами в доле детей с тяжелой формой ДКА ($p = 0,81$)	Нет подтверждения, что дети с отрицательными антителами к SARS-CoV-2 не перенесли инфекцию. Небольшой размер выборки исследования; не все изученные переменные были определены у всех пациентов. Высокий риск ошибок типа I, так как несколько одномоментных анализов проводились на одном и том же наборе данных	Различий в наличии и тяжести ДКА между группами пациентов с положительной и отрицательной серологией SARS-CoV-2 не обнаружено
Salmi H. и соавт. [12]*	Цель исследования: изучить риск госпитализации пациентов с ДКА из-за ВБСД1 во время пандемии COVID-19. Методы исследования: инфекцию в анамнезе устанавливали по результатам определения IgG и/или IgM к SARS-CoV-2. Период исследования: апрель–октябрь 2016–2020 гг. Дизайн: ретроспективное когортное исследование. Выборка: 84 ребенка с ВБСД1. Основные результаты: количество госпитализаций детей в ОИТ по причине ВБСД1 увеличилось с 6,25 в 2016–2019 гг. до 20 в 2020 г. ($p < 0,001$); у 33 детей анализ крови на антитела к SARS-CoV-2 был отрицательным; у большего количества детей с СД1 наблюдали тяжелый ДКА при постановке диагноза во время пандемии	Одноцентровое исследование	У большинства детей с ВБСД1 наблюдали ДКА тяжелой степени во время пандемии, что, вероятно, связано с ограничениями в системе здравоохранения в этот период

Примечание. <*> — часть статистических данных не описана ввиду ограниченного доступа к полной версии статьи. СД1 — сахарный диабет 1-го типа; ВБСД1 — впервые выявленный сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ВБСД2 — впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа; ДКА — диабетический кетоацидоз; ПЦР — полимеразная цепная реакция; МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ОИТ — отделение интенсивной терапии.

Note. <*> — some statistical data is not described due to limited access to article's full version. T1D (СД1) — type 1 diabetes; NDT1D (ВБСД1) — newly diagnosed type 1 diabetes; T2D (СД2) — type 2 diabetes; NDT2D (ВБСД2) — newly diagnosed type 2 diabetes; DKA (ДКА) — diabetic ketoacidosis; PCR (ПЦР) — polymerase chain reaction; ICD-10 (МКБ-10) — International Classification of Diseases.

клеток поджелудочной железы. Поэтому в будущих исследованиях необходимо корректировать анализ ассоциации SARS-CoV-2 с манифестацией СД1 с учетом тяжести перенесенной инфекции COVID-19. Также целесообразно провести многоцентровые когортные исследования с более точной лабораторной диагностикой перенесенного COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании не подтверждена связь перенесенного COVID-19 с клиническими вариантами и тяжестью манифестации СД1. Наши выводы противостоят результатам некоторых исследований, что обусловлено разным дизайном и географией исследований, отличием методов диагностики COVID-19, особенностями выборки. Для получения убедительного ответа на вопрос о связи COVID-19 с развитием и тяжестью манифестации СД1 необходимы многоцентровые когортные исследования.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Коллектив авторов выражает признательность заведующей Центральной клинико-диагностической лабораторией Морозовской больницы Юлии Федоровне Шубиной за помощь в описании лабораторных методов измерения целевых показателей и консультацию по вопросам лабораторной диагностики.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to Yuliya Fyodorovna Shubina, head of Central clinical and diagnostic laboratory of Morozovskaya Children's City Hospital, for her help in describing laboratory methods for measuring targets and consulting on laboratory diagnosis.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rabaan AA, Smajlović S, Tombuloglu H, et al. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review. *Biomol Biomed*. 2023;23(1):37–52. doi: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2022.7762>
2. Parolin M, Parisotto M, Zanchetta F, et al. Coronaviruses and Endocrine System: A Systematic Review on Evidence and Shadows. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(7):1242–1251. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530320666200905123332>
3. Memon B, Abdelalim EM. ACE2 function in the pancreatic islet: Implications for relationship between SARS-CoV-2 and diabetes. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021;233(4):e13733. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.13733>
4. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab*. 2021;33(8):1565–1576.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
5. Geravandi S, Mahmoudi-Aznavah A, Azizi Z, et al. SARS-CoV-2 and pancreas: a potential pathological interaction? *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(11):842–845. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.07.004>
6. Ogarek N, Oboza P, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. The endocrine system function disturbances during and after SARS-CoV-2 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(6):2171–2178. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28365

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н. Лазарева — выработка концепции, разработка методологии, работа с данными и их анализ, проведение исследования, визуализация данных исследования, обзор научных публикаций по теме статьи.

А.Ю. Ртищев — разработка методологии, проведение исследования, администрирование проекта, обзор научных публикаций по теме статьи.

И.Г. Воронцова — разработка методологии, администрирование проекта, обзор научных публикаций по теме статьи.

И.Г. Рыбкина — разработка методологии, администрирование проекта.

Е.Е. Петрайкина — руководство, выработка концепции, разработка методологии, работа с данными и их анализ, проведение исследования, пересмотр и редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anastasiya N. Lazareva — conceptualization, methodology, data curation, formal analysis, investigation, research data visualization, review of scientific publications on the manuscript topic.

Alexey Yu. Rtishchev — methodology, investigation, project administration, review of scientific publications on the manuscript topic.

Irina G. Vorontsova — methodology, project administration, review of scientific publications on the manuscript topic.

Irina G. Rybkina — methodology, project administration.

Elena E. Petraykina — guidance, conceptualization, methodology, data management and analysis, investigation, manuscript review and editing.

ORCID

А.Н. Лазарева

<https://orcid.org/0000-0001-9683-2829>

А.Ю. Ртищев

<https://orcid.org/0000-0002-1456-8073>

И.Г. Воронцова

<https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

И.Г. Рыбкина

<https://orcid.org/0000-0002-5591-813X>

Е.Е. Перетрайкина

<https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

7. Denina M, Trada M, Tinti D, et al. Increase in newly diagnosed type 1 diabetes and serological evidence of recent SARS-CoV-2 infection: Is there a connection? *Front Med*. 2022;9:927099. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.927099>
8. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(2):59–65. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7102e2>
9. Rahmati M, Yon DK, Lee SW, et al. New-onset type 1 diabetes in children and adolescents as postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Med Virol*. 2023;95(6):e28833. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.28833>
10. Bombaci B, Passanisi S, Sorrenti L, et al. Examining the associations between COVID-19 infection and pediatric type 1 diabetes. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(5):489–497. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2189587>
11. Boboc AA, Novac CN, Marin AG, et al. SARS-CoV-2 Positive Serology and Islet Autoantibodies in Newly Diagnosed Pediatric Cases of Type 1 Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8885. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24108885>
12. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch*

- Dis Child. 2022;107(2):180–185. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321220>
13. Delpeut J, Giani E, Louet D, et al. Variable incidence of ketoacidosis in youth with type 1 diabetes onset during COVID-19 pandemic peaks in France. *Diabetes Metab.* 2022;48(2):101322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101322>
14. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al. Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care.* 2020;43(11):2870–2872. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1321>
15. Zubkiewicz-Kucharska A, Seifert M, Stępkowski M, et al. Diagnosis of type 1 diabetes during the SARS-CoV-2 pandemic: Does lockdown affect the incidence and clinical status of patients? *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(2):127–134. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/130359>
16. Лазарева А.Н., Ртищев А.Ю., Воронцова И.Г. и др. Социальные и медицинские аспекты пандемии COVID-19, особенности манифестации впервые выявленного сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в период пандемии COVID-19 // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2023. — Т. 102. — № 5. — С. 156–167. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-156-167> [Lazareva AN, Rtishchev AYU, Vorontsova IG, et al. Social and medical aspects of the COVID-19 pandemic. Manifestation particularities of the newly diagnosed type 1 diabetes mellitus in children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2023;102(5):156–167. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-156-167>]
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19: временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023). [Ministry of Health of the Russian Federation. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19: Temporary guidelines.* Version 18 (26.10.2023). (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896. Ссылка активна на: 27.03.2025.
18. Белякова В.В., Майорова О.А., Иванова Н.В. и др. Оценка серологических тестов на антитела к различным антигенам вируса SARS-CoV-2. Сопоставление шести тест-систем // *Медицинская иммунология.* — 2021. — Т. 23. — № 6. — С. 1395–1404. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOS-2228> [Belyakova VV, Maiorova OA, Ivanova NV, et al. Assessment of serological tests for antibodies to different antigens of the SARS-CoV-2 virus: comparison of six immunoassays. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya.* 2021;23(6):1395–1404. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOS-2228>]
19. Padoan A, Cosma C, Zaupa P, Plebani M. Analytical and diagnostic performances of a high-throughput immunoassay for SARS-CoV-2 IgM and IgG. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.20.20235267>
20. Годков М.А., Шустов В.В., Коршунов В.А. и др. Формирование коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 в популяции населения Москвы // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 81–91. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-81-91> [Godkov MA, Shustov VV, Korshunov VA, et al. Formation of Herd Immunity to SARS-CoV-2 in the Population of Moscow. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(1):81–91. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-81-91>]
21. Сахарный диабет 1 типа у детей: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. — Минздрав России; 2022. — 62 с. [Sakharnyi diabet 1 tipa u detei: Clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists. Ministry of Health of Russian Federation; 2022. 62 p.] Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-1-типа-у-детей-к-рф-2022/17215>. Ссылка активна на: 27.03.2025.
22. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Макарова О.Б. и др. Динамика частоты избыточной массы тела и ожирения у детей младшего школьного возраста в Тюменском регионе // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т. 16. — № 1. — С. 34–38. — doi: <https://doi.org/10.14341/omet9692> [Suplotova LA, Smetanina SA, Makarova OB, et al. Dynamics of frequency of overweight and obesity children of young school age in the Tyumen region. *Obesity and metabolism.* 2019;16(1):34–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/omet9692>]
23. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А. и др. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19 // *Инфекция и иммунитет.* — 2021. — Т. 11. — № 2. — С. 297–323. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOD-1684> [Popova AYU, Andreeva EE, Babura EA, et al. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet.* 2021;11(2):297–323. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOD-1684>]
24. Самитова Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 38–48. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-38-48> [Samitova ER. Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Children in Moscow in 2020–2022. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(5):38–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-38-48>]
25. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Шешко Е.Л. и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы // *Проблемы эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — № 5. — С. 76–83. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl13515> [Laptev DN, Bezlepkina OB, Sheshko EL, et al. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(5):76–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl13515>]
26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — № 3. — С. 204–221. — doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759> [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>]
27. Lemos JRN, Hirani K, von Herrath M. Immunological and virological triggers of type 1 diabetes: insights and implications. *Front Immunol.* 2024;14:1326711. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1326711>
28. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(8):1370–1381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4308-1>
29. Turin A, Drobnič Radobuljac M. Psychosocial factors affecting the etiology and management of type 1 diabetes mellitus: A narrative review. *World J Diabetes.* 2021;12(9):1518–1529. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i9.1518>
30. Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia.* 2001;44(1):63–69. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051581>
31. Lampousi AM, Carlsson S, Löfvenborg JE. Dietary factors and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine.* 2021;72:103633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103633>
32. Niinistö S, Cuthbertson D, Miettinen ME, et al. High Concentrations of Immunoglobulin G Against Cow Milk Proteins and Frequency of Cow Milk Consumption Are Associated With the Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes-The Trial to Reduce Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) in the Genetically at Risk (TRIGR) Study. *J Nutr.* 2024;154(8):2493–2500. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2024.06.005>
33. Esposito S, Toni G, Tascini G, et al. Environmental Factors Associated With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:592. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00592>
34. Durazzo M, Ferro A, Gruden G. Gastrointestinal Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The State of Art. *J Clin Med.* 2019;8(11):1843. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8111843>
35. Chia JSJ, McRae JL, Kukuljan S, et al. A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes.* 2017;7(5):e274. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.16>
36. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, et al. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):e423–e427. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002845>
37. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
38. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636–1643. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>

Е.С. Застело¹, Э.Н. Федулова¹, Н.М. Быданов¹, Д.А. Быданова¹, Т.В. Скочилова¹, А.И. Хавкин²¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация² Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация

Особенности дебюта туберозного склероза на примере клинического случая

Контактная информация:

Застело Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Адрес: 603000, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22/1, тел.: +7 (831) 467-12-42, e-mail: dr_zastelo_e@rambler.ru

Статья поступила: 13.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

Обоснование. Туберозный склероз является орфанным заболеванием. Редкая его встречаемость, низкая осведомленность врачей-педиатров, разнообразие клинической картины, особенности наследования — все это затрудняет диагностику и требует междисциплинарного подхода со стороны врачей. Жизнь семьи с ребенком, страдающим туберозным склерозом, может быть наполнена множеством трудностей и вызовов: постановка диагноза и его принятие, проблемы поиска оптимальных вариантов лечения, возможное прогрессирование заболевания, развитие осложнений. **Описание клинического случая.** В статье приводится описание клинического случая туберозного склероза — тяжелого мультисистемного заболевания, впервые диагностированного у ребенка в возрасте 5 мес. Изменения в почках, представленные в виде гипозоженного участка паренхимы правой почки, были обнаружены внутриутробно на 20–21-й нед гестации. В раннем неонатальном периоде отмечалась умеренная протеинурия (0,25 г/л), по данным ультразвукового исследования был выявлен поликистоз почек с множественными мелкими кистами обеих почек. В 5 мес у ребенка была установлена эпилепсия, подтвержденная электроэнцефалографией. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены первичные признаки туберозного склероза: корковые туберы, субependимальные узлы, субependимальная гигантоклеточная астроцитома. При сборе семейного анамнеза выяснилось, что у отца девочки наблюдаются кожные и почечные симптомы, характерные для туберозного склероза. Семья была консультирована врачом-генетиком, но родители отказались от проведения молекулярно-генетического тестирования. В соответствии с критериями Международной клинической консенсусной конференции по туберозному склерозу диагноз был установлен клинически на основании наличия у ребенка более двух первичных признаков, а также дополнительного вторичного признака в виде множественных кист почек. Таким образом, низкая заболеваемость и вариативность фенотипа у каждого конкретного пациента, а также отказ от полноценного обследования ребенка существенно затрудняют диагностику данной патологии и формирование дальнейшего прогноза относительно продолжительности жизни пациента и ее качества. **Заключение.** Описанный клинический случай демонстрирует, как непросто адаптироваться семье, в которой есть ребенок с генетическим заболеванием.

Ключевые слова: туберозный склероз, поликистоз почек, орфанное заболевание

Для цитирования: Застело Е.С., Федулова Э.Н., Быданов Н.М., Быданова Д.А., Скочилова Т.В., Хавкин А.И. Особенности дебюта туберозного склероза на примере клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(2):83–89. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2880>

ОБОСНОВАНИЕ

В источниках научно-медицинской литературы описываются случаи тернистого пути к постановке редкого генетического диагноза. Однако достаточно мало представлено информации о трудностях, с которыми сталкиваются семьи, имеющие детей с орфанными заболеваниями.

При оглашении такого диагноза родители, в первую очередь, испытывают шок как естественную реакцию организма. После этого следуют отрицание и глубокая печаль. Нередко отмечаются вспышки агрессии, а также всепоглощающее чувство вины за случившееся. В такой ситуации врачу бывает крайне сложно подобрать слова поддержки для родителей и пациента, чтобы избежать перехода к ложным обнадеживающим заявлениям. Родители озадачены множеством вопросов: течением заболевания, возможными осложнениями, доступностью квалифицированной и своевременной

помощи, прогнозом для жизни и ее качества. Поэтому так важно, чтобы в Российской Федерации были приняты единый порядок оглашения родителям / законным представителям ребенка диагноза тяжелой, в том числе инвалидизирующей и жизнеугрожающей, болезни, а также единый стандарт (текст для оглашения), использование которого минимизирует вышеописанные негативные реакции.

Одним из таких тяжелых генетических заболеваний является туберозный склероз. Эпидемиологические данные определяют распространенность туберозного склероза в популяции как 1 к 10–30 тыс. [1]. При этом число больных в нашей стране приблизительно составляет 7 тыс. человек [2]. В Российской Федерации эта патология включена в перечень орфанных.

В этиологии данного заболевания имеется отличительная особенность в виде высокой частоты появления спонтанных мутаций (*de novo*), составляющих зна-

чительную долю структуры заболеваемости tuberозным склерозом [1]. Активация специфического сигнального каскада mTORC1 в результате потери супрессорной активности генов *TSC1* или *TSC2* приводит к нарушениям роста и пролиферации клеток [3]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, но, тем не менее, фенотипически, ввиду неполной пенетрантности, может характеризоваться поражением одного или нескольких органов и систем, а также разной степенью выраженности симптомов. Это определяет большое разнообразие клинических проявлений, которые имеют различные сочетания и последовательно манифестируют в зависимости от возраста больного [1]. Низкая заболеваемость при высокой вариативности фенотипа у каждого пациента делает диагностику данной патологии крайне затруднительной. Это негативно сказывается на принятии родителями диагноза. Лабораторные и инструментальные данные отличаются большим разнообразием из-за полиорганного поражения и индивидуальных сочетаний признаков, прогрессирующих в течение жизни пациента. Важно учитывать возраст манифестации отдельных симптомов, а также вариативность проявлений заболевания, что снижает и без того низкую информативность данных семейного анамнеза. Таким образом, разбор конкретных клинических случаев tuberозного склероза представляется собой важную и актуальную задачу для освещения трудностей, с которыми сталкивается семья, в которой есть ребенок с генетическим заболеванием.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Из анамнеза жизни известно, что девочка Л., 4 лет 2 мес, родилась от первой беременности, протекавшей без особенностей. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) на 20–21-й нед гестации внутриутробно выяв-

лен гипоехогенный участок паренхимы правой почки — предположительно, ангиомиолипома. Девочка родилась в срок, на 40–41-й нед беременности. Роды были самостоятельными, в головном предлежании, околоплодные воды светлые. Ребенок закричал сразу, оценка по шкале APGAR составила 9/9 баллов. В первые сутки жизни проведена вакцинация против гепатита В, BCG-M не проводилась. Неонатальный и аудиологический скрининги были проведены в родильном доме.

При сборе семейного анамнеза установлено: у отца девочки имеются множественные ангиофибромы лица и ногтевого ложа (их количество увеличивается), а в детском возрасте была диагностирована рабдомиома сердца. В настоящее время он состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом: «Поликистоз почек, осложненный хронической болезнью почек в терминальной стадии», с 2023 г. ему проводится гемодиализ. Совокупность данных изменений предполагает наличие tuberозного склероза у отца пациентки. Но, несмотря на наличие тяжелого инвалидизирующего заболевания, молекулярно-генетическое исследование отцу не проводилось.

В родильном доме в первые сутки жизни было проведено обследование: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови на креатинин, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и нейросонография. При лабораторном исследовании выявлена умеренная протеинурия (0,25 г/л), креатинин определялся в пределах возрастной нормы и составил 37 мкмоль/л. При УЗИ выявлены поликистоз почек с множественными мелкими кистами обеих почек, уплотнение коркового слоя почек, незначительное утолщение стенок лоханок, постгипоксические изменения головного мозга. Таким образом, пациентке Л. были установлены следующие клинические диагнозы: кистозная болезнь почек (возможно, аутосомно-доминантный

Elena S. Zastelo¹, Elvira N. Fedulova¹, Nikita M. Bydanov¹, Darya D. Bydanova¹, Tatyana V. Skochilova¹, Anatoly I. Khavkin²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

Features of Tuberous Sclerosis Onset: Clinical Case

Background. Tuberous sclerosis is an orphan disease. Its rare incidence, low awareness of pediatricians, diversity in clinical signs, inheritance features — all together it complicates its diagnosis and requires multidisciplinary approach. The life of any family with a child suffering from tuberous sclerosis can be challenging, such as: diagnosis itself and its acceptance, issues with optimal management, possible disease progression, complications development. **Clinical case description.** This article describes a clinical case of tuberous sclerosis, as a severe multisystem disease, newly diagnosed in a child at the age of 5 months. Changes in the kidneys were presented as hypodense area in the right kidney parenchyma and were revealed in utero at 20–21 weeks of gestation. Moderate proteinuria (0.25 g/L) was noted in the early neonatal period. Ultrasound examination has shown polycystic kidney disease with multiple small cysts in both kidneys. The child was diagnosed epilepsy at the age of 5 months confirmed by electroencephalography. Brain MRI has revealed primary signs of tuberous sclerosis: cortical tubers, subependymal nodes, subependymal giant cell astrocytoma. It turned out that the girl's father had skin and kidney symptoms typical for tuberous sclerosis according to family medical history. The family was consulted by geneticist, however, parents have refused to perform molecular genetic testing. The diagnosis was clinically established based on the presence of more than two primary signs as well as additional secondary sign (multiple kidney cysts) according to the International Clinical Consensus Conference on Tuberous Sclerosis criteria. Thus, low incidence and phenotype variability in every patient, as well as the refusal to fully examine the child significantly complicates this pathology diagnosis and understanding further prognosis regarding the patient's life expectancy and its quality. **Conclusion.** The described clinical case demonstrates how difficult it is for the family to adapt to the fact that their child has genetic disease.

Keywords: tuberous sclerosis, polycystic kidney disease, orphan disease

For citation: Zastelo Elena S., Fedulova Elvira N., Bydanov Nikita M., Bydanova Darya D., Skochilova Tatyana V., Khavkin Anatoly I. Features of Tuberous Sclerosis Onset: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):83–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2880>

вариант), перинатальное поражение головного мозга гипоксически-ишемического генеза, синдром мышечной дистонии. Девочка из родильного дома выписана домой.

В 5 мес больная экстренно была госпитализирована в неврологическое отделение с жалобами на эпизоды плача и стереотипные флексорные спазмы туловища и конечностей. В течение суток наблюдалось до 5 пароксизмов, завершающихся плачем и последующим засыпанием. При проведении электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в межприступном периоде выявлен паттерн синхронизированной гипсаритмии (межприступный ЭЭГ-паттерн, характеризующийся диффузной нерегулярной медленноволновой активностью большой амплитуды, высокой степени дезорганизованности и асинхронности). Такие изменения являются характерными для синдрома инфантильных спазмов до 100% случаев. Пациентке проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, выявлены КТ-признаки перивентрикулярных и субкортикальных участков повышения плотности (патогномичный признак туберозного склероза). Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) также соответствовали картине туберозного склероза: кортикальные и субкортикальные туберы (участки фокальной корковой дисплазии), субэпендимальные узлы, субэпендимальная астроцитома левого бокового желудочка без нарушения ликвородинамики.

Учитывая выявленные изменения, пациентке было проведено полное комплексное обследование в стационаре. При лабораторном исследовании сохранялись признаки умеренной протеинурии (до 0,25 г/л), биохимические показатели белкового, липидного, углеводного обменов, коагулограмма были в пределах возрастной нормы. По результатам нейросонографии сохранялись постгипоксические изменения головного мозга. При эхокардиографии (ЭхоКГ) визуализировалось открытое овальное окно 1,5 мм с лево-правым сбросом.

При УЗИ признаки поликистоза подтверждены, почки значительно увеличены в размерах: левая 76 × 34 мм, правая 78 × 41 мм (соответствуют размерам 5-летнего ребенка), визуализируется большое количество кист разных размеров, отмечается обеднение кровотока в корковом слое (рис. 1).

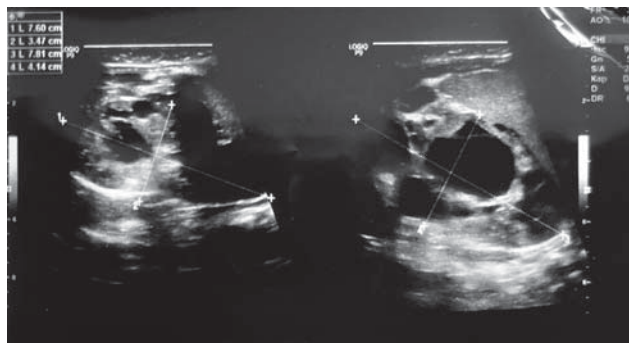
В соответствии с критериями Международной клинической консенсусной конференции по туберозному склерозу, диагноз у данной пациентки может быть установлен клинически на основании наличия у нее более двух первичных признаков: корковые туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, а также дополнительно вторичного признака в виде множественных кист почек [4].

Таким образом, пациентке Л. был установлен клинический диагноз: «Туберозный склероз. Эпилепсия симптоматическая. Поликистоз почек, хроническая болезнь почек 0–1-й стадии».

Врачебным консилиумом была назначена симптоматическая терапия. С целью купирования инфантильных спазмов был назначен вигабатрин 500 мг в форме таблеток в дозировке 375 мг с повышением дозы на 125 мг каждые 3 дня с расчетом суточной дозы 100 мг/кг. С противосудорожной целью дополнительно был назначен препарат вальпроевой кислоты в виде капель для приема внутрь 3 раза в сутки с увеличением дозы в течение недели до общей суточной дозировки

Рис. 1. Пациентка Л.: УЗИ почек в возрасте 5 мес. Множественные кисты обеих почек

Fig. 1. Patient L.: renal ultrasound at the age of 5 months. Multiple cysts in both kidneys



Источник: Фото из личного архива Застело Е.С., 2024 г.
Source: Photo from Zastelo E.S. personal archive, 2024.

20 мг/кг. На момент выписки общее состояние ребенка улучшилось, эпизоды плача и стереотипные флексорные спазмы туловища и конечностей отсутствовали.

Показаний к патогенетической терапии препаратом эверолимус, являющимся ингибитором сигнального пути m-TOR, у ребенка не было (согласно положениям Международной консенсусной конференции по комплексному лечению туберозного склероза) [5, 6].

Были рекомендованы диспансерное наблюдение у невролога-эпилептолога, нефролога, консультация врача-генетика и проведение молекулярно-генетического исследования, а также ЭхоКГ в динамике, контроль за функциональным состоянием почек и длительная терапия вигабатрином, препаратом вальпроевой кислоты.

Врачом-генетиком проведена консультация в возрасте 5 мес, установлен диагноз: «Туберозный склероз, тип наследования аутосомно-доминантный, с риском для sibсов и потомства пробанда 50% (высокий генетический риск)». Рекомендованы наблюдение у невролога и нефролога, проведение молекулярно-генетического исследования.

От проведения молекулярно-генетического обследования родители ребенка отказались.

Физикальная диагностика

На амбулаторном приеме у нефролога в возрасте 3 лет 10 мес состояние ребенка удовлетворительное. Пациентка Л. вошла в кабинет с улыбкой, была доброжелательна, шла на контакт, отвечала на вопросы, проявляла интерес к игрушкам. Но при проведении объективного осмотра наблюдались выраженное беспокойство и негативизм со стороны ребенка. Кожные покровы бледно-розовые, с единичными элементами гипопигментных пятен в количестве 8–10 штук в различных областях тела, а также 3 участка «шагреневой» кожи (асимметричные участки жесткой огрубевшей кожи). Перкуторно над легкими определялся ясный легочный звук, при аускультации легких выслушивалось пуэрильное дыхание с частотой дыхания 24/мин. Перкуторно границы сердца соответствовали возрастным нормам, аускультативно тоны сердца выслушивались отчетливо, ритмично, определялся систолический шум на верхушке сердца, частота сердечных сокращений составила 124 уд./мин, артериальное давление — 90/60 мм рт. ст. Визуально живот значитель-

но увеличен в размере, окружность составила 65 см (при динамическом наблюдении живот увеличивается в объеме, в возрасте 1,5 лет окружность живота составляла 60 см). Почки определялись как большой конгломерат (увеличены в размерах). Печень пальпировалась на 1 см из-под края реберной дуги, при этом край определялся мягким, эластичным, безболезненным. Селезенка не пальпировалась. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу, слизистая вульвы физиологической окраски. Мочеиспускание не нарушено, свободное, безболезненное, моча светлая. Стул у девочки регулярный, кашицеобразный.

Предварительный диагноз

Поликистоз почек, хроническая болезнь почек 0–1-й стадии. Туберозный склероз. Эпилепсия симптоматическая.

Динамика и исходы

Девочка Л. находится на диспансерном учете у нефролога с диагнозом: «Поликистоз почек, хроническая болезнь почек 0–1-й стадии» и у невролога с диагнозом: «Туберозный склероз, эпилепсия симптоматическая» с 5-месячного возраста.

Первые признаки заболевания были зафиксированы в период внутриутробного развития, на 20–21-й нед гестации, выявлен гипозохогенный участок паренхимы правой почки. В неонатальном периоде при ультрасонографии выявлен поликистоз почек.

Изменения кожных покровов в виде гипопигментных пятен, участки «шагреневой кожи» стали появляться на первом году жизни с тенденцией к увеличению.

В возрасте 5 мес произошел дебют эпилепсии. При проведенном стационаром обследовании были выявлены патогномоничные признаки туберозного склероза: корковые туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома. К возрасту 5 мес девочке выставлен диагноз: «Туберозный склероз, эпилепсия симптоматическая, поликистоз почек, хроническая болезнь почек 0–1-й стадии».

За прошедший период — с возраста 5 мес жизни до 4 лет 1 мес — приступов эпилепсии не наблюдалось, девочка находится на противосудорожной терапии.

Таблица 1. Показатели креатинина и цистатина С у пациентки Л.
Table 1. Creatinine and cystatin C levels in the patient L.

Дата	Показатель	Нормативы
Креатинин, мкмоль/л		
26.11.2020	47,0	До 88,0
03.12.2020	42,0	До 88,0
12.11.2023	33,5	27–77
01.12.2023	45,0	27–77
23.07.2024	46,0	27–77
15.01.2025	52,0	27–77
Цистатин С, мг/л		
01.12.2023	0,91	0,68–1,6
Расчетная скорость клубочковой фильтрации по Шварцу, мл/мин		
23.07.2024	89	Более 90

По данным ЭЭГ, проведенной в 4 года 1 мес, наблюдается положительная динамика в виде отсутствия диффузных эпилептиформных разрядов во время бодрствования и сна. Регистрируется лишь региональная эпилептиформная активность в левой лобной области с периодическим распространением на симметричные отведения правого полушария и на центральные передневисочные отведения ипсилатерально.

Также стоит отметить, что нервно-психическое развитие соответствует возрастной норме. Девочка Л. посещает детское дошкольное учреждение, бассейн. Активно принимает участие в утренниках, разучивает стихи и песенки, хорошо находит контакт со сверстниками, играет в ролевые игры. У ребенка сформированы навыки опрятности, непроизвольного мочеиспускания не отмечается. Респираторными вирусными инфекциями девочка болеет не более четырех раз в год.

С целью оценки функции почек рекомендовано проводить исследование показателей креатинина, цистатина С (табл. 1). Из приведенных данных видно, что показатели креатинина и цистатина С находятся в пределах возрастной нормы, азотовыделительная функция почек не страдает. УЗИ почек проводится один раз в год, измерение длины почки не представляется возможным в связи с увеличенными размерами почек, количество кист увеличивается, подсчету не подлежат, кровоток до капсулы почки не прослеживается.

По результатам ЭхоКГ (3 год 5 мес) эхографические признаки морфофункциональных изменений сердца обнаружены не были.

К сожалению, на сегодняшний день не проведено молекулярно-генетическое обследование пациентки Л. и ее отца в связи с категорическим отказом родителей. Свой выбор они аргументируют тем, что это не способствует изменению диагноза, который установлен клинически.

Прогноз

Большое разнообразие клинических проявлений туберозного склероза, различные комбинации поражений органов и систем в разных случаях, манифестация новых симптомов и осложнений по мере взросления, а также накопление сопутствующих заболеваний, связанных с полиорганным поражением, — все это затрудняет оценку точного прогноза продолжительности и качества жизни ребенка.

Прогноз у данного пациента сомнительный, так как кистозное поражение почек с формированием терминальной стадии хронической болезни почек в раннем возрасте может существенно сократить продолжительность жизни [7].

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки Л., ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Туберозный склероз является генетически детерминированным заболеванием, относящимся к группе факоматозов. Он характеризуется широким спектром клинических проявлений и прогрессирующим течением, что приводит к сокращению продолжительности жизни и инвалидизации пациентов [2].

Рис. 2. Пациентка Л.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 2. Patient L.: disease course, key events, and prognosis



Примечание. ППЦНС — перинатальное поражение центральной нервной системы; ЭЭГ — электроэнцефалография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ХБП — хроническая болезнь почек.

Note. PCNSI (ППЦНС) — perinatal central nervous system injury; EEG (ЭЭГ) — electroencephalography; US (УЗИ) — ultrasound; CKD (ХБП) — chronic kidney disease.

Туберозный склероз относится к орфанным заболеваниям с частотой встречаемости 1 на 10–30 тыс. населения [1].

Заболевание имеет генетическую природу, вызвано мутацией в генах *TSC1* или *TSC2*, которые кодируют белки гамартин и туберин. Потеря функции данных белков способствует патологической гиперактивации каскада, являющегося ключевым регулятором роста и пролиферации клеток [1, 2].

По данным ряда авторов, в перинатальном периоде и периоде новорожденности высока вероятность манифестации туберозного склероза в виде рабдомиома сердца с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта, эпилептических приступов *in utero* (внутриутробно) или фокальных эпилептических приступов, а также образования фиброзных бляшек на коже [2, 7, 8]. Тем не менее, описанный нами клинический случай имеет некоторые особенности. Прежде всего — поражение почек в начале заболевания, которое в период динамического наблюдения за пациентом не привело к нарушению почечной функции, о чем свидетельствуют нормальные показатели креатинина и мочевины и расчетной скорости клубочковой фильтрации. Однако следует учитывать тот факт, что пациентки женского пола с диагнозом «туберозный склероз» имеют большую вероятность развития почечной недостаточности [9]. Кроме того, исследования указывают на то, что тяжелое поражение почек с нарушением их функции может развиваться после полового созревания, что подчеркивает необходимость наблюдения за девочкой Л. на протяжении всей ее жизни, несмотря на нормальные показатели функции почек в настоящий момент [9, 10].

У детей с туберозным склерозом существует задержка нервно-психического развития, и поведенческие расстройства регистрируются у 40–50% пациентов. У 75% из них наблюдаются сопутствующие когнитивные нарушения, у 90–100% — эпилепсия [11]. Кроме того, по данным литературы, пациенты с ранней манифестацией эпилепсии чаще сталкиваются с такими нарушениями поведения, как агрессивность, тревожность,

депрессивное настроение, нарушения сна и трудности в обучении, дефицит внимания и гиперактивность [8, 12]. Тем не менее, в данном клиническом случае задержек в нервно-психическом развитии не наблюдается, однако у пациентки Л. имеются признаки агрессии и тревожности.

Фенотип пациента зависит от числа, локализации и размера гамартром, а также от возраста, поскольку в разные возрастные периоды проявляются разные симптомы болезни, которых немало [13, 14]. Так, есть все основания полагать, что отец ребенка также страдает от туберозного склероза, хотя клинические признаки у него отличны.

В ходе подготовки материалов для публикации у пациентки впервые появились клинические проявления на коже: 8–10 гипопигментных пятен в различных областях тела, а также 3 участка «шагреновой кожи», что еще раз подтверждает различие симптомов. Таким образом, можно сделать вывод, что по причине различной экспрессии признаков туберозного склероза семейный характер заболевания также зачастую не является составляющей своевременной постановки правильного диагноза.

Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации в генах *TSC1* или *TSC2* [7, 15]. Но не всегда удается убедить родителей в необходимости проведения данного обследования. В таких случаях диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия двух первичных признаков или одного первичного и двух вторичных признаков, которые представлены в табл. 2.

В описанном клиническом случае у пациентки Л. имеется более двух первичных признаков: корковые туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, участки «шагреновой кожи», гипопигментные пятна и один вторичный: множественные кисты почек. Наличие трех первичных и одного вторичного признака дает возможность установить несомненный диагноз туберозного склероза [2].

Таблица 2. Диагностические критерии tuberозного склероза Международной клинической консенсусной конференции по tuberозному склерозу

Table 2. Diagnostic criteria for tuberous sclerosis of the International Clinical Consensus Conference on Tuberous Sclerosis

Точный диагноз (первичные признаки)	Предположительный диагноз (вторичные признаки)
Ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу	Многочисленные углубления в эмали зубов (не менее 3)
Гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре)	Фибромы в полости рта (не менее 2)
Нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2)	Гамартомы внутренних органов
Участок «шагреневой кожи»	Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза
Множественные гамартомы сетчатки	Пятна типа «конфетти» на коже
Корковые дисплазии (не менее 3): • корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга; • субэпендимальные узлы (не менее 2); • субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	Множественные кисты почек
Рабдомиомы сердца множественные или одиночные	
Лимфангиолейомиоматоз легких	
Множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2)	

Туберозный склероз является прогрессирующим заболеванием, связанным с большим количеством осложнений [8, 16]. Такие пациенты нуждаются в пожизненном наблюдении мультидисциплинарной командой специалистов, оценке познавательных функций в динамике и проведении МРТ, УЗИ почек и антиэпилептической терапии при развитии эпилепсии [17]. Кроме того, необходимо формировать онкологическую настороженность у таких пациентов в связи с высокой предрасположенностью к опухолевым процессам [18].

Существует патогенетическое лечение tuberозного склероза — препарат эверолимус, но, к сожалению, его применение в практике ограничено и имеет ряд строгих показаний [19–21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо еще раз указать на определенное сочетание факторов, и в особенности вариабельность фенотипа пациентов, что затрудняет диагностику tuberозного склероза. Редкость данного заболевания и разнообразие его признаков объясняют тот факт, что семейный анамнез на практике оказывается собран недостаточно или неправильно интерпретирован. Описанный клинический случай подтверждает большое значение пренатальной диагностики, а также доказывает необходимость междисциплинарного подхода в ведении таких больных. Поэтому освещение сложностей, с которыми сталкивается семья, где ребенок имеет тяжелое генетическое заболевание, крайне важно. Поддержка со стороны общества, доступность терапии и реабилитации и понимание со стороны окружающих могут значительно облегчить их жизнь.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование полученной информации в исследовательских целях и публикациях (дата подписания: 25.01.2023).

INFORMED CONSENT

Patient’s mother has signed written voluntary informed consent to use received data for research purposes and publications (signed on 25.01.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Застело — определение концепции, работа и анализ с данными, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Э.Н. Федулова — руководство исследованием.

Н.М. Быданов — работа с данными и их анализ, проведение исследования, написание черновика рукописи.

Д.А. Быданова — работа с данными и их анализ, проведение исследования, написание черновика рукописи.

Т.В. Скочилова — работа с данными, проведение исследования.

А.И. Хавкин — пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS’ CONTRIBUTION

Elena S. Zastelo — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, supervision,

visualization, writing — original draft, writing — review and editing.

Elvira N. Fedulova — supervision.

Nikita M. Bydanov — data curation, formal analysis, investigation, writing — original draft.

Darya D. Bydanova — data curation, formal analysis, investigation, writing — original draft.

Tatyana V. Skochilova — data curation, investigation.

Anatoly I. Khavkin — writing — review and editing.

ORCID

Е.С. Застело

<https://orcid.org/0000-0003-1488-1809>

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

1. Туберозный склероз. Диагностика и лечение / Г.Е. Алтунина, И.Г. Балаян, Е.Д. Белоусова и др.; под ред. М.Ю. Дорофеевой. — М.: Адаре; 2017. [*Tuberozniy skleroz. Diagnostika i lechenie*. Altunina GE, Balayan IG, Belousova ED, et al.; Dorofeeva MYu, ed. Moscow: Adare; 2017. (In Russ).]
2. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2014. — Т. 114. — № 3. — С. 58–74. [Dorofeeva Mlu, Belousova ED, Pivovarova AM. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(3):58–74. (In Russ).]
3. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катышева О.В. Диагностика туберозного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — № 10. — С. 89–95. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201511510189-95> [Belousova ED, Dorofeeva Mlu, Pivovarova AM, Katusheva OV. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10):89–95. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201511510189-95>
4. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001>
5. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002>
6. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16035. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.35>
7. Webb DW, Osborne JP. Tuberous sclerosis. *Arch Dis Child*. 1995;72(6):471–474. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.72.6.471>
8. National Organization for Rare Disorders. Tuberous sclerosis. In: *NORD: National Organization for Rare Disorders*. Available online: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberous-sclerosis>. Accessed on November 6, 2020.
9. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006;70(10):1777–1782. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001853>
10. Notaro K, Pierce B. Tuberous sclerosis complex: A multisystem disorder. *JAAAP*. 2021;34(3):28–33. doi: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000733220.26720.62>
11. DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):633–648. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.005>
12. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):323–331. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>
13. Arredondo KH, Jülich K, Roach ES. Tuberous sclerosis complex: Diagnostic features, surveillance, and therapeutic strategies. *Semin Pediatr Neurol*. 2024;51:101155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2024.101155>
14. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657–668.
15. Bissler JJ, Batchelor D, Kingswood JC. Progress in Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. *Crit Rev Oncog*. 2022;27(2):35–49. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2022042857>
16. Curatolo P, Maria BL. Tuberous sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:323–331. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00038-5>
17. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>
18. Morrison PJ. Tuberous sclerosis: epidemiology, genetics and progress towards treatment. *Neuroepidemiology*. 2009;33(4):342–343. doi: <https://doi.org/10.1159/000254570>
19. Benito AE, Arreguin FE, Almazan BO, et al. Subependymal giant cell astrocytoma in pediatric patients with tuberous sclerosis complex treated with mTOR inhibitors: One center experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:e22001–e22001.
20. Major P. Potential of mTOR inhibitors for the treatment of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(3):189–191. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.100298>
21. Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Пивоварова А.М. и др. Таргетная терапия туберозного склероза // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 5. — С. 106–112. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112> [Belousova ED, Vlodavets DV, Pivovarova AM, et al. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(5):106–112. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112>]

Э.Т. Амбарчян, А.Д. Алексеева, В.В. Иванчиков

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

Результаты терапии эмолентами на фоне применения генно-инженерного биологического препарата у ребенка с тяжелым атопическим дерматитом: клинический случай

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 20.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

Обоснование. Базисная терапия детей с тяжелым атопическим дерматитом (АтД) является важным условием достижения необходимого клинического эффекта независимо от выбора системного лечения. **Описание клинического случая.** У мальчика, возраст 9 лет, с жалобами на распространенные высыпания на туловище и конечностях, сопровождающиеся сухостью кожи и зудом, установлен диагноз АтД. В лечении применяли топические глюкокортикоиды, курс локальной узкополосной средневолновой фототерапии 311 нм, топические ингибиторы кальциневрина со слабой положительной динамикой. В связи с частыми рецидивами заболевания и отсутствием контроля над ним инициирована генно-инженерная биологическая терапия. Спустя 10 нед стойкого улучшения не отмечено. Ребенок госпитализирован, продолжена циклическая биологическая терапия, проведены коррекция топического лечения и модификация ухода за кожей, назначено средство из группы эмолентов-плюс. После коррекции лечения с добавлением эмолентов спустя 4 нед отмечено клинически значимое снижение индексов EASI и CDLQI, а также снижение показателей шкал SCORAD и NRS. **Заключение.** Согласно клиническим рекомендациям, обязательным компонентом терапии детей с АтД независимо от тяжести течения болезни являются смягчающие средства. Представленный клинический случай подтверждает целесообразность терапии с использованием средств из группы эмолентов-плюс, в результате которой удалось добиться коррекции дисфункции эпидермального барьера и, как следствие, выраженного клинического эффекта.

Ключевые слова: атопический дерматит, кожа, дети, эмомент, эмомент-плюс, кожный барьер, смягчающие средства

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Алексеева А.Д., Иванчиков В.В. Результаты терапии эмолентами на фоне применения генно-инженерного биологического препарата у ребенка с тяжелым атопическим дерматитом: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(2):90–95. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2867>

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, характеризующееся патологическими изменениями кожного барьера, дисбалансом микробиома кожи и pH, трансэпидермальной потерей воды и Th2-индуцированным воспалением [1]. Заболевание чаще всего дебютирует в младенчестве или в раннем детстве и у части пациентов сохраняется на протяжении всей жизни [2]. АтД вызывает значительный физический и психологический дискомфорт у пациентов и членов их семей и оказывает негативное влияние на качество их жизни [2]. Лечение АтД требует эффективного контроля острых воспалительных симптомов заболевания наряду с восстановлением гомеостаза кожного барьера.

В последнее десятилетие подходы к системному лечению пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД были заметно изменены, в частности внедрены блокаторы интерлейкинов (IL) и ингибиторы янус-киназ

(JAK). Несмотря на высокую эффективность препаратов этих групп, их влияние на барьерные свойства кожи ограничено, в связи с чем лечение детей с АтД рекомендуется проводить с применением средств наружной терапии [3]. Среди последних топические стероиды и ингибиторы кальциневрина являются препаратами первой линии при обострениях кожного патологического процесса, тогда как долгосрочное ведение пациентов основано на проактивной терапии и использовании современных средств дерматокосметики и эмолентов [3]. Из числа последних наиболее эффективными при АтД являются эмоменты-плюс — топические средства, в состав которых входят активные немедикаментозные вещества. Эффективность эмолентов-плюс опосредована несколькими синергическими механизмами действия, включая поддержание липидного слоя кожного барьера, предотвращение трансэпидермальной потери воды и увлажнение кожи, уменьшение локального воспаления и интенсивности зуда [4].

Ниже представлен клинический случай амплификации терапевтического эффекта после коррекции наружного ухода за кожей у пациента с АтД с использованием средств очищения (крем-гель Lipikar Syndet AP+) и увлажнения кожи (Lipikar Baume AP+M).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, возраст 9 лет 4 мес, госпитализирован с жалобами на сохраняющиеся распространенные зудящие высыпания и сухость кожного покрова.

Анамнез заболевания

Со слов законного представителя и согласно данным медицинской документации, дебют заболевания с первых месяцев жизни с появлением эритематозных пятен на коже лица, туловища и конечностей. При консультации врача-педиатра и дерматолога по месту жительства установлен диагноз АтД, по поводу которого пациент получал курсами топические кортикостероиды, антигистаминные препараты и эмоленды. В течение нескольких лет процесс носил рецидивирующий характер с медленной отрицательной динамикой. В возрасте 8 лет отметили прогрессирование кожного процесса, частое присоединение вторичной инфекции, в связи с которой пациент получал системную антибактериальную терапию. С течением времени патологический процесс приобрел непрерывно рецидивирующий характер с незначительным ответом на несколько курсов терапии, включавшей топические глюкокортикоиды класса III, а также антигистаминные и анксиолитические препараты, использование которых осуществлялось непрерывно в течение 3–4 нед.

Учитывая торпидный и непрерывно рецидивирующий характер заболевания, в возрасте 9 лет пациент был госпитализирован в специализированное отделение

федерального клинического центра, где в связи с тяжестью заболевания и отсутствием контроля с применением топических средств была инициирована генно-инженерная биологическая терапия препаратом дупилумаб по схеме 200 мг раз в 2 нед подкожно, назначен курс наружной комбинированной топической терапии и узкополосной средневолновой фототерапии 311 нм.

В течение нескольких недель после начала терапии наблюдался частичный положительный эффект. По причине необходимости проведения на 10-й нед лечения циклической генно-инженерной биологической терапии ингибитором IL-4/13, а также с учетом сохраняющихся патологических изменений кожного покрова пациент был госпитализирован в отделение дерматологии стационара для детей с целью проведения дальнейших лечебно-диагностических мероприятий.

Анамнез жизни

Аллергологический анамнез пациента не отягощен. Мать пациента страдает витилиго.

Физикальная диагностика

Физическое развитие при поступлении соответствует возрасту, гармоничное. Состояние больного по основному заболеванию — тяжелое по причине распространенного кожного патологического процесса; общее состояние — удовлетворительное. По органам и системам — без патологии. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание регулярное, не нарушено.

Status localis: кожный патологический процесс носит распространенный характер (рис. 1). На коже лица в периоральной области отмечаются эритематозные пятна с муковидным шелушением, а также гиперемия красной каймы губ, эритема и складки Денни – Моргана. На коже шеи, туловища и конечностей — распространенные застойные инфильтрированные папулы и пятна,

Eduard T. Ambarchyan, Anastasiya D. Alekseeva, Vladislav V. Ivanchikov

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

Results of Emollient Therapy in a Child with Severe Atopic Dermatitis Treated with Genetically Engineered Biological Drug: Clinical Case

Background. Baseline therapy for children with severe atopic dermatitis (AD) is crucial for achieving required clinical effect, regardless the systemic treatment variants. **Clinical case description.** The boy, 9 years old, had complaints on widespread rashes on the body and limbs accompanied by dry skin and itching and was diagnosed with AD. Topical glucocorticoids, course of local medium wave narrowband phototherapy of 311 nm, topical calcineurin inhibitors were used in the treatment but with weak positive dynamics. Genetically engineered biological therapy was initiated due to frequent relapses and lack of disease control. No persistent improvement was noted after 10 weeks of therapy. The child was hospitalized, cyclic biological therapy was continued, topical therapy was corrected, and skin care was modified, the emollient-plus drug was prescribed. Clinically significant decrease in EASI and CDLQI indices, as well as a decrease in SCORAD and NRS scores was noted 4 weeks after treatment correction and emollients implementation. **Conclusion.** Emollients are mandatory in the management of children with AD (despite the disease severity) according to clinical guidelines. This clinical case confirms the feasibility of therapy with emollient-plus agents, as it was possible to achieve the correction of epidermal barrier dysfunction and significant clinical effect.

Keywords: atopic dermatitis, skin, children, emollient, emollient-plus, skin barrier, softening products

For citation: Ambarchyan Eduard T., Alekseeva Anastasiya D., Ivanchikov Vladislav V. Results of Emollient Therapy in a Child with Severe Atopic Dermatitis Treated with Genetically Engineered Biological Drug: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):90–95. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2867>

Рис. 1. Состояние кожного покрова у пациента с АД на 10-й нед терапии дупилумабом и применения наружных смягчающих средств
Fig. 1. Skin condition in a patient with AD at 10th week of dupilumab and external emollients administration



Примечание. Отмечаются распространенные интенсивно зудящие высыпания с поражением области шеи, локтевых и подколенных областей, генерализованная сухость и интенсивное мелкопластинчатое шелушение.

Источник: Амбарчян Э.Т. и соавт., 2025.

Note. There are widespread intensively itching rashes with lesions of the neck, elbows and popliteal surfaces, generalized dryness, and severe small-plate peeling.

Source: Ambarchyan E.T. et al., 2025.

часть из которых эксфолированы и покрыты геморрагическими корочками. В области шейной складки, локтевых и коленных сгибов отмечается умеренная лихенификация. Кожный покров сухой, отмечается генерализованное мелкопластинчатое шелушение. Оценка интенсивности зуда по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (Itch Numeric Rating Scale; NRS) составила 7–8 баллов (зуд тяжелой степени). Оценка тяжести течения заболевания с использованием индекса EASI (Eczema Area and Severity Index) составила 20,7 балла (7,1–21,1 — АД средней степени тяжести); индекса SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) — 40,1 балла (25–50 — среднетяжелое течение заболевания). Оценка качества жизни с использованием детского опросника CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) составила 12 баллов (0–1 — отсутствие влияния на качество жизни, 2–6 — небольшая степень влияния, 7–12 — средняя степень влияния, 13–18 — значительное влияние, 19–30 — экстремальная степень нарушения и влияния на качество жизни).

Предварительный диагноз

Атопический дерматит, детский период, стадия выраженных клинических проявлений, распространенный, тяжелого течения.

Динамика и исходы

Несмотря на сохраняющееся тяжелое течение заболевания с недостаточным ответом на проводимую генно-инженерную биологическую терапию ингибитором IL-4/13, было принято решение о сохранении тактики системного лечения. Вместе с тем, в план терапии были включены локальное применение в наиболее эритематозных очагах на коже туловища и конечностей крема с топическим глюкокортикоидом 1 раз в сутки в течение 7 сут, а также ежедневное двукратное увлажнение всего кожного покрова, за исключением волосистой части головы, липидовосполняющим бальзамом, содержащим в качестве дополнительного компонента лизат

бактерий, способствующий восстановлению защитного барьера кожи, одно из которых проводили после принятия пациентом душа с гелем, в состав которого также входит лизат бактерий. В качестве средств по уходу была выбрана линейка Lipikar Baume AP+M и Lipikar Syndet AP+ (L'Oreal, Франция). Во время госпитализации не было выявлено нежелательных реакций ни на одно из применяемых средств.

Пациент выписан с рекомендациями продолжать генно-инженерную биологическую терапию в сочетании с иницированным в отделении наружным уходом с использованием средств Lipikar для ежедневного очищения и регулярного увлажнения.

На момент повторного визита через 28 сут (через одно введение циклической биологической терапии) отмечен регресс большей части высыпаний (рис. 2). В области шеи, локтевых и подколенных сгибов отмечаются легкая лихенификация и эритема. Новых высыпаний не отмечено. На месте прежних — отторжение корочек, очаги гипопигментации. Признаков ксероза не наблюдали. Ногти и волосы не изменены. Слизистые оболочки интактны. Беспокоит эпизодический зуд с оценкой интенсивности 2 балла по 10-балльной визуально-аналоговой шкале; EASI — 4 балла, SCORAD — 11,2 балла, CDLQI — 1 балл.

Прогноз

Благоприятный. Учитывая быстрый и качественный ответ на усиление системной терапии средствами из группы эмоленов-плюс, можно ожидать наступления медикаментозной ремиссии. Однако во избежание ускользания эффекта и сохранения достигнутых результатов терапии в течение длительного периода времени необходимо соблюдение текущего плана лечения на протяжении месяцев, а возможно, и лет.

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациента и ее ключевые события представлены на рис. 3.

Рис. 2. Состояние кожного покрова у пациента с АтД с дополнительной активной терапией эмолянтами
Fig. 2. Skin condition in a patient with AD on additional active emollient therapy



Примечание. Отмечается регресс большей части высыпаний на фоне сочетанной терапии дупилумабом и эмолянтами с разрешением воспалительных элементов и медленным регрессом лихенифицированных участков кожи.
Источник: Амбарчян Э.Т. и соавт., 2025.

Note. Most of the rashes have regressed on combined therapy with dupilumab and emollients with resolution of inflammatory elements and slow regression of lichenified skin areas.
Source: Ambarchyan E.T. et al., 2025.

Рис. 3. Хронология развития болезни и ее ключевые события
Fig. 3. Disease course and its key events



ОБСУЖДЕНИЕ

По некоторым данным, от 37 до 50% детей различного возраста с АтД среднетяжелой и тяжелой степени не достигают показателя EASI менее 7 баллов в течение 1 года [5]. Описанный нами пациент являлся примером такого результата лечения, однако коррекция терапии с базисным уходом за кожей в короткие сроки привела к достижению желаемого клинического результата. Опубликовано множество работ, посвященных изучению роли эмолянтов в отношении легкого и среднетяжелого АтД у детей, однако данные об их роли при тяжелых формах единичны. Так, в недавно опубликованном исследовании с участием 57 взрослых пациентов отражен аналогичный подход в применении средств из группы эмолянтов-плюс в дополнение к системной терапии, что позволило значительно уменьшить зуд и повысить качество жизни [6].

Роль эпидермальной дисфункции в патогенезе атопического дерматита

За последние десятилетия представлено немало данных, подтверждающих важную роль дисфункции эпидермального барьера в патогенезе АтД. Такие нарушения характеризуются повреждением целостности гидролипидной пленки и структуры слоев эпидермиса, избыточной трансэпидермальной потерей воды, а также повышенной проницаемостью кожного покрова для аллергенов и раздражителей [7–9]. Указанные изменения у пациентов с АтД наблюдаются как на пораженной, так и на визуально здоровой коже [10]. Основными причинами дисфункции эпидермального барьера являются дисбаланс взаимодействий между протеазами и их ингибиторами [11], неупорядоченные плотные контакты (tight junctions) [12], сниженная экспрессия эпи-

дермальных структурных белков и измененный состав межклеточных липидов [13].

Роль эмолентов при атопическом дерматите

Эмоленты используются для профилактики АтД или в качестве смягчающих средств в базовой терапии АтД для более быстрого достижения контроля над течением заболевания. Отдельный класс средств «эмоленты-плюс» влияет на состав микробиома кожи и восстановление кожного барьера в связи с наличием в своем составе липидных комплексов, аналогичных естественному липидному составу кожи человека, увлажняющих компонентов (например, церамидов), пробиотических фрагментов, а также благодаря уровню кислотности, аналогичному pH кожи, что приводит к уменьшению образования биопленок *Staphylococcus aureus* и предотвращению дисбиоза [3].

Одним из представителей класса «эмоленты-плюс» является липидовосполняющий бальзам Lipikar Baume AP+M, в состав которого входят запатентованный активный компонент *Aqua Posae Filiformis*, Microresyl, масла карите и ши, ниацинамид, а также термальная вода La Roche-Posay.

В работе V.F. Mahe и соавт. было продемонстрировано, что *Aqua Posae Filiformis* — лизат грамотрицательных бактерий *Vitreoscilla filiformis* — способен активировать эндогенные кожные антиоксиданты и увеличивать секрецию антимикробных пептидов через сигнальный путь toll-подобного рецептора 2 и протеинкиназы C, модулируя воспаление при АтД [14].

Компонент Microresyl ингибирует активность тимического стромального лимфопоэтина и IL-8, а также ограничивает адгезию *S. aureus* к клеткам эпидермиса [15]. Противозудные свойства как неотъемлемый критерий выбора смягчающего средства в Lipikar Baume AP+M обусловлены наличием ниацинамида. Эти и другие дополнительные свойства дают возможность добиться у пациентов стероидсберегающего эффекта в процессе длительного курса лечения, а также продлевать периоды ремиссии АтД [16]. Даже при отсутствии клинических симптомов болезни существует необходимость продолжать осуществлять базисный уход за кожей, включающий регулярное использование эмолентов-плюс [17, 18]. Линейка средств Lipikar протестирована под контролем дерматологов и педиатров и разрешена к применению с рождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД является серьезной медико-социальной проблемой. Большинство хронических дерматозов сопряжены с нарушением защитной функции кожи и могут быть не только его причиной, но и следствием. Согласно различным исследованиям, в патогенезе АтД важную роль играют генетически обусловленные нарушения эпидермального барьера, что подчеркивает острую необходимость в особом уходе за склонной к атопии кожей с акцентом на восстановление структурно-функционального состояния эпидермиса. Топический уход является одной из самых доступных и действенных мер поддержания и укрепления барьерной функции

кожи. В статье рассмотрены возможности и перспективы восстановления эпидермального барьера при помощи смягчающих средств — эмолентов, а также роль эмолентов в комплексной терапии атопического дерматита. Новое поколение эмолентов-плюс содержит активные ингредиенты, нацеленные на комплексное решение проблем сухой атопичной кожи — восстановление липидного барьера, повышение увлажненности кожи, устранение воспаления и регуляцию дисбаланса микробиома.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения, а также изображений (фотографий) ребенка в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия: 01.02.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on the publication of examination and treatment results as well as child's images (photographs) in medical journal, electronic version included (signed on 01.02.2025).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка.

ACKNOWLEDGMENTS

We express our gratitude to the patient's legal representatives for allowing us to publish examination and management results as well as child's medical photographs.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

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 companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, fees for scientific counseling from Johnson & Johnson.

Other authors 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.

А.Д. Алексеева — сбор данных, участие в написании текста рукописи, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных.

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

AUTHORS' CONTRIBUTION

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

Anastasiya D. Alekseeva — data collection, manuscript writing, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis.

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

ORCID

Э.Т. Амбарчян

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

А.Д. Алексеева

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

В.В. Иванчиков

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):21–40. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00266-6>
2. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1639–1651. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.013>
3. Maintz L, Bieber T, Simpson HD, Demessant-Flavigny AL. From skin barrier dysfunction to systemic impact of atopic dermatitis: implications for a precision approach in dermatocosmetics and medicine. *J Pers Med.* 2022;12(6):893. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12060893>
4. Aravitskaia E, Pincelli C, Sparavigna A, Luger T. The Role of a Novel Generation of Emollients, 'Emollients Plus', in Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:2705–2719. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S389697>
5. Siegfried E, Simpson EL, Boguniewicz M, et al. Dupilumab treatment provides long-term improvement in itch in pediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis over 1 year. *British Journal of Dermatology.* 2024;190(Suppl 2):ii56–ii57. doi: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad498.058>
6. Magnolo N, Jaenicke T, Tsianakas A, et al. Comparison of different skin care regimens in patients with moderate to severe atopic dermatitis receiving systemic treatment: A randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(Suppl 5):18–26. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18949>
7. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А. и др. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — 432–443. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145> [Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Opryatin LA, et al. Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(6):432–443. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>]
8. Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(4):433–440. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.13819>
9. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2020;48(2):130–139. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15664>
10. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2867. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>
11. Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, et al. Skin absorption through atopic dermatitis skin: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):84–106. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15065>
12. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: Beyond filaggrin. *Bras Dermatol.* 2016;91(4):472–478. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164412>
13. McLoughlin IJ, Wright EM, Tagg JR, et al. Skin Microbiome—The Next Frontier for Probiotic Intervention. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2022;14(4):630–647. doi: <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09824-1>
14. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, et al. A new Vitreoscilla filiformis extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:191–196. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S47324>
15. Ch'ng CC. Rebalancing of the skin microbiome with an emollient 'plus' for effective management of atopic dermatitis: A mini review. *Med J Malaysia.* 2024;79(2):203–205.
16. Zelenkova H, Kerob D, Salah S, Demessant-Flavigny AL. Impact of daily use of emollient 'plus' on corticosteroid consumption in patients with atopic dermatitis: An open, randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(Suppl 5):27–34. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18947>
17. Аллергия у детей: от теории — к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii — k praktike. Namazova-Baranova LS, ed. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2010–2011. 667 p. (In Russ).]
18. Наружная терапия и уход за кожей при atopическом дерматите у детей: практическое руководство для врачей / под ред. Л.Ф. Казначеевой. — Новосибирск; 2003. — 24 с. [Naruzhnaya terapiya i ukhod za kozhei pri atopicheskom dermatite u detei: Practical guideline for doctors. Kaznacheeva LF, ed. Novosibirsk; 2003. 24 p. (In Russ).]

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, А.Л. Карпова^{4, 5, 6}, М.Г. Дегтярева³, А.Ю. Кругляков¹, М.М. Каменев¹, Т.А. Теновская¹, А.В. Шереметьева^{1, 7}

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁶ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

⁷ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

Редкое наследственное нарушение обмена с антенатальной манифестацией — 3-метилглутаконовая ацидурия, тип VIIВ: клинический случай

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 12.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

Обоснование. 3-метилглутаконовая ацидурия (З-МГА), тип VIIВ — редкое наследственное заболевание с манифестацией в антенатальном периоде, крайне тяжелым течением и неблагоприятным исходом. В России эта форма ацидурии ранее не описана. **Описание клинического случая.** У новорожденного ребенка тяжелая неонатальная форма З-МГА, вызванная патогенным аллелем гена CLPB, проявилась неэпилептическими двигательными нарушениями (тремор, миоклонус) в сочетании с приступами судорог, резистентными к терапии, и выраженной нейтропенией. Наблюдалось присоединение бактериальной инфекции с развитием пневмонии и хилоторакса. Особенностью случая является отсутствие свойственной З-МГА, тип VIIВ катаракты и одновременно наличие гипопаратиреоза, ранее не описанного в числе проявлений этого заболевания. Диагноз З-МГА, тип VIIВ подтвержден методом полногеномного секвенирования. В гене CLPB (NM_001258392.3) обнаружен вариант HG38 (chr11-72301838C>CT, c.1293dup) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона (p.Asp432Argfs*11), а также ранее не описанный в литературе вариант HG38 (chr11-72294617T>TA, c.1560+2dup) в гетерозиготном состоянии, приводящий к изменению донорного сайта сплайсинга. Несмотря на интенсивное многокомпонентное лечение в возрасте ребенка 1 мес 6 сут наступил летальный исход. **Заключение.** Патологическая двигательная активность внутриутробного ребенка в сочетании с неонатальными двигательными нарушениями и нейтропенией являются достаточным основанием для проведения полногеномного секвенирования с целью установления этиологического диагноза. Типы наследования З-МГА ассоциированы с разным прогнозом заболевания, в связи с чем необходимым является обследование родителей пробанда для оценки рисков повторного рождения больных детей.

Ключевые слова: 3-метилглутаконовая ацидурия, ген CLPB, фетальные судороги, энцефалопатия, неонатальная нейтропения, катаракта, гипопаратиреоз, полногеномное секвенирование

Для цитирования: Беляева И.А., Карпова А.Л., Дегтярева М.Г., Кругляков А.Ю., Каменев М.М., Теновская Т.А., Шереметьева А.В. Редкое наследственное нарушение обмена с антенатальной манифестацией — 3-метилглутаконовая ацидурия, тип VIIВ: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(2):96–104. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2892>

ОБОСНОВАНИЕ

Внедрение расширенного неонатального скрининга позволило добиться ранней диагностики и, как следствие, успешной коррекции большого количества случаев наследственных метаболических нарушений. Тем не менее, проблемы наследственной патологии сохраняют

свою актуальность, поскольку в России ежегодно рождаются около 25 тыс. детей с такими заболеваниями [1].

3-метилглутаконовые ацидурии (З-МГА) — группа редких наследственных заболеваний с, как правило, тяжелыми неврологическими расстройствами и полиорганной недостаточностью. В некоторых случаях отме-

чены легкое течение болезни, а также бессимптомные варианты ацидурии, выявляемые при неонатальном скрининге и связанные с патогенными аллелями в гене *AUH* [2–4]. С другими генетическими вариантами могут быть связаны негрубые нарушения психомоторного развития [5]. 3-МГА, тип VIIIB вызвана сложными гетерозиготными и гомозиготными вариантами гена *CLPB*, расположенного на 11-й хромосоме в локусе *11q13*, который кодирует митохондриальный белок казеинолитической пептидазы, выполняющий функцию молекулярного шаперона и участвующий в обеспечении нормального митохондриального метаболизма. Нарушения последнего приводят к накоплению и повышенному выделению с мочой 3-метилглутаконовой кислоты [6, 7]. Сообщается, что все описанные случаи болезни с этим типом зиготности вызваны первичными изменениями в гене [7]. Распространенность 3-МГА, тип VIIIB оценивается < 1 случая на 1 млн новорожденных [6, 8].

Клиническая картина дефекта белка *CLPB* полиморфна и определяется патогенным аллелем соответствующего гена. Вместе с тем, типичными проявлениями 3-МГА являются неврологические нарушения различной степени выраженности, катаракта и нейтропения [9]. В 2015–2017 гг. были описаны три основных фенотипа 3-МГА, которые различаются выраженностью симптомов, возрастом манифестации заболевания и скоростью прогрессирования [7, 9]. Острая неонатальная форма (тяжелый фенотип) — самая тяжелая и ранняя форма заболевания. Симптомы проявляются сразу после рождения или еще внутриутробно. Характеризуется выраженными метаболическими нарушениями, такими как метаболический ацидоз, гипогликемия, имеют место нейтропения, гипотония (слабость мышц) или гипертонус (скованность), несудорожный миоклонус, судороги, катаракта, микроцефалия с летальным исходом на первом месяце жизни

(средняя продолжительность жизни — 35 сут) [7, 9, 10]. При поздней детской форме (умеренно тяжелый фенотип) симптомы болезни появляются на втором-третьем году жизни, имеют место умеренные метаболические нарушения, такие как периодическая рвота, слабость, утомляемость, задержка роста и развития. Неврологические симптомы могут быть выражены в меньшей степени, но возможны когнитивные и/или двигательные нарушения. Эта форма отличается более благоприятным течением по сравнению с неонатальной формой болезни, при поддерживающей терапии возможно улучшение состояния здоровья. Медиана продолжительности жизни составляет 3 года (от 1,5 до 19 лет). Бессимптомная форма (легкий фенотип) выявляется, как правило, случайно, при обследовании в связи с другими состояниями или в рамках семейного генетического тестирования. При этой форме возможны минимальные неврологические нарушения, а также отсутствие неврологических расстройств, но наличие почечных кист и нефрокальциноза [7, 9, 11].

В России случаи ранней диагностики 3-МГА, тип VIIIB до настоящего времени не описаны. В этой связи целью представленного далее описания клинического случая является ознакомление врачей с редкой и относительно недавно расшифрованной генетической патологией — ее тяжелой формой с антенатальной манифестацией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Б., родилась в перинатальном центре г. Москвы у матери 25 лет с привычным невынашиванием в анамнезе, от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре. Пренатальный скрининг I триместра показал низкий риск хромосомных аномалий, во II триместре — задержку развития внутриутробного ребенка, многоводие. Акушерско-гинекологический

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Anna L. Karpova^{4, 5, 6}, Maria G. Degtyareva³, Andrey Yu. Kruglyakov¹, Mikhail M. Kamenev¹, Tatyana A. Tenovskaya¹, Anastasiya V. Sheremetyeva^{1, 7}

¹ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁶ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

⁷ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

3-Methylglutaconic Aciduria Type VIIIB — Rare Hereditary Metabolic Disorder with Antenatal Onset: Clinical Case

Background. 3-methylglutaconic aciduria (3-MGA), type VIIIB is a rare hereditary disease with onset in the antenatal period, extremely severe course, and unfavorable outcome. This form of aciduria has not been previously described in Russian Federation. **Clinical case description.** Severe neonatal 3-MGA caused by pathogenic allele in the *CLPB* gene manifested in a newborn child with non-epileptic motor disorders (tremor, myoclonus) along with seizures resistant to therapy, and severe neutropenia. Bacterial infection with pneumonia and chylothorax development was observed. The specific feature of this case is the absence of cataract typical for 3-MGA, type VIIIB, but presence of hypoparathyroidism, that was not previously described as the manifestations of this disease. Diagnosis 3-MGA, type VIIIB, was confirmed by whole-genome sequencing. Two variants of the *CLPB* gene (NM_001258392.3) were revealed: HG38 variant (chr11-72301838C>CT, c.1293dup) in heterozygous state leading to frameshift and premature stop codon (p.Asp432Argfs*11), and novel HG38 variant (chr11-72294617T>TA, c.1560+2dup) in heterozygous state leading to changes in splice donors. The child died at the age of 1 month and 6 days despite intensive multicomponent management. **Conclusion.** Pathological motor activity of the intrauterine child combined with neonatal motor impairment and neutropenia are sufficient basis for whole-genome sequencing to establish etiological diagnosis. The types of 3-MGA inheritance correlate with different disease prognosis, thus, it is crucial to examine proband's parents to evaluate the risks of sick children birth. **Keywords:** 3-methylglutaconic aciduria, *CLPB* gene, fetal seizures, encephalopathy, neonatal neutropenia, cataract, hypoparathyroidism, whole-genome sequencing

For citation: Belyaeva Irina A., Karpova Anna L., Degtyareva Maria G., Kruglyakov Andrey Yu., Kamenev Mikhail M., Tenovskaya Tatyana A., Sheremetyeva Anastasiya V. 3-Methylglutaconic Aciduria Type VIIIB — Rare Hereditary Metabolic Disorder with Antenatal Onset: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2025;24(2):96–104. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2892>

анамнез матери: первая беременность — неразвивающаяся, вторая — завершилась самопроизвольным абортом при сроке 4 нед. При третьей беременности выявлен антифосфолипидный синдром (носительство антител к бета-2-гликопротеину). Со слов матери, с 32 нед беременности и до родов она отмечала необычные движения внутриутробного ребенка, при этом живот «напрягался и дрожал». Девочка от первых родов, проведено плановое кесарево сечение при сроке гестации 38 нед в связи с ягодичным предлежанием, масса тела при рождении — 2770 г, длина — 50 см. Оценка по шкале APGAR — 5/6/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое: не закричала, отмечались слабые попытки к самостоятельному дыханию, врач акушер-гинеколог отметил, что ребенок при извлечении из полости матки был «как деревянный», наблюдалась геморрагическая (петехиальная) сыпь по всему телу. С 3-й мин жизни манифестировали патологические пароксизмальные двигательные феномены, кинематика которых не позволяла характеризовать их как клонические или миоклонические приступы. Клинические патологические двигательные пароксизмы характеризовались размахистыми стереотипными билатерально-симметричными синхронными высокоамплитудными частыми раскачиваниями согнутых в тазобедренных суставах и выпрямленных в коленных суставах ног, находящихся в тоническом напряжении. Руки находились в согнутом в локтевых суставах тоническом напряжении. При этом имело место отсутствие реакции на осмотр и манипуляции, что требовало проведения дифференциальной диагностики с приступами неонатальных судорог с неклассифицированной семиотикой.

Выполнена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Ребенок переведен из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) перинатального центра. Учитывая отягощенный анамнез (выраженное многоводие — 4 л, желтоватый цвет вод), клиническую симптоматику (судороги, нарастающая в динамике с первых часов жизни геморрагическая сыпь), результаты лабораторных и инструментальных методов исследования (при рождении — лейкопения, абсолютная нейтропения ($0,01 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($125 \times 10^9/\text{л}$ в 1-е сут жизни), нарастание концентрации интерлейкина 6, рентгенологические признаки двусторонней пневмонии), в возрасте 2 сут установлен клинический диагноз: «Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная». Начата стартовая эмпирическая комбинированная антибактериальная терапия — ампициллин + сульбактам и нетилимицин.

Пароксизмальные патологические двигательные феномены и тоническое напряжение конечностей носили упорный характер и сопровождалось снижением сатурации. По данным непрерывного мониторинга церебральных функций методом амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ), начатой с первых часов жизни, паттернов судорожной активности на фоне описанных выше двигательных феноменов, напоминающих судороги, зарегистрировано не было. Одновременно с этим выявлены нарушения функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) тяжелой степени (доминирующий фоновый паттерн «изолиния» → «вспышка — подавление+» → «прерывистый»). К концу первых — началу 2-х сут жизни отмечалось появление прерванной, незрелой циклической вариабельности биоэлектрической активности головного мозга, однако в целом фоновые характеристики биоэлектрической активности не соответствовали возрасту и степени гестационной зрелости и свидетельствовали о нарушении функционального состояния ЦНС тяжелой степени.

С целью купирования патологических пароксизмальных двигательных феноменов, которые трактовались как неонатальные судороги, несмотря на отсутствие судорожной активности по данным аЭЭГ, с первых часов жизни начато титрование мидазолама, без эффекта, поэтому терапия была усилена назначением бромизовала + кальций глюконат + кофеин + папаверин + фенobarбитал перорально. Сохраняющееся выраженное тоническое напряжение конечностей (крепко прижатые к груди и согнутые в локтевых суставах руки), на фоне которого сформировались контрактуры в локтевых суставах, и тоническое напряжение грудной клетки, которое препятствовало проведению ИВЛ, удавалось уменьшить только внутривенным непрерывным введением миорелаксанта (рокуроний) с необходимостью постоянного повышения дозы препарата. В связи с персистенцией вышеописанных пароксизмальных двигательных феноменов в сочетании с тоническим напряжением конечностей проведена коррекция противосудорожной терапии, назначен препарат 2-го выбора 1-й линии терапии неонатальных судорог леветирацетам.

На 3-и сут жизни выполнена люмбальная пункция — признаков нейроинфекции не выявлено. Результат обследования на TORCH-инфекции (токсоплазмоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции) крови и ликвора отрицательный. При нейросонографии, выполненной на 4-е сут жизни, обнаружены признаки перенесенного внутрижелудочкового кровоизлияния I–II степени справа, субэпендимальная киста слева, выраженное повышение эхогенности в перивентрикулярной области с 2 сторон.

По результатам неонатального скрининга отмечено повышение отношения пропионилкарнитина (C3) к свободному карнитину до 0,18 (норма 0,0–0,3). Исследование на наследственные болезни обмена не выявило отклонения от нормы, поэтому на 5-е сут жизни ребенка начато энтеральное питание сцеженным грудным молоком матери. Однако на фоне увеличения энтерального объема питания до возрастной нормы к 10-м сут жизни при регистрации аЭЭГ отмечены появление и неуклонное нарастание патологической активности головного мозга вплоть до регистрации паттерна *status epilepticus*. В этой связи назначены максимальные возрастные дозы противосудорожных препаратов без стойкого эффекта (мидазолам, леветирацетам, фенobarбитал, вальпроевая кислота). Предпринималась попытка применения лидокаина с целью купирования статусного течения неонатальных судорог — с кратковременным эффектом на период его титрования. Энтеральное питание было отменено.

При поступлении в ОРИТН перинатального центра в возрасте 1 ч жизни зафиксирован единичный эпизод гипогликемии (снижение концентрации глюкозы в крови до 0,9 ммоль/л, норма 2,8–4,4 ммоль/л), в пуповинной крови концентрация глюкозы составила 2,4 ммоль/л (норма в венозной пуповинной крови 2,9–5,9 ммоль/л [12]). В дальнейшем углеводная нагрузка составляла 5–6 мг/кг/мин, эпизодов гипогликемии не отмечали. Концентрация инсулина в крови на 2-е сут жизни составляла 7,7 мкЕд/мл, на 4-е сут — 6,2 мкЕд/мл. Предполагалось, что патологические двигательные феномены могли возникнуть на фоне гипогликемии, однако нормализация концентрации глюкозы в крови не привела к их купированию.

В 1-е сут жизни выявлена гипокальциемия (концентрация общего кальция в крови 1,3 ммоль/л, норма 1,9–2,6 ммоль/л), концентрация ионизированного кальция составила 0,82 ммоль/л (норма 1,05–1,30 ммоль/л); проводилась коррекция, максимальная дотация кальция — до 12 ммоль/кг/сут. На фоне непрерывного внутривенного введения кальция глюконата постепенно уда-

лось достичь повышения уровня ионизированного кальция в крови ко 2-м сут жизни до 1,2 ммоль/л и выше, однако это не привело к положительной динамике неврологических нарушений. На 3-и сут жизни исследовали концентрацию паратиреоидного гормона в крови, которая составила 0,4 пмоль/л (норма 1,17–7,63 пмоль/л) с дальнейшим снижением к 7-м сут жизни до 0,1 пмоль/л. Проведено определение количества кальция в суточной моче, концентрация в пределах референсных значений (0,9 ммоль/24 ч). Кроме того, в 1-е сут жизни определяли концентрацию фосфора в крови, которая была повышена до 3,72 ммоль/л (норма 1,45–3,1 ммоль/л), а также активность щелочной фосфатазы в крови (минимальный показатель 34,1 Ед/л, норма 75–316 Ед/л). К 9-м сут жизни активность щелочной фосфатазы повысилась до 178 Ед/л, концентрация фосфора к 5-м сут жизни снизилась до 0,99 ммоль/л.

На 7-е сут жизни определяли концентрацию фолиевой кислоты в крови, которая составила более 20 нмоль/л (норма 3,0–16,0 нмоль/л), концентрация витамина B₁₂ была в пределах референсных значений.

Результаты исследований на волчаночный антикоагулянт, антинуклеарные и антинейтрофильные антитела на 9-е сут жизни — отрицательные.

С 1-х сут жизни отмечали персистенцию агранулоцитоза, в связи с чем проведено исследование показателей гуморального иммунитета (анализ выполнен после трансфузии плазмы): концентрация иммуноглобулина (Ig) A — 0,52 г/л (норма 0,02–0,50 г/л), IgG — 5,26 г/л (норма 2,5–9,0 г/л), IgM — 0,35 г/л (норма 0,2–0,8 г/л), компонента комплемента C3 — 1,18 г/л (норма 0,9–1,8), компонента комплемента C4 — 0,28 г/л (норма 0,1–0,4 г/л).

Консультация офтальмолога: выявлены ксерофтальмия и синдром расширенной экскавации диска зрительного нерва, а также врожденная периферическая дистрофия сетчатки обоих глаз.

С первых дней жизни подозревали наличие у ребенка наследственной патологии (синдром Ди Джорджи? Врожденный иммунодефицит?). Исследован кариотип — 46XX — нормальный, женский. С целью диагностики наследственной патологии взята кровь на анализ для полногеномного секвенирования.

В связи с необходимостью расширенного диагностического поиска в условиях многопрофильного детского стационара в возрасте 12 сут жизни ребенок переведен в ОРИТН Морозовской детской городской клинической больницы (г. Москва).

Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка крайне тяжелое: оценка по шкале комы Глазго — 3 балла (глубокая кома), по педиатрической шкале органических дисфункций pSOFA (Sequential organ failure assessment) — 6 баллов (жизнеугрожающая инфекция). Находится на ИВЛ с 40% фракцией кислорода во вдыхаемом воздухе и постоянной инфузией мидазолама. Энтеральное питание не проводится.

Отмечены стигмы дизэмбриогенеза: брахицефалия, короткий вздернутый нос, высокое небо, относительно короткая шея, гипертелоризм, низкорасположенные ушные раковины, клинодактилия пятых пальцев кистей. Кожный покров бледно-розовый с сероватым оттенком, акроцианоз, рассеянные экхимозы, петехиальная сыпь, мраморный рисунок — больше на верхней половине груди и конечностях. Общая отечность тканей (плотные позиционные отеки по всему телу, преимущественно на грудной клетке). Самостоятельных попыток дыхания не было. Аускультативно дыхание жесткое, проводится симметрично по всем полям. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 200 уд./мин. Артериальное давление: систолическое — 82 мм рт. ст., диастолическое — 48 мм рт. ст., среднее — 60 мм рт. ст., пре- и постдуктального градиента нет. Живот не увеличен, плотный за счет отека, доступен поверхностной пальпации, пупочная ранка под геморрагической корочкой, стула при осмотре не было. Мочеиспускание по катетеру, цвет мочи желтый (обычный). Неврологический статус: поза атоничная, выраженное угнетение ЦНС на фоне медикаментозной седации, реакции на осмотр нет, рефлекс новорожденных угнетены, сухожильные рефлекс высокие с расширением зон. Глаза приоткрыты, зрачки средних размеров, D = S, фотореакция отсутствует. Большой родничок 1,5 × 1,5 см, не напряжен, малый родничок не пальпируется.

Предварительный диагноз

Основное заболевание: «P90 Судороги новорожденного неуточненные». **Конкурирующее заболевание:** «P37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная». **Осложнение основного заболевания:** «P28.5 Дыхательная недостаточность у новорожденного. P83.3 Другие и неуточненные отеки, специфические для плода и новорожденного. Гидроторакс». **Сопутствующие заболевания:** «Cеребральная депрессия. P52.0 Внутривentricularное кровоизлияние 1-й степени. P54.5 Кровоизлияние в кожу. Тромбоз верхней полой вены. Тромбоз правого сигмовидного и поперечного синусов. P71.4 Гипопаратиреоз. D70 Врожденный агранулоцитоз неуточненный. Синдром Ди Джорджи?».

Динамика и исход

В первые дни пребывания ребенка в ОРИТН Морозовской больницы его состояние было стабильно тяжелым, сохранялись кома и миоклонические судороги, проявления дыхательной недостаточности (при проведении рентгенографии легких подтверждено наличие воспалительных изменений, признаки правостороннего, затем двустороннего гидроторакса). Данные лабораторных анализов продемонстрировали сохранение ранее выявленных изменений в анализе крови: лейкопения — $3,91 \times 10^9/\text{л}$ (норма $6,0\text{--}17,5 \times 10^9/\text{л}$), абсолютная нейтропения — $0,77 \times 10^9/\text{л}$ (норма $2,04\text{--}5,80 \times 10^9/\text{л}$), снижен показатель относительного количества нейтрофилов: сегментоядерные — 29% (норма 31–40%), палочкоядерные — 2% (норма 0,5–5,0%). В биохимическом анализе крови признаки значительных нарушений метаболизма: гиперлактаемия — 10,7 ммоль/л (норма 0,7–2,5 ммоль/л), гипопроteinемия 34,3 г/л (норма 52–79 г/л), гипоальбуминемия 20,9 г/л (норма 31,0–43,0 г/л), снижение активности щелочной фосфатазы сыворотки до 47 ЕД/л (норма 91–281 ЕД/л), снижение концентрации фосфора до 0,86 ммоль/л (норма 1,87–3,74 ммоль/л) и кальция до 1,71 ммоль/л (норма 2,25–2,75 ммоль/л). Отмечено значительное увеличение концентрации прокальцитонина (ПКТ) — $0,11 \text{ нг/мл}$ в 1-е сут жизни и $3,77 \text{ нг/мл}$ на 3-и сут жизни до 8,27 нг/мл (норма 0,0–0,5 нг/мл) и С-реактивного белка (СРБ) — до 13,3 мг/л (норма 0,0–5,0 мг/л) к 14-м сут жизни, что свидетельствовало о развитии инфекционно-воспалительного процесса на фоне массивной антибактериальной терапии. На развитие полиорганной недостаточности (печеночной, почечной) указывали нарастающая гипоальбуминемия, олигурия, гиперурикемия: мочевина — 15,68 ммоль/л (норма 1,10–8,20 ммоль/л), прогрессирующий отечный синдром — преимущественно в области грудной клетки и верхних конечностей, потребовавший стимуляции диуреза.

В связи с наличием у ребенка полисистемных нарушений проводили консультации с участием невролога, эндокринолога, иммунолога, гематолога, генетика. Эндокринологом на основании имеющихся электролитных

нарушений (гипокальциемия, гипофосфатемия) и снижения концентрации паратирина до 0,4–0,1 пмоль/л (норма 1,17–7,63 пмоль/л) в динамике первых 10 сут жизни заподозрен врожденный гипопаратиреоз, не исключался синдром Ди Джорджи (с учетом агранулоцитоза и гипоплазии вилочковой железы 2-й степени по данным УЗИ).

Наряду с urgentной инфузионной коррекцией электролитного дисбаланса назначены препараты кальция, альфакальцидол. При исследовании клеточного иммунитета были выявлены нормальные показатели KREC (каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо) и TREC (T-рецепторное эксцизионное кольцо), однако имели место лимфопения и сниженные показатели субпопуляции В-лимфоцитов, а также снижение количества Т-лимфоцитов, что было расценено иммунологом как признаки синдрома Ди Джорджи.

По данным многоканальной ЭЭГ, выполненной при поступлении в ОПИТН Морозовской больницы (12-е сут жизни), отмечена депрессия биоэлектрической активности головного мозга со снижением амплитуды фоновой активности до 15–20 мкВ во вспышках и менее 10 мкВ в межвспышечных интервалах; зарегистрированы редкие одиночные и сгруппированные патологические графоэлементы, не сопровождавшиеся клиническими эквивалентами приступов, типичных ЭЭГ-паттернов приступов не зарегистрировано. Таким образом, генез неонатальных судорог нуждался в уточнении.

По результатам нейросонографии в этот период были выявлены субэпендимальная киста слева (6 мм), признаки незрелости мозговых структур и внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени в стадии лизиса. В возрасте 16 сут жизни проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлено диффузное интенсивное повышение МР-сигнала от белого вещества больших полушарий, обусловленное незавершенной миелинизацией и явлениями перивентрикулярной лейкопатии. Отмечались нарушения сулькации, дизигрия, сглаженность борозд и извилин обеих лобных долей, возможно, обусловленные лиссэнцефалией (агирия/пахигирия). Выявлено умеренное расширение височных и задних рогов боковых желудочков, в заднем роге правого бокового желудочка отложение гемосидерина. Конвекситальное субарахноидальное пространство диффузно расширено. Сильвиевы щели расширены, «открытого типа». Расширение арахноидальных мозжечковых пространств. Правый сигмовидный и поперечный синусы визуализировались фрагментарно, сужены, резко асимметричны в сравнении с контралатеральной стороной, сигнал от них повышен за счет замедления кровотока, обусловленного наличием тромботических масс. Аналогичные изменения отмечены в видимом сегменте правой внутренней яремной вены. Заключение по результатам МРТ: перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. Врожденный порок развития головного мозга. Лиссэнцефалия? Перивентрикулярная лейкопатия. Тромбоз правого сигмовидного и поперечного синусов. Внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й ст.

На фоне проводимой комбинированной противосудорожной терапии у ребенка отмечались легко индуцируемые при манипуляциях клонические подергивания конечностей. При пролонгированном аЭЭГ-мониторинге регистрировали низкоамплитудный паттерн биоэлектрической активности головного мозга без регистрации паттерна судорожных приступов.

При проведении эхокардиографии отмечены признаки высокой легочной гипертензии и пристеночного тромбоза верхней полой вены; была согласована антикоагулянтная терапия.

Ребенок постоянно получал респираторную поддержку — проводилась ИВЛ с динамическим изменением ее режимов. Для устранения гидроторакса выполнен пассивный дренаж плевральной полости. В связи с полисистемными нарушениями, в том числе гемостаза, и необходимостью проведения гепаринотерапии выявленных тромбозов ребенок наряду с гепарином получал трансфузии свежзамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоконцентрата, отмытых эритроцитов, альбумина; с иммунозаместительной целью — препараты внутривенных иммуноглобулинов.

На 3-й нед жизни ребенка была отмечена тенденция к уменьшению дыхательных и гемодинамических нарушений, приступы неонатальных судорог не отмечались, что позволило перевести его на менее «жесткие» режимы ИВЛ, периодически вводить трофическое энтеральное питание, отменить вазопрессорные препараты. Однако периоды стабилизации состояния были кратковременными, периодически усиливались лактатемия и электролитные нарушения, на фоне уменьшения выраженности нейтропении (увеличение абсолютного числа нейтрофилов до $2,82 \times 10^9/\text{л}$). Обращал на себя внимание высокий моноцитоз — 76% (норма 5–9%), что подтверждало течение инфекционно-воспалительного процесса на фоне постоянной резервной антибактериальной и противогрибковой терапии.

К концу 3-й нед жизни состояние ребенка начало прогрессивно ухудшаться: выросла дыхательная недостаточность (отмечались стойкие эпизоды десатурации) в сочетании с брадикардией. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлено увеличение плеврального выпота и появление признаков субсегментарных ателектазов. Из плевральной полости получена хилезная жидкость (95% — лимфоциты), установлен диагноз двустороннего хилоторакса. В связи с выявлением при УЗИ признаков распространения венозного тромбоза на брахицефальные вены была вынужденно усилена антитромботическая терапия, что сопровождалось нарастанием гипокоагуляции.

На фоне повторной волны активации инфекционного процесса у ребенка отмечался транзиторный компенсаторный нормоцитоз: уровень лейкоцитов — $9,6 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов — $3,1 \times 10^9/\text{л}$ при умеренно повышенных показателях маркеров воспаления (СРБ, ПКТ). Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 1, обращают на себя внимание значительное «омоложение» нейтрофильного пула клеток на фоне инфекционной «стимуляции», а также сохраняющийся моноцитоз.

В возрасте 23 сут было выполнено исследование пунктата костного мозга, подтвердившее резистентный характер нарушения гранулоцитопоза с преимущественным поражением созревания нейтрофилов (табл. 2).

В динамике по данным многоканальной ЭЭГ в возрасте 26 сут сохранялось выраженное угнетение биоэлектрической активности головного мозга на фоне низкоамплитудного паттерна с отсутствием зональных различий. Были зарегистрированы единичные разряды эпилептиформной активности с градуальным изменением частоты и амплитуды в передних отделах правого полушария, по амплитуде практически не превышающие фоновую активность, и единичные патологические графоэлементы без четкой топографической специфичности.

По согласованию с генетиком дифференциальная диагностика проводилась среди наследственных болезней обмена, моногенных синдромов (синдром гипопаратиреоза — задержки развития — дисморфизма (OMIM #241410), врожденного гипопаратиреоза и др.), хромосомных аномалий (в том числе синдром Ди Джорджи и др.). Для уточнения диагноза взяты образцы крови для полногеномного секвенирования.

Таблица 1. Данные лабораторных исследований пациента в динамике**Table 1.** Patient's laboratory results over time

Показатели	Возраст			
	1–10 сут	12–14 сут	18–21 сут	27 сут
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Референсные значения	4,1–7,7 8,04–15,40	3,9–4,0 6,00–17,50	4,05–6,59 6,00–17,50	4,0 7,8–15,91
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ Референсные значения	0,01 1,6–6,75	0,77 2,04–5,80	3,1–1,53 2,04–5,80	4,47 2,04–5,80
Доля нейтрофилов, % Референсные значения	1–2 43–83,5	9,5 31–40	19,8–23,2 31–40	29,1 31–40
Доля с/я нейтрофилов, % Референсные значения	0–1 39–52	29 47–72	3,0–18,0 47–72	6,0 47–72
Доля п/я нейтрофилов, % Референсные значения	0 1–7	2 1–6	1–12 1–6	12 1–6
IgA Референсные значения	0,52 г/л 0,02–0,50	н/д 0,02–0,50	62 мг/дл 1,4–5,0	15 мг/дл 1,4–5,0
IgG Референсные значения	5,26 г/л 2,5–9,0	н/д 2,5–9,0	310 мг/дл 614–1536	229 мг/дл 320–1536
IgM Референсные значения	0,35 г/л 0,2–0,8	н/д 0,20–0,80	47 мг/дл 6,0–24,0	11 мг/дл 6,0–24,00
С-реактивный белок, мг/л Референсные значения	2,9 0,0–5,0	12,6 0,0–5,0	15,5 0,0–5,0	13,2 0,0–5,0
Прокальцитонин, нг/мл Референсные значения	0,11–3,77 0,00–0,50	8,27 0,00–0,50	3,63 0,00–0,50	14,55 0,00–0,50
АЧТВ, с Референсные значения	н/д 27,6–45,6	25,6–40,4 27,6–45,6	92 27,6–45,6	> 300 24,8–40,7

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; п/я — палочкоядерные; с/я — сегментоядерные; н/д — нет данных.

Note. aPPT (АЧТВ) — activated partial thromboplastin time; RNC (п/я) — rod nuclear cells; SC (с/я) — segmented cells; NA (н/д) — not available.

Таблица 2. Миелограмма костного мозга в возрасте 23 сут**Table 2.** Bone marrow myelogram at 23 days of age

Показатели	Значения пациента	Референсные значения
Промиелоциты, %	3,0	0,4–5,8
Миелоциты нейтрофильные, %	2,4	6,2–12,6
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,6	11,2–33,8
Сегментоядерные нейтрофилы, %	0,4	6,2–22,6
Гранулоцитопоз	созревание	нарушено
Морфология гранулоцитопоза	признаки дисгранулоцитопоза	

Несмотря на проводимую поликомпонентную интенсивную терапию, включавшую в терминальном периоде болезни массивную противошоковую (гормональную, вазопрессорную терапию, коррекцию нарушений гемостаза и легочной гипертензии), у пациентки прогрессивно нарастала полиорганная недостаточность, и в возрасте 1 мес 6 сут был зафиксирован летальный исход.

Посмертный клинический диагноз был сформулирован следующим образом.

Основное заболевание: «Q04.3 Врожденная аномалия развития мозга (лиссэнцефалия)». **Осложнения основного заболевания:** «I27.2 Другая вторичная легочная гипертензия. I89.8 Другие уточненные неинфекционные болезни лимфатических сосудов и лимфатических узлов: хилоторакс. P28.5 Дыхательная недостаточность у новорожденного. P83.3 Другие и неуточненные отеки, специфичные для плода и новорожденного. P61.6 Другие переходящие неонатальные расстройства коагуляции (гипофибриноге-

немия, угнетение протромбинового комплекса). Тромбоз системы верхней полой вены. Тромбоз правого сигмовидного и поперечного синуса. P29.0 Сердечная недостаточность у новорожденных. G40.2 Структурная фокальная эпилепсия». **Сопутствующие заболевания:** «P52.0 Внутривенное кровоизлияние (нетравматическое) кровоизлияние 1-й степени у плода и новорожденного. P37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная. P54.5 Кровоизлияние в кожу у новорожденного. P71.4 Гипопаратиреоз. Синдром Ди Джорджи? P91.8 Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза. Экстрапирамидный синдром».

При патоморфологическом исследовании были выявлены признаки редукционной деформации головного мозга (микроцефалия, лиссэнцефалия, вентрикуломегалия, отсутствие дифференцировки мозгового вещества — послойная гистоархитектоника коры практически отсутствует, глиоз, лейкомаляция). Выраженная дистрофия паренхи-

матозных органов и миокарда, холестаза и фиброз печени, в легких — воспалительная инфильтрация, кровоизлияния, признаки легочной гипертензии 2–3-й степени. Отмечены также гипоплазия и акцидентальная инволюция тимуса, отсутствие (гипоплазия?) параситовидных желез. Красный мозг клеточный, представлены все ростки кроветворения.

После наступления летального исхода были получены результаты молекулярно-генетического исследования: в гене *CLPB* (NM_001258392.3) в экзоне 11 из 16 обнаружен ранее описанный в литературе вариант (*HG38, chr11-72301838C>CT, c.1293dup*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона (*p.Asp432Argfs*11*), с глубиной покрытия 46×. Вариант аннотирован в базе данных ClinVar как патогенный (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000142987.3>). Вариант описан в литературе в компаунд-гетерозиготе с другими вариантами у пациентов с 3-МГА, тип VIIIB. Вариант упоминается в базе данных популяционных частот gnomAD v. 4.1.0 с частотой 0,0015% (гомозиготы отсутствуют). По совокупности сведений найденный вариант расценивается как патогенный, являющийся вероятной причиной заболевания. Кроме того, в гене *CLPB* (NM_001258392.3) в экзоне 13 из 16 обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (*HG38, chr11-72294617T>TA, c.1560+2dup*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к изменению донорного сайта сплайсинга, с глубиной покрытия 52×. Вариант расположен в высококонсервативной позиции. Компьютерные алгоритмы предсказания эффекта вариантов на прохождении сплайсинга оценивают данный вариант как патогенный (SpliceAI — 0.68). Вариант не упоминается в базе данных популяционных частот gnomAD v. 4.1.0. По совокупности сведений найденный вариант расценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью. Выявленные варианты могут находиться в транс-положении и формировать компаунд-гетерозиготный вариант. Гетерозиготные варианты в гене *CLPB* описаны у пациентов с 3-МГА, тип VIIIB (#616271) с аутосомно-рецессивным типом наследования.

На основании результатов молекулярно-генетического исследования посмертно установлен диагноз (основной): «3-метилглутаконовая ацидурия, тип VIIIB (недостаточность казеинолитической пептидазы В) (код МКБ-10: E71.1)».

Прогноз

Ожидаемо неблагоприятный в связи с тяжелым фенотипом заболевания.

Временная шкала

Хронология основных событий у пациентки Б. представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез 3-метилглутаконовой ацидурии

3-МГА — это группа редких наследственных заболеваний, общим фенотипическим признаком которых является выделение 3-метилглутаконовой кислоты с мочой [13]. Первичная ацидурия с экскрецией этой кислоты вызвана нарушением катаболизма лейцина, что приводит к накоплению продуктов его неполного гидролиза; при вторичной ацидурии механизмы накопления 3-метилглутаконовой кислоты связаны с изменением переноса электронов и нарушением функционирования АТФ-синтазы, а также с замедлением окисления ацетил-коэнзима А, что приводит к нарушению функции митохондрий [14]. Различают 10 разных форм 3-МГА, каждая из которых сопровождается повышенным выделением 3-метилглутаконовой кислоты с мочой и нарушениями двигательной активности, однако они отличаются по структуре других клинических проявлений, прогнозу и генотипу [9, 10, 13]. Большинство типов 3-МГА дебютируют в младенчестве, однако 3-МГА типов I и V могут манифестировать в более старшем возрасте [5, 15, 16].

3-МГА, тип VIIIB этиологически связана с патогенным аллелем гена *CLPB* (казеинлитической пептидазы В). Ген кодирует синтез белка теплового шока — белок-шаперон («нянька»), который обеспечивает метаболизм митохондриальных и цитозольных белков, поэтому снижение его активности нарушает функции митохондрий, причем в разной степени — в зависимости от варианта [17, 18]. Эти нарушения были смоделированы на аквариумных рыбках Данио-Рерио. При разрушении митохондриальных белков у рыбок возникали аномалии развития нервной системы и двигательные расстройства, идентичные наблюдаемым у больных с дефицитом белка *CLPB*, что связывают с повышенной возбудимостью в нейронных цепях [7, 9, 19].

Рисунок. Хронология основных событий у пациентки Б. с 3-метилглутаконовой ацидурией, тип VIIIB

Figure. Patient B. with 3-methylglutaconic aciduria, type VIIIB: key events chronology



Примечание. НС — неонатальные судороги; ПСП — противосудорожные препараты; ДН — дыхательная недостаточность; ПОН — полиорганная недостаточность.

Note. NS (НС) — neonatal seizures; ASM (ПСП) — anti-seizure medications; RF (ДН) — respiratory failure; MSF (ПОН) — multisystem failure.

Методы диагностики

Метаболический скрининг (включая анализ органических кислот мочи) — один из первых методов диагностики, доступный с рождения. В образцах мочи обнаруживается повышенный уровень не только лактата, но также 3-метилглутаконовой кислоты и 3-метилглутаровой кислоты. Этот метод рекомендуется при наличии подозрений на метаболические нарушения, не выявленные при неонатальном скрининге [10, 19, 20]. Исследования мочи на обменные нарушения доступны в России.

Молекулярно-генетический анализ подтверждает наличие патологических аллелей в генах, ассоциированных с заболеванием, в частности в гене *CLPB*. Этот анализ также можно провести в нашей стране с рождения, если естьотягощенный семейный анамнез. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет определить вариант гена и тип заболевания [7]. По данным на 2017 г., описаны 22 варианта гена *CLPB* у 31 пациента из 18 семей [9].

Анализ активности митохондрий может проводиться в биоптатах тканей, например кожи, для оценки функциональности митохондрий. Этот метод может быть использован в любом возрасте, но его выполнение требует специализированных лабораторных условий [10].

Пренатальная диагностика возможна при использовании фетальной ДНК, полученной при амниоцентезе или биопсии хориона. Этот метод применяется в семьях с высоким риском передачи заболевания с 10–12-й нед беременности [10, 21]. Помимо этого, должно насторожить выявление многоводия и аномальных движений внутриутробного ребенка по типу «фетальных судорог» (дрожание верхних конечностей, постоянно согнутые суставы, закрытый рот) при видеоультразвуковом исследовании [9].

Диагностика тяжелой, бурно манифестирующей с первых минут жизни (а иногда и антенатально) недостаточности *CLPB* затруднена в связи с неспецифичностью клинической картины, хотя отдельные симптомы могут насторожить врача. Эти признаки были сгруппированы по этапам онтогенеза, и их предлагают оценивать в баллах для определения показаний к молекулярно-генетическому исследованию и суждения о прогнозе болезни [9]. В антенатальном периоде важное диагностическое значение имеют нарушения двигательной активности внутриутробного ребенка — при тяжелом фенотипе она чаще снижена, но может быть и повышена; возможно развитие внутриутробных контрактур. В неонатальном периоде у 92% пациентов с тяжелой формой болезни имеет место нейтропения, у 44% — катаракта, у 86% — генерализованный гипертонус/скованность, у 40% — судорожные приступы. У большинства пациентов с 3-МГА (62%) по результатам МРТ выявляют прогрессирующую атрофию головного мозга [9].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика 3-МГА, тип VIIIB, особенно при тяжелой неонатальной форме, представляет значительную сложность. Это обусловлено редкостью заболевания, отсутствием патогномичных симптомов и схожестью клинической картины с рядом других патологий. Преобладание неспецифических проявлений, таких как метаболический ацидоз, гипотония, судороги, полиорганная недостаточность и нарушения гемостаза, затрудняет раннее распознавание и требует междисциплинарного подхода [10]. В процессе дифференциальной диагностики 3-МГА, тип VIIIB необходимо принимать во внимание митохондриальные заболевания, включая синдром Лея и митохондриальные миопатии, которые сопровождаются выраженным энергетическим дефицитом и неврологическими нарушениями, органические ацидурии, а также сепсис [10].

Лечение

Этиотропного лечения 3-МГА, тип VIIIB не разработано. Проводится только патогенетическая (симптоматическая) коррекция нарушений у детей с тяжелым фенотипом. Это противосудорожная терапия, респираторная и кардиотоническая поддержка, инфузионная терапия (коррекция метаболических нарушений). Для коррекции нейтропении используют колониестимулирующие препараты, для снижения избыточного слюноотделения — удаление слюнных желез или введение в них ботулотоксина [10].

Прогноз

Прогноз заболевания определяется тяжестью фенотипа — при тяжелой неонатальной форме прогноз неблагоприятен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью представленного случая является наличие у ребенка ранее не описанного при 3-МГА, тип VIIIB гипопаратиреоза. Вместе с тем, отсутствовала врожденная катаракта, типичная для тяжелого фенотипа болезни. Обращало на себя внимание недостижение клинико-энцефалографической ремиссии неонатальных судорог, несмотря на временный частичный эффект комбинированной противосудорожной терапии. Инфекционный процесс на фоне частично корригируемой нейтропении способствовал быстрому развитию полиорганной недостаточности. Посмертно выявленные изменения головного мозга подтвердили прогрессирующую деградацию нервной ткани вследствие основного генетического заболевания.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено информированное добровольное согласие на использование медицинских данных в научных целях.

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has given informed voluntary consent to use medical data for research purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «Прогресс», Bayer, «АстраЗенека», ООО «Эбботт Лэбораториз», ООО «ХИРОУ РУС», ООО «СвитМилк».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyaeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Bayer, AstraZeneca, Abbott Laboratories, Hero Rus, SVITMILK.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Беляева — руководство исследованием, определение концепции, проведение исследования, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Л. Карпова — проведение исследования, написание черновика рукописи.

М.Г. Дегтярева — проведение исследования, написание черновика рукописи.

А.Ю. Кругляков — анализ данных.

М.М. Каменев — проведение исследования.

Т.А. Теновская — пересмотр и редактирование текста рукописи.

А.В. Шереметьева — написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina A. Belyaeva — study guidance, concept, conducting the study, data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Anna L. Karpova — conducting the study, manuscript draft writing.

Maria G. Degtyareva — conducting the study, manuscript draft writing.

Andrey Yu. Kruglyakov — data analysis.

Mikhail M. Kamenev — conducting the study.

Tatyana A. Tenovskaya — manuscript review and editing.

Anastasiya V. Sheremetyeva — manuscript draft writing.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

А.Л. Карпова

<https://orcid.org/0000-0002-1024-0230>

М.Г. Дегтярева

<https://orcid.org/0000-0002-1118-7304>

А.Ю. Кругляков

<https://orcid.org/0000-0001-5055-0885>

М.М. Каменев

<https://orcid.org/0000-0003-2653-4441>

Т.А. Теновская

<https://orcid.org/0000-0001-6431-8681>

А.В. Шереметьева

<https://orcid.org/0009-0009-2626-8076>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Флора В. Главный неонатолог Минздрава рассказал, чем чаще всего болеют российские младенцы // *Российская Федерация сегодня*. — 2023. — № 4. — С. 82–85. [Flora V. Glavnyi neonatolog Minzdrava rasskazal, chem chashche vsego bolelyut rossiiskie mladentsy. *Rossiiskaya Federatsiya segodnya*. 2023;(4):82–85. (In Russ).]
2. Ling SY, Yu Y, Qiu WJ, et al. Analysis of six children with 3-methylglutaconic aciduria. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2021;59(8):695–699. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20210202-00094>
3. Itonaga T, Maeda M, Koga H, et al. Asymptomatic 3-methylglutaconic aciduria type 1 detected by high C5-OH on newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;38:101024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.101024>
4. Bizjak N, Zerjav Tansek M, Avbelj Stefaniya M, et al. Precocious puberty in a girl with 3-methylglutaconic aciduria type 1 (3-MGA-I) due to a novel AUH gene mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100691>
5. Nardecchia F, Caciotti A, Giovanniello T, et al. 3-Methylglutaconic Aciduria Type I Due to AUH Defect: The Case Report of a Diagnostic Odyssey and a Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4422. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23084422>
6. #616271. 3-METHYLGLUTACONIC ACIDURIA, TYPE VIIB. In: OMIM — *Online Mendelian Inheritance in Man*: Official website. Available online: <https://omim.org/entry/616271>. Accessed on January 14, 2025.
7. Wortmann SB, Ziętkiewicz S, Kousi M, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet*. 2015;96(2):245–257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.12.013>
8. 3-Methylglutaconic Aciduria Overview. Genetic and Rare Diseases Information Center. In: *GARD — Genetic and Rare Diseases Information Center*: Official website. Available online: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/17767/x>. Accessed on January 14, 2025.
9. Pronicka E, Ropacka-Lesiak M, Trubicka J, et al. A scoring system predicting the clinical course of CLPB defect based on the foetal and neonatal presentation of 31 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):853–860. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0057-z>
10. Wortmann SB, Wevers RA. CLPB Deficiency. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396257>. Accessed on January 14, 2025.
11. Kanabus M, Shahni R, Saldanha JW, et al. Bi-allelic CLPB mutations cause cataract, renal cysts, nephrocalcinosis and 3-methylglutaconic aciduria, a novel disorder of mitochondrial protein disaggregation. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(2):211–219. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9813-0>
12. Карпова А.Л., Нароган М.В., Мостовой А.В. и др. Уровень глюкозы в пуповинной крови у доношенных новорожденных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 2. — С. 54–56. [Karpova AL, Narogan MV, Mostovoy AV, et al. Umbilical cord blood glucose levels in full-term newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(2):54–56. (In Russ).]
13. 3-Methylglutaconic Aciduria Type VII. In: *Orphanet*. Available online: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/445038?name=%23%20616271&mode=omim>. Accessed on January 14, 2025.
14. Jones DE, Klacking E, Ryan RO. Inborn errors of metabolism associated with 3-methylglutaconic aciduria. *Clin Chim Acta*. 2021;522:96–104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.016>
15. Гамисония А. 3-метилглутаконовая ацидурия, тип I // *Генокарта: генетическая энциклопедия: официальный сайт*. [Gamisoniya A. 3-metilglutakonovaya atsiduriya tip I. *Genokarta: geneticheskaya entsiklopediya*: Official website.] Доступно по: https://www.genokarta.ru/disease/3_metilglutakonovaya_aciduriya_tip_I. Ссылка активна на 14.01.2025.
16. Гамисония А. 3-метилглутаконовая ацидурия, тип V // *Генокарта: генетическая энциклопедия: официальный сайт*. [Gamisoniya A. 3-metilglutakonovaya atsiduriya tip V. *Genokarta: geneticheskaya entsiklopediya*: Official website.] Доступно по: https://www.genokarta.ru/disease/3_metilglutakonovaya_aciduriya_tip_V. Ссылка активна на 14.01.2025.
17. Rivalta B, Torraco A, Martinelli D, et al. Biallelic CLPB mutation associated with isolated neutropenia and 3-MGA-uria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(5):e13782. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13782>
18. Wortmann SB, Ziętkiewicz S, Guerrero-Castillo S, et al. Neutropenia and intellectual disability are hallmarks of biallelic and de novo CLPB deficiency. *Genet Med*. 2021;23(9):1705–1714. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01194-x>
19. Capo-Chichi JM, Boissel S, Brustein E, et al. Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria. *J Med Genet*. 2015;52(5):303–311. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102952>
20. Huang Z, Liu Y, Huang X, et al. Newborn screening for 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria using direct analysis in real-time mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2019;54(2):134–140. doi: <https://doi.org/10.1002/jms.4314>
21. Wanders RJ, Schutgens RB, Zoeters BH. Prenatal diagnosis of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria via enzyme activity measurements in chorionic villi, chorionic villous fibroblasts or amniocytes using a simple spectrophotometric method. *J Inherit Metab Dis*. 1988;11(4):430. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01800436>

Н.В. Бучинская^{1, 2}, А.О. Вечкасова¹, Е. Шишунова³, Ю.С. Кравцова³, Н.Д. Вашакмадзе^{4, 5},
Н.В. Журкова⁴, М.М. Костик²

¹ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Дифференциальная диагностика синдромов Гурлер и Гурлер – Шейе: описание клинического случая

Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик консультативного отделения СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5, тел.: +7 (812) 241-24-84, e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Статья поступила: 10.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

105

Обоснование. Мукополисахаридоз I типа (МПС I) заболевание, известное более 100 лет. Появление новых подходов к терапии МПС I ставит перед врачом необходимость четкого разграничения подтипов заболевания для эффективного и рационального использования методов лечения. **Описание клинического случая.** Девочка Б. с ранним дебютом МПС I в неонатальном периоде. Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата: приведение переднего отдела стоп и дисплазия тазобедренных суставов. При дальнейшем наблюдении в возрасте 6 мес выявлены задержка линейного роста, пупочная грыжа и экссудативный отит. Психомоторное развитие до года — с темповой задержкой. К 1,5 годам огрубление черт лица, что в совокупности с ортопедическими проблемами, экссудативным отитом и наличием пупочной грыжи послужило поводом для диагностики мукополисахаридоза. Диагноз «мукополисахаридоз, тип I» был установлен на основании данных клинической картины, энзимодиагностики — выраженного снижения активности лизосомного фермента альфа-L-идуронидазы (0,26 мкмоль/л/ч; референсные значения от 1,96) и данных молекулярно-генетического обследования — наличия патогенного варианта с.208C>T (Gln70Ter) в экзоне 2 и нуклеотидного варианта неизвестного клинического значения с.1524G>C (p.Glu508Asp) в экзоне 10 гена IDUA в компаунд-гетерозиготном состоянии. При инструментальном обследовании по данным эхокардиографии выявлены особенности строения митрального клапана и минимальная аортальная недостаточность. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости — признаки гепатомегалии, гидрокаликоза, пиелозктазии справа, размеры почек меньше возрастных норм. Проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости — картина простых кист почек. **Заключение.** Особенностью данного клинического случая является сложность дифференциальной диагностики между тяжелой формой МПС I — синдромом Гурлер и более мягкой формой — синдромом Гурлер – Шейе. Наличие у пациентки, по данным молекулярно-генетического обследования, частого патогенного варианта с.208C>T (Gln70Ter) в гене IDUA, ассоциированного с тяжелым течением заболевания, и нуклеотидного варианта с неопределенной клинической значимостью с.1524G>C (p.Glu508Asp) требует дообследования — проведения функционального анализа ранее не описанного варианта для установления его влияния на функцию белка, что поможет более точно установить форму заболевания и спрогнозировать тяжесть его течения. Уникальным для данного случая является сочетание МПС I и поликистоза почек у пробанда.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, синдром Гурлер – Шейе, дифференциальная диагностика, клинический случай

Для цитирования: Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Шишунова Е.Е., Кравцова Ю.С., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Костик М.М. Дифференциальная диагностика синдромов Гурлер и Гурлер – Шейе: описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(2):105–111. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2883>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — редкая лизосомная болезнь накопления, которой в российской и иностранной литературе посвящено множество статей. По запросу в интернет-библиотеке PubMed (Mucopolysaccharidosis Type I) [1] по состоянию на 04.02.2025 — 2819 публикаций.

Появление новых подходов к терапии этого тяжелого заболевания требует четких критериев для разграничения подтипов МПС I с целью эффективного и рационального использования методов терапии.

В клинической картине МПС I исторически выделяют 3 варианта в зависимости от фенотипа и степени

тяжести заболевания и поражения центральной нервной системы (ЦНС): Гурлер, Гурлер – Шейе и Шейе [2–4].

Для формы МПС I варианта Гурлер характерны ранний дебют симптомов (средний возраст возникновения симптомов составляет 0,5 года [3]), раннее формирование Гурлер-подобного фенотипа, раннее поражение ЦНС в виде задержки психомоторного и психоречевого развития, мультисистемное поражение органов и систем организма (множественный дизостоз, грыжи, поражение органа зрения, ЛОР-органов, поражение сердца и гепатоспленомегалия). Поражение почек нехарактерно [3, 4].

При варианте Гурлер – Шейе дебют заболевания в среднем в возрасте 1,9 лет [3], имеются широкий спектр фенотипических проявлений и переменное поражение ЦНС, а также более позднее вовлечение других систем и органов [3, 4].

Помимо клинических, имеются генотип-фенотипические особенности, позволяющие при определенных перестройках гена *IDUA* предсказать тяжесть заболевания [2]. Основные отличия форм Гурлер и Гурлер – Шейе представлены в таблице.

На сегодняшний день в клинической практике используют два метода патогенетической терапии МПС I: ферментозаместительную терапию (ФЗТ; ларонидаза) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Ограничения ФЗТ связаны с невозможностью прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер,

что приводит к дальнейшему прогрессированию неврологических проявлений заболевания. ТГСК, в свою очередь, дает возможность проникновения собственного фермента к ЦНС, но имеет высокий риск развития осложнений [3, 5]. Выбор метода лечения зависит от формы заболевания.

Учитывая высокие риски развития осложнений, ТГСК рекомендована для пациентов с тяжелой формой МПС I — синдромом Гурлер. ТГСК проводится в возрасте до 2 лет, пока не произошли значимые изменения со стороны ЦНС [3]. Важно не только рано установить диагноз МПС I, но и оценить степень тяжести заболевания: синдром Гурлер или Гурлер – Шейе.

В связи с возможными осложнениями, ограничениями терапии и тем, что ни один из существующих методов лечения, используемых на практике, не устраняет клинические проявления заболевания полностью, в настоящее время в качестве этиопатогенетического лечения МПС I рассматриваются генная терапия и геномное редактирование [6].

Возможными вариантами генной терапии является введение гена *IDUA* с помощью вирусных векторов в клетки костного мозга пациента с МПС I с последующей аутотрансплантацией (аутоТГСК). В качестве векторов используются ретровирусы, аденовирусы и лентивирусы. Такая терапия в рамках клинического исследования показала свою эффективность не только

Nataliya V. Buchinskaya^{1, 2}, Anastasiya O. Vechkasova¹, Ekaterina E. Shishunova³, Yuliya S. Kravtsova³,
Nato D. Vashakmadze^{4, 5}, Nataliya V. Zhurkova⁴, Mikhail M. Kostik²

¹ Diagnostic Genetic Medical Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No.1, Voronezh, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Differential Diagnosis of Hurler and Hurler–Scheie Syndromes: Clinical Case

Background. Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a disease known for over 100 years. Implementation of new management approaches for MPS I requires from doctor to clearly differentiate subtypes of this disease for the effective and rational use of treatment methods. **Clinical case description.** Girl B. with early MPS I onset during the neonatal period. Symptoms of musculoskeletal system damage were the following: feet adduction and hip joints dysplasia. Further follow-up at the age of 6 months has shown linear growth retardation, umbilical hernia, and exudative otitis. Psychomotor development up to 1 year of age was delayed. Coarse facial features by the age 1.5 years along with orthopedic problems, exudative otitis, and umbilical hernia led to mucopolysaccharidosis diagnosis. The diagnosis of mucopolysaccharidosis type I was established according to clinical findings, enzyme diagnostics (significant decrease in lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase activity — 0.26 $\mu\text{mol/l/h}$; reference values from 1.96), and molecular genetic testing (pathogenic variant c.208C>T (Gln70Ter) in exon 2 and nucleotide variant of unknown clinical value c.1524G>C (p.Glu508Asp) in exon 10 of *IDUA* gene in compound heterozygous state). Echocardiography has revealed structural changes in the mitral valve and minimal aortic insufficiency. Abdominal ultrasound has revealed signs of hepatomegaly, hydrocalycosis, right-side pyelectasia, kidneys' sizes lesser than the age norms. Abdominal magnetic resonance imaging has shown simple kidney cysts. **Conclusion.** The major feature of this clinical case is the complexity of differential diagnosis between the severe form of MPS I, Hurler syndrome, and milder form, Hurler–Scheie syndrome. Molecular genetic testing has revealed the presence of the frequent pathogenic variant c.208C>T (Gln70Ter) in the *IDUA* gene associated with severe disease course and nucleotide variant c.1524G>C (p.Glu508Asp) with undefined clinical significance, thus, additional examination is necessary. Functional analysis of the novel variant is required to establish its role in protein function. It will help more precisely determine the disease form and predict its severity. Combination of MPS I and polycystic kidney disease in the proband is unique case.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, Hurler–Scheie syndrome, differential diagnosis, clinical case

For citation: Buchinskaya Nataliya V., Vechkasova Anastasiya O., Shishunova Ekaterina E., Kravtsova Yuliya S., Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataliya V., Kostik Mikhail M. Differential Diagnosis of Hurler and Hurler–Scheie Syndromes: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):105–111. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2883>

Таблица. Дифференциальная диагностика синдрома Гурлер и Гурлер – Шейе [2–4]**Table.** Differential diagnosis between Hurler and Hurler–Scheie syndromes [2–4]

Признак	Синдром Гурлер	Синдром Гурлер – Шейе
Первые симптомы, лет	0,5	1,9
Возраст диагностики, лет	0,8	3,8
Частые патогенные варианты в гене <i>IDUA</i> по данным европейского регистра МПС I [2]	В 71,4% случаев нонсенс-варианты; варианты W402X и Q70X (более 50% пациентов)	В 71,8% миссенс-варианты; часты варианты L490P/L490R, P533R/P533R, L238Q/W402X
Гурлер-подобный фенотип	+++	++
Вовлечение ЦНС (задержка психомоторного и психоречевого развития)	+++	+/-
Множественный дизостоз	++	+
Тугоподвижность суставов	++	++
Помутнение роговицы	++	+
Нейросенсорная тугоухость	2–3-й степени	1–2-й степени
Поражение сердца	++	++
Гепатоспленомегалия	++	+

Примечание. +++/++/+ — степень выраженности симптома. ЦНС — центральная нервная система.

Note. +++/++/+ — symptom severity. CNS (ЦНС) — central nervous system.

для снижения степени выраженности соматических проявлений заболевания, но и для снижения степени поражения ЦНС [6].

Еще одним новым направлением в лечении МПС I является использование генетически модифицированного гибридного белка, состоящего из *IDUA* и Fab-фрагмента специфического антитела против человеческого рецептора трансферрина 1 (hTfR) [7]. Данный гибридный белок способен транспортироваться в церебральную паренхиму через hTfR на эндотелии капилляров мозга, т.е. через гематоэнцефалический барьер [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Б., возраст 1 год 8 мес, от неродственного брака, этнически славянка (по самоопределению родителей). Наследственность по врожденным порокам развития, хромосомным аномалиям и другим наследственным заболеваниям, в том числе по МПС I, не отягощена.

Жалобы на частые острые респираторные инфекции (ОРИ) с частотой 1 раз в 2 мес, множественные костно-мышечные деформации, катаральный отит, пупочную грыжу.

Анамнез жизни

Девочка от 1-й беременности (5-я попытка экстракорпорального оплодотворения), протекавшей на фоне отслойки хориона, анемии, плацентарных нарушений, новой коронавирусной инфекции в 29 нед. Роды 1-е, в срок 38 нед 5 дней путем экстренного кесарева сечения (слабость родовой деятельности, узкий таз). При рождении: масса тела — 3470 г, длина — 53 см, оценка по шкале APGAR — 7/7 баллов. На 5-е сут в тяжелом состоянии переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом: «Транзиторное тахипноэ новорожденного, дыхательная недостаточность новорожденного 1-й сте-

пени, морфофункциональная незрелость, транзиторная гипербилирубинемия, установочная кривошея слева, стеноз носослезных каналов». Выписана с улучшением под наблюдение специалистов по месту жительства. В неонатальном периоде находилась под наблюдением и обследовалась по месту жительства с диагнозом: «Церебральная ишемия 2-й степени, синдром угнетения. Неонатальная желтуха неуточненная. Мелкие кистозные образования в левой почке. Стеноз носослезного канала. Латентный дефицит железа».

Анамнез болезни

В возрасте 1 мес по назначению врача-ортопеда получала курс лечения гипсовыми повязками для коррекции приведения переднего отдела стопы. В этом же возрасте выявлена дисплазия тазобедренных суставов.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) диагностировано открытое овальное окно, функционирующий открытый артериальный проток. Из особенностей: не прошла аудиоскрининг в роддоме, в дальнейшем наблюдалась ЛОР-врачом по поводу экссудативного отита.

К возрасту 6 мес обращали на себя внимание высокие ростовые прибавки, в связи с чем направлена к детскому эндокринологу; установлен диагноз: «Конституциональная высокорослость». Впервые выявлена пупочная грыжа. Психомоторное развитие до года с темповой задержкой относительно возрастных норм: в вертикальном положении удерживала голову с 3 мес, самостоятельно села в 9 мес, встала у опоры в 8 мес, пошла в 1 год 3 мес. Первые зубы появились в возрасте 7 мес. В год словарный запас около 50 слов. К 1 году 8 мес в речи около 100 слов, формирование простых фраз.

После 1 года родители заметили особенности строения черепа.

С возраста 1 года беспокоят частые ОРИ. К 1,5 годам педиатр отметила изменение фенотипа (огрубление

черт лица), что в совокупности с ортопедическими проблемами, экссудативным отитом и наличием пупочной грыжи послужило поводом для исключения мукополисахаридоза.

В 1 год 5 мес проведены скрининг лизосомных болезней накопления и молекулярно-генетическое исследование на базе медико-генетического центра НМИЦ здоровья детей: выявлено выраженное снижение активности альфа-L-идуронидазы — 0,26 мкмоль/л/ч (референсные значения от 1,96 мкмоль/л/ч). Молекулярно-генетическое обследование: в экзоне 2 гена *IDUA* выявлен нуклеотидный вариант *c.208C>T* (*chr4:987858C>T*; *NM_000203.5*; *rs121965020*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к преждевременной терминации трансляции (*p.Gln70Ter*), описанный в контрольной выборке gnomAD v.4.1.0 с частотой 0,05%. Нуклеотидный вариант описан в международной базе HGMD professional [CM930424] у пациентов с МПС I. В экзоне 10 гена *IDUA* выявлен нуклеотидный вариант *c.1524G>C* (*chr4:1003157G>C*; *NM_000203.5*) в гетерозиготном состоянии, расположенный в «горячей точке», приводящий к аминокислотному варианту *p.Glu508Asp*, не описанный в контрольной выборке gnomAD v.4.1.0. На основании данных клинической картины и лабораторных исследований установлен диагноз МПС I.

В 1 год 7 мес по данным ЭхоКГ выявлены особенности строения митрального клапана, недостаточность на митральном клапане 2-й степени, минимальная аортальная недостаточность. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости — признаки гепатомегалии, диффузных изменений печени,

Рис. 1. Пробанд в возрасте 1 года 7 мес

Fig. 1. Proband at the age of 1 year 7 months



Источник: фото предоставлено родителями пациентки, 2024 г.
Source: photo was provided by patient's parents (2024).

поджелудочной железы, паренхимы почек, гидрокаликоза, пиелозктазии справа. Размеры почек меньше референсных значений для данного возраста. Проведено магнитно-резонансное исследование органов брюшной полости: МР-картина простых кист почек.

Физикальная диагностика

Объективные данные в возрасте 1 год 8 мес: масса тела — 12,5 кг (*Z*-score = +0,77 SD, 78%), рост — 88 см (*Z*-score = +1,34 SD, 91%), ИМТ — 16,1 (*Z*-score = +0,01 SD, 50%). Макроцефалия, изменение черт лица по типу гаргоилизма, выступающий лоб, светлые волосы, высокая граница роста волос на лбу, густые брови, гипертелоризм глаз, плоская, широкая переносица, крупные ноздри, широкое основание носа, длинный фильтр, макростомия, полные губы, относительная гипертрофия десен, полуткрытый рот, низкорасположенные ушные раковины, короткая шея. Бочкообразная деформация грудной клетки с развернутой нижней апертурой, грудопоясничный кифоз, ограничение подвижности локтевых, тазобедренных суставов, вальгусная деформация голеней и стоп, широкие кисти, брахидактилия на кистях и стопах. Пупочная грыжа 1,5 см, легко вправляется. Носовое дыхание несколько затруднено, отделяемого нет. Границы относительной сердечной тупости: левая — по левой среднеключичной линии, верхняя — 3-е ребро, правая — по правому краю грудины. При аускультации: систолический шум средней интенсивности над областью сердца (верхушка сердца, точка Боткина), не распространяется за пределы границ сердца. При пальпации живота: печень +1,5 см из-под края реберной дуги, край острый, селезенка не пальпируется. Тонус мышц умеренно снижен.

Фото пробанда представлено на рис. 1.

Предварительный диагноз

Основной: мукополисахаридоз I типа, предположительно, вариант Гурлер – Шейе. Сопутствующий: поликистоз почек.

Динамика и исходы

В возрасте 1 года 8 мес госпитализирована в НИИ педиатрии НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

В биохимическом анализе крови: повышение уровня щелочной фосфатазы до 597 Ед/л (156–369), АЛТ — до 43 Ед/л (0–35), остальные показатели в пределах референсных значений. Повышение трансаминаз и повышение уровня щелочной фосфатазы свидетельствуют о поражении печени в структуре МПС I.

УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки гепатомегалии. Диффузные изменения паренхимы печени. Киста общего желчного протока. Нельзя исключить конкремент общего желчного протока. Поликистоз почек.

ЭхоКГ: открытое овальное окно, гемодинамически незначимое. Створки митрального клапана и хорды утолщены, краевой пролапс задней створки, регургитация 2-й степени. Аннулоэктазия аортального клапана, гемодинамика не нарушена. Полости сердца не расширены, межжелудочковая перегородка герметична, стенки не

утолщены, крупные сосуды не изменены. Глобальная систолическая функция правого желудочка удовлетворительная. Глобальная и локальная систолические функции левого желудочка удовлетворительные. Насосная функция сердца достаточная. Легочной артериальной гипертензии нет.

Рентгенография тазобедренных суставов: аномалия развития крестцовых позвонков. Рентгенография позвоночника: позвонки грудного и поясничного отделов деформированы, неправильной формы; отмечаются позвонки, которые имеют плоские тела (в прямой проекции), позвонки укорочены, двояковыпуклой формы, передние отделы имеют вогнутую форму (в боковой проекции). Выраженный угловой кифоз. Высота тел позвонков снижена, контуры неровные, слоистые, подчеркнутые. Межтеловые промежутки позвонков неравномерны, местами сужены. Костная структура позвонков повышенной прозрачности. Заключение: рентгенологическая картина нарушения статической функции позвоночника. Выраженный угловой кифоз. Деформация позвонков. Метаболические изменения костной структуры на фоне основного заболевания.

Азотовыделительная функция почек и показатели коагуляции не нарушены. Выявлено увеличение объема щитовидной железы при неизменных значениях ее гормонов.

Выписана с диагнозом: «Мукополисахаридоз I типа. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Миксоматозная дегенерация и пролапс митрального клапана с регургитацией 2-й степени. Дилатация фиброзного кольца аортального клапана. Открытое овальное окно. Транзиторная АВ-блокада 1-й степени. Множественные контрактуры суставов. Фиксированный груднопоясничный кифоз. Двусторонний экссудативный средний отит. Гипертрофия аденоидов. Гиперметропия средней степени обоих глаз. Сложный гиперметропический косой

астигматизм слабой степени обоих глаз. Пупочная грыжа». Сопутствующий диагноз: «Киста общего желчного протока. Поликистозная болезнь почек. Сохранная функция почек».

Врачебным консилиумом рассмотрена история болезни пробанда. На основании представленной документации на сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения МПС I является длительная ФЗТ (препарат ларонидаза).

Согласно информации с сайта фонда «Алеша», девочке планируется проведение генотерапии в Научном клиническом институте Сан-Рафаэле в рамках научного эксперимента за счет благотворительной программы института.

Прогноз

Прогноз неопределенный. При использовании традиционной ФЗТ имеется риск развития когнитивного дефицита. ТГСК при ее успешном проведении приводит к самостоятельной выработке альфа-L-идуронидазы, но имеет риски посттрансплантационных осложнений, а также не дает полной коррекции клинических проявлений со стороны опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Планируемая генная терапия имеет ограниченный успешный опыт использования, по данным научной литературы.

Временная шкала

Хронология развития болезни пробанда, ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных международного регистра пациентов с МПС I [8, 9], в котором на 2019 г. состояло 538 генотипированных пациентов (380 с тяжелой формой и 158 с аттенуированной) с двумя нуклеотидными

Рис. 2. Пациентка Б.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз

Fig. 2. Patient B.: disease course, key events, and prognosis



Примечание. ЛБН — лизосомные болезни накопления; ОРИ — острая респираторная инфекция; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Note. LSD (ЛБН) — lysosomal storage diseases; ARD (ОРИ) — acute respiratory infection; ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy.

вариантами в гене *IDUA*, у которых проведено исследование взаимосвязи генотип-фенотип. Патогенные нонсенс-варианты W402X и Q70X в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии выявлены у 51% (194/380) пациентов с тяжелой формой МПС I. При этом не описано ни одного пациента с аттенуированной формой МПС I с двумя такими вариантами [2]. Наличие одного варианта, серьезно нарушающего транскрипцию/трансляцию белка, отмечено у 74/158 (46,8%) пациентов в сочетании с однонуклеотидными миссенс-вариантами у 154/158 (97,5%) с аттенуированными формами МПС I.

У пробанда имеется патогенный нонсенс-вариант с.208C>T (*chr4987858C>T*; NM_000203.5; rs121965020) с.208C>T (Q70X) в компаунд-гетерозиготном состоянии с миссенс-вариантом неизвестного клинического значения с.1524G>C (*chr4:1003157G>C*; NM_000203.5), что в сочетании с клинически соответствующим возрасту уровнем психоречевого развития позволяет предполагать вариант заболевания Гурлер – Шейе. Поэтому нельзя с уверенностью сказать о том, что ТГСК является методом выбора для терапии МПС у пробанда. Следует рассмотреть проведение функционального анализа варианта с.1524G>C (*chr4:1003157G>C*; NM_000203.5) для уточнения его клинической значимости.

В доступной литературе нами не найдено сочетания МПС I и поликистоза почек, что также делает описание данного клинического случая уникальным, а в клиническом аспекте требует более тщательного выбора методов терапии, учитывая сопутствующее поражение почек у пациентки. Наличие у пациентки поликистоза почек требует продолжения молекулярно-генетического обследования для исключения аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм поликистоза почек.

Аллогенная ТГСК является «золотым стандартом» лечения синдрома Гурлер и может снизить прогрессирование ряда симптомов МПС I, улучшить нейрокогнитивное развитие, а также увеличить продолжительность жизни, особенно при условии проведения до достижения пациентом возраста 2 лет [10].

ФЗТ следует начинать с момента постановки диагноза, она может быть полезна для пациентов, ожидающих ТГСК [11].

Разный возраст манифестации, степень выраженности клинических проявлений и тяжесть течения заболевания предполагают разные подходы к терапии, включая альтернативные методы в качестве потенциальных, такие как генная терапия, использование гибридного белка, способного проникать через гематоэнцефалический барьер [3, 5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая является сложность дифференциальной диагностики между тяжелой формой МПС I — синдромом Гурлер и более мягкой формой — синдромом Гурлер – Шейе. Ранний дебют и прогрессивное развитие симптомов уже на первом году жизни позволяют клинически установить синдром Гурлер. Но наличие у пациентки по данным молекулярно-генетического обследования частого патогенного

варианта с.208C>T (*Gln70Ter*) в гене *IDUA*, ассоциированного с тяжелым течением заболевания, в компаунд-гетерозиготном состоянии с нуклеотидным вариантом с неопределенной клинической значимостью с.1524G>C (*p.Glu508Asp*) требует дообследования пациентки — проведения функционального анализа ранее не описанного варианта для установления его влияния на функцию белка, что поможет более точно установить форму заболевания и спрогнозировать тяжесть его течения. Уникальным для данного случая является сочетание МПС I и поликистоза почек у пробанда.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, а также результатов обследования и фото несовершеннолетнего пациента (дата подписания: 18.02.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed written informed voluntary consent on the clinical case publication as well as examination results and images of the minor patient (signed on 18.02.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Бучинская — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санофи».

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».

М.М. Костик — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санофи».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya V. Buchinskaya — receiving fees for giving papers (at scientific events, lecturing for doctors) from Sanofi.

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

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

Mikhail M. Kostik — receiving fees for giving papers (at scientific events, lecturing for doctors) from Sanofi.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Бучинская — анализ данных о пациенте, написание текста рукописи и литературного обзора.

А.О. Вечкасова — анализ данных о пациенте, написание текста рукописи и литературного обзора.

Е.Е. Шишунова — наблюдение пациентки на разных этапах маршрутизации (регион, федеральный центр).

Ю.С. Кравцова — наблюдение пациентки на разных этапах маршрутизации (регион, федеральный центр).

Н.Д. Вашакмадзе — наблюдение пациентки на разных этапах маршрутизации (регион, федеральный центр), литературная правка и рецензирование рукописи.

Н.В. Журкова — наблюдение пациентки на разных этапах маршрутизации (регион, федеральный центр).

М.М. Костик — литературная правка и рецензирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nataliya V. Buchinskaya — patient data analysis, manuscript and literature review writing.

Anastasiya O. Vechkasova — patient data analysis, manuscript and literature review writing.

Ekaterina E. Shishunova — patient follow-up at different routing stages (region, federal center).

Yuliya S. Kravtsova — patient follow-up at different routing stages (region, federal center).

Nato D. Vashakmadze — patient follow-up at different routing stages (region, federal center), manuscript literary editing and review.

Nataliya V. Zhurkova — patient follow-up at different routing stages (region, federal center).

Mikhail M. Kostik — manuscript literary editing and review.

ORCID

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

А.О. Вечкасова

<https://orcid.org/0009-0004-8775-9630>

Е.Е. Шишунова

<https://orcid.org/0009-0001-3447-8243>

Ю.С. Кравцова

<https://orcid.org/0009-0009-7974-6123>

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Mucopolysaccharidosis Type I*: Search results in PubMed Central (PMC). Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=Mucopolysaccharidosis+Type+I>. Accessed on February, 04, 2025.
2. Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet*. 2019;96(4):281–289. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13583>
3. 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>
4. Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells*. 2020;9(8):1838. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9081838>
5. Gentner B, Tucci F, Galimberti S, et al. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1929–1940. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106596>
6. Hurt SC, Dickson PI, Curiel DT. Mucopolysaccharidoses type I gene therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(5):1088–1098. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12414>

7. Harmatz P, Giugliani R, Martins AM, et al. α -L-iduronidase fused with humanized anti-human transferrin receptor antibody (lepunafusp alfa) for mucopolysaccharidosis type I: A phase 1/2 trial. *Mol Ther*. 2024;32(3):609–618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.01.009>
8. Sato Y, Minami K, Hirato T, et al. Drug delivery for neuronopathic lysosomal storage diseases: evolving roles of the blood brain barrier and cerebrospinal fluid. *Metab Brain Dis*. 2022;37(6):1745–1756. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00893-3>
9. Mucopolysaccharidosis I (MPS I) Registry. In: *ClinicalTrials.gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00144794>. Accessed on April 07, 2025.
10. Hampe CS, Wesley J, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11020189>
11. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-55>

И.А. Костик¹, М.М. Костик²¹ Санаторий для детей «Детские Дюны», Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Боли роста у детей: что скрывается за этим понятием?

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 13.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

Боли роста — термин, описывающий феномен доброкачественных болей в нижних конечностях, возникающих преимущественно у детей дошкольного возраста в вечернее или ночное время. Боли роста являются одной из самых частых причин обращений по поводу костно-мышечных болей детского возраста. В статье представлены современные литературные данные, касающиеся патогенеза, клинических проявлений, диагностики, дифференциальной диагностики и ведения пациентов с болями роста.

Ключевые слова: боли роста, артралгии, оссалгии, дети, костно-мышечные боли, ревматические заболевания**Для цитирования:** Костик И.А., Костик М.М. Боли роста у детей: что скрывается за этим понятием? Вопросы современной педиатрии. 2025;24(2):112–123. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2898>

112

АКТУАЛЬНОСТЬ

Термин «боли роста» появился в медицинской литературе впервые в 1823 г. и был предложен французским врачом Дюшаном, описавшим периодические боли в нижних конечностях у детей в своей книге “Maladies de la Croissance” («Болезни роста»).

Боли роста — не единственный термин, описывающий это состояние. Также в литературе встречаются термины «доброкачественные ночные боли в конечностях в детстве» и «рецидивирующие боли в конечностях в детстве».

Этот синдром является одной из наиболее частых причин рецидивирующих скелетно-мышечных болей детского возраста. Распространенность данного состояния варьирует от 2,6% [1] до 49,6% [2]. Хотя бы однократно о них сообщали до 57% детей или их родители [3]. Такой существенный разброс данных о распространенности болей роста, по всей вероятности, связан с отсутствием четких критериев, возможностей инструментального и лабораторного обследования в разные годы наблюде-

ния, недостаточностью знаний о механизмах и проявлениях этого состояния, а также разной обращаемостью за медицинской помощью и разной кодировкой этого состояния врачами.

Согласно эпидемиологическим данным, боли роста в основном встречаются у детей в возрасте 3–12 лет, а самая высокая распространенность наблюдается в возрастной группе от 4 до 6 лет [4]. Симптомы, соответствующие болям роста, возникавшие, как правило, после интенсивной физической нагрузки в течение последнего года перед включением в исследование, встречались у 24,5% детей, преимущественно в возрасте от 4 до 12 лет, идентично у мальчиков и девочек [5]. Частота встречаемости болей роста среди австралийских детей в возрасте 4–6 лет составила 36,9% [6]. Средняя продолжительность симптомов, согласно литературным данным, составляет 10,9 мес, а максимальная — до 48 мес [7]. Отмечена более высокая частота обращаемости по поводу болей роста в зимнее время, что может быть связано с низким уровнем витамина D зимой [7, 8].

Inna A. Kostik¹, Mikhail M. Kostik²¹ Rehabilitation Centre for Children “Children’s Dunes”, Saint Petersburg, Russian Federation² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Growing Pains in Children: What is Behind?

Growing pain is a term describing the phenomenon of benign pain in lower limbs occurring mainly in preschool children in the evening or at night. Growing pain is one of the most common cause of musculoskeletal pain in children. This article presents modern literature data on the pathogenesis, clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, and management of patients with growing pain.

Keywords: growing pains, arthralgias, ossalgias, children, musculoskeletal pain, rheumatic disorders**For citation:** Kostik Inna A., Kostik Mikhail M. Growing Pains in Children: What is Behind? Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(2):112–123. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2898>

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Этиология болей роста к настоящему времени остается неясной. Существует множество теорий, пытающихся объяснить это состояние [9, 10].

A. Kaspiris и соавт. проанализировали связь возникновения и интенсивности болей в период роста с некоторыми перинатальными факторами риска. Установлено, что недоношенность, низкая оценка по шкале APGAR, низкие линейный рост или масса тела при рождении и меньшая окружность головы чаще встречались у детей с болями роста по сравнению со здоровыми сверстниками. Дети, находившиеся на грудном вскармливании менее 40 дней, и те, кого вообще не кормили грудью, также имели более высокие шансы развития болей роста [11]. Применение глюкокортикоидов, более старший возраст матери и курение табака во время беременности не являлись предикторами развития этого состояния [12].

Одной из наиболее известных теорий болей роста является «теория роста», объясняющая, почему эти боли чаще встречаются в течение первых 5 лет жизни. В первой фазе роста ребенка в возрасте до 5 лет наблюдается интенсивный рост скелета в длину, при этом длина тела увеличивается на 100% в первые 5 лет жизни. Скорость роста нижних конечностей преобладает над скоростью роста туловища. Несинхронная скорость роста костей нижних конечностей и мягких тканей может приводить к относительному сокращению мышц, сухожилий, связочных структур, а также к увеличению напряжения в надкостнице, что может повлечь за собой болезненные ощущения [4].

«Анатомическая теория» болей роста строится на том, что особенности скелетно-мышечного строения, такие как гипермобильность суставов, плоско-вальгусная деформация стопы, сколиоз, могут вызывать изменение биомеханики походки и быть причиной болей роста [13].

Установлено, что у многих детей с болями в нижних конечностях чаще наблюдаются такие изменения, как пронация стопы, которая обычно корректируется с помощью трехплоскостных клиньев или ортезов. H.J. Lee и соавт. показали, что 75% детей, жаловавшихся на боли роста, имели гиперпронацию стопы. Применение индивидуальных ортезов для нижних конечностей в течение 3 мес привело к существенному уменьшению частоты и интенсивности боли, что сопровождалось улучшением статических, динамических и функциональных способностей к поддержанию баланса [14]. A.M. Evans и соавт. продемонстрировали, что применение трехплоскостных клиньев или ортезов приводило к полному исчезновению симптомов у большинства пациентов. Стоит отметить, что после отмены лечения симптомы возвращались почти у всех пациентов, но были менее выраженными как по частоте, так и по интенсивности [15]. Исследователями установлена взаимосвязь болей роста с более высокой степенью вальгусной деформации голени [12]. Исследование, выполненное V. Viswanathan и R.P. Khubchandani, установило взаимосвязь между гипермобильностью суставов и наличием болей роста [16].

Однако ряд исследователей не выявили какой-либо взаимосвязи между положением стопы, параметрами повседневной физической активности, оцениваемой при помощи опросника Musculoskeletal Functional Health Questionnaire, и болями роста у маленьких детей [13].

Согласно гипотезе усталости, повышенный уровень физической активности приводит к болям роста [17]. По наблюдениям многих родителей, боли роста усиливаются в те дни, когда дети особенно активны. Никаких прямых доказательств теории мышечной усталости нет, эта теория основывается только на наблюдениях [18].

O. Friedland и соавт. обнаружили, что скорость проведения ультразвуковой волны по кости у детей с болями роста ниже, чем у здоровых сверстников. Они пришли к выводу, что снижение костной минеральной плотности, которое ассоциировано с низкой скоростью проведения ультразвуковой волны, в сочетании с физической активностью (так называемый синдром чрезмерного использования) могло приводить к возникновению болей роста [19]. Однако стоит отметить, что сниженная скорость проведения ультразвуковой волны в большей степени характеризует прочностные характеристики кости, нежели низкую минеральную плотность костной ткани, а повышенные физические нагрузки обычно способствуют улучшению, а не уменьшению костной минерализации [19].

Психологическая теория показывает, что психологический дистресс приводит к соматическим симптомам. J.M. Naish и J. Apley обнаружили, что у детей с болями роста чаще присутствовали раздражительность, нервозность, боязнь темноты, ночные кошмары, энурез, тики и чрезмерная реакция на боль. Также была выявлена связь с эмоциональной нестабильностью матери [17].

R.M. Lowe и P.J. Hashkes обнаружили отсутствие различий в параметрах качества жизни и уровне депрессии между родителями детей с болями роста и без таковых. Матери детей, жаловавшихся на боли роста, демонстрировали более высокий уровень тревожности [20].

В исследовании 160 детей из Австралии изучалось восприятие родителями и учителями темперамента детей, испытывающих боли роста. По описанию родителей, дети с болями роста отличались эмоциональной лабильностью, частым эмоциональным напряжением, имели больше проблем с поведением, чем их сверстники. Однако учителя не разделяли мнение родителей, но описывали детей с болями роста как более тревожных. Авторы отметили невозможность определить, что первично, а что вторично — темперамент или боли роста [21].

У некоторых детей с болями роста также наблюдались одновременно или в прошлом функциональные боли в животе и головные боли [22], что подтверждает идею о том, что «эмоциональное расстройство» способствует возникновению всех трех болевых ощущений и что они все взаимосвязаны между собой. Известно, что распространенность мигреней в семьях, где есть дети с болями роста, выше, чем в семьях, где дети не имеют этих болей [23].

Установлена высокая конкордантность болей роста среди монозиготных близнецов [9]. Дети с длительным течением болей роста чаще имели членов семьи с болевыми синдромами [24]. За 5 лет наблюдения за этими детьми ни у одного из них не был поставлен клинический диагноз фибромиалгии, однако выборка была небольшая — всего 44 пациента.

Дети с болями роста, сохраняющимися более 5 лет, имели пониженный болевой порог вплоть до нетерпимости к боли по сравнению со здоровыми детьми, а также детьми с разрешившимися или разрешающимися болями роста [24].

S. Pathirana и соавт. предположили, что боли роста вызваны первичным поражением или дисфункцией периферической нервной системы. В исследование включили 34 ребенка с болями роста и 29 детей контрольной группы. Всем детям был предложен опросник нейропатической боли, проведено исследование температурной, болевой и вибрационной чувствительности с акцентом на появление аллодинии и зон гиперестезии. Исследователи получили отрицательные ответы на опросник невропатической боли, отсутствие сенсорных нарушений в периферическом нервно или дерматомном распределении и отсутствие аномальной механической чувствительности к провокации плечевого сплетения и корешка пояснично-крестцового (седалищного) нерва. Таким образом, убедительных данных о роли дисфункции периферической нервной системы в патогенезе болей роста в настоящее время нет [25].

Боли роста являются обычно самоограничивающимися, однако есть предположение, что они могут быть предиктором повышенного риска развития артрита во взрослом возрасте, поскольку было показано, что у детей с болями в конечностях чаще встречаются родители и/или бабушки и дедушки с артритом в анамнезе по сравнению с населением в целом. Это предположение требует дополнительного исследования [3].

В ходе небольших исследований отдельных групп детей сообщалось, что повторяющиеся боли в конечностях были особенно распространены у детей с ожирением [26].

Острое внезапное начало болевых эпизодов привело к развитию более поздней теории болей роста, предполагающей, что их вызывает дефицит перфузии скелетных сосудов [10]. Однако небольшое исследование 11 пациентов с болями роста и 12 здоровых детей из контрольной группы не выявило различий в сосудистой перфузии, оцениваемой по уровню захвата технеция-99 костной тканью при проведении остеосцинтиграфии [23]. Не было выявлено значительной разницы в захвате технеция-99 в «болезненных участках» по сравнению с «безболезненными участками» у детей с болями роста. Однако следует отметить, что остеосцинтиграфия оценивает скорее костный метаболизм, а именно фазу остеосинтеза, и оценивать перфузию с ее помощью достаточно сложно.

Сходство болей роста с мигренью из-за внезапного начала, тяжести и повторяемости приступов позволило предположить общий патогенез между двумя этими состояниями. В 2023 г. было опубликовано исследование, указывающее, что боли роста могут быть предвестниками мигрени. В это исследование были включены 100 детей в возрасте от 5 до 10 лет, без жалоб на головную боль, которые родились от матерей с мигренью. Критерием исключения из исследования были дети, имеющие какую-либо патологию, объясняющую боль в нижних конечностях, и принимавшие какие-либо препараты для профилактики мигрени. В наблюдение вошли две группы детей. Первая группа состояла из детей с жалобами на боли в нижних конечностях, контрольная группа — из здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Через пять лет наблюдения исследователи установили, что у 32/42 (76%) из основной группы и у 8/36 (22%) группы контроля появилась головная боль, соответствующая диагностическим критериям мигрени [27].

Существует гипотеза, что боли роста у детей и подростков с мигренью обусловлены сосудистой гиперреак-

тивностью, возникающей в результате активации симпатической нервной системы. Когда эти пациенты ложатся после длительного нахождения в вертикальном положении или физической нагрузки, наблюдается расширение сосудов в нижних конечностях из-за адренергии, вызывающей микроишемию в икроножных мышцах [28].

Существует также предположение, что повышенная ночная секреция гормонов, обеспечивающих линейный рост, таких как соматотропин и инсулин, ведет к более выраженному росту клеток в ночное время, чем в дневное, что объясняет появление жалоб именно в ночное время [29].

БОЛИ РОСТА И ВИТАМИН D

Витамин D играет важную роль в метаболизме костной ткани, поддерживая уровень кальция в кости и в крови, отвечает за накопление минерала костью. В исследовании 120 детей в возрасте от 4 до 12 лет с болями роста было предположено, что гиповитаминоз D может быть сопутствующим фактором и что добавление витамина D уменьшит интенсивность испытываемого дискомфорта. Исследователи обнаружили, что 86,6% детей имели недостаточность витамина D — уровень 25-гидроксивитамина D (25OHD) < 20 нг/дл, а 25,0% из них имели дефицит витамина D (25OHD < 10 нг/дл). Пациенты с дефицитом витамина D однократно получили 150 000 МЕ (возраст ≤ 6 лет) или 300 000 МЕ (возраст > 6 лет) витамина D и добавки кальция (1000 мг/сут) внутрь в течение 1 мес. Через 3 мес наблюдалось значительное снижение показателей боли по визуально-аналоговой шкале. У 26% детей боли полностью купировались через 3 мес. Вместе с уменьшением боли отмечено увеличение уровня 25OHD в сыворотке крови, однако у 7,5% детей, несмотря на увеличение уровня 25OHD, интенсивность боли не изменилась. Недостатком этого исследования было отсутствие контрольной группы [30].

В схожем исследовании G. Morandi и соавт. обнаружили снижение интенсивности или даже полное купирование болей роста на фоне терапии витамином D. В данном исследовании все пациенты были разделены на 4 группы, которым назначался витамин D в соответствии с уровнем 25OHD в сыворотке крови: при уровне 25OHD ≤ 10 нг/мл (тяжелый дефицит) дети получали 100 000 МЕ витамина D₃ один раз в месяц внутримышечно; при уровне 25OHD 10–20 нг/мл (дефицит) — 100 000 ЕД один раз в месяц, при уровне 25OHD 20–30 нг/мл (недостаточность) — 25 000 МЕ перорально один раз в месяц. Пациентам с нормальным уровнем витамина D (25OHD ≥ 30 нг/мл) дотации витамина D не было. Через 3 мес от начала терапии зафиксированы повышение уровня 25OHD и снижение уровня сывороточного паратиреоидного гормона (ПТГ). При дальнейшем наблюдении через 24 мес уровень 25OHD в сыворотке крови продолжал оставаться высоким, а интенсивность боли снизилась в большей степени [31].

В наблюдении за 36 детьми с болями роста в возрасте от 3 до 12 лет было отмечено улучшение клинической картины после перорального приема витамина D. При этом пациенты, которые в основном жаловались на умеренную или сильную боль до приема витамина D, показали значительное уменьшение выраженности боли после лечения, а у 31 из 36 детей боль купировалась полностью [32].

В сплошное исследование продолжительностью один год были включены все пациенты, обратившиеся за медицинской помощью в медицинское учреждение ($n = 26\,750$), из них хронические боли в нижних конечностях были у 408 детей, среди которых боли роста согласно критериям Петерсона были диагностированы у 333 детей, что составило 1,24% от всех детей, обратившихся за медицинской помощью, и 72,7% среди детей с хронической болью в нижних конечностях. Всем детям с болями роста назначали однократно перорально 60 000 МЕ витамина D_3 вместе с ежедневным назначением препаратов кальция 50 мг/кг и 600 МЕ витамина D_3 в течение 3 последующих месяцев. У пациентов с уровнем гемоглобина менее 110 г/л дополнительно перорально назначали препараты железа в дозе 3 мг в день в течение тех же 3 мес. У 28/115 (24,4%) пациентов, получавших препараты железа, и у 13/190 (6,84%) в группе, не получавшей препараты железа, боли купировались через месяц от начала терапии. Через 3 мес у 72/107 (67,3%) продолжавших получать препараты железа симптомы исчезли. Только у 43/160 (28,8%) пациентов, получавших только кальций и витамин D_3 и не получавших железо, симптомы исчезли. Разница была статистически значимой [7].

В 2023 г. было опубликовано исследование, включавшее 386 детей с болями роста и 399 здоровых детей контрольной группы. У всех детей определяли сывороточные уровни кальция, фосфора, N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (PINP), ПТГ, 25ОНD, остеокальцина и активность тартратрезистентной кислой фосфатазы типа 5b (TRACP5b). Установлено, что уровни кальция, фосфора и PINP в сыворотке крови были ниже у детей с болями роста по сравнению со здоровыми детьми. Снижение уровня маркера остеосинтеза могло указывать на сниженную функцию остеобластов у детей с болями роста, однако изменений других показателей остеосинтеза выявлено не было. Авторы исследования предположили, что PINP может быть более чувствительным для отражения роли остеосинтеза при болях роста, чем другие показатели [33].

Учитывая, что в настоящий момент нет единого мнения о причинах болей роста, продолжаются поиски ответственных за них факторов. Изменения уровней инсулиноподобного фактора роста (IGF1), гормона роста и половых стероидов в ряде исследований связаны с развитием болей роста. Это объясняется тем, что гормон роста и половые стероиды регулируют метаболизм костей в период полового созревания. Гормон роста стимулирует обновление костной ткани через индукцию IGF1. Витамин D и IGF1 в значительной степени взаимосвязаны, регулируя рост и развитие скелета [34, 35].

Не установлено взаимосвязи между потреблением омега-3 жирных кислот матерью в третьем триместре беременности и развитием болей роста у детей в последующем. Рядом исследователей установлено, что боли роста чаще наблюдались у детей от матерей с более низким образованием, представителей более низкого социального класса и тех, кто курил во время беременности. Боли роста чаще наблюдались у детей, подвергавшихся воздействию окружающего табачного дыма в детстве [36].

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЙ РОСТА

Диагностика болей роста основывается на клинических критериях. Подробный анамнез, включая описание частоты, характеристик и времени боли у пациента, необходим для подтверждения диагноза болей роста. Часть исследователей относит к болям роста и нарастающие боли в верхних конечностях, однако это наблюдается гораздо реже [23].

Согласно исследованиям, приблизительно 80–90% пациентов с болями роста описывают двусторонние боли [5, 37]. Боль обычно возникает ранним вечером или ночью; многие дети просыпаются от боли в нижних конечностях [5]. У большинства детей бывают дни без боли, а некоторые пациенты испытывают болевые симптомы лишь эпизодически. Небольшое исследование с участием 30 детей показало, что боли роста присутствовали ежедневно у 5% пациентов, еженедельно — у 45%, ежемесячно — у 35% и только раз в 3 мес — у 15% [37]. Дети старшего возраста часто описывают боли роста как сильные и схваткообразные. Родители детей младшего возраста сообщают, что их дети часто плачут из-за интенсивной боли [5]. Эпизоды боли обычно длятся от нескольких минут до нескольких часов. У многих детей простой массаж снимает боль.

Для диагностики болей роста используют критерии Петерсона (табл. 1) [38]. Согласно критериям Петерсона, боли роста характеризуются периодической болью, которая обычно возникает один или два раза в неделю поздно вечером или ночью с интервалами в несколько дней без боли. Боль, как правило, внесуставная, локализуемая в основном в голених, икрах, бедрах или подколенной ямке, двусторонняя и отсутствует к следующему утру, без объективных признаков воспаления [38]. Боли роста всегда доброкачественны и, как правило, проходят к подростковому возрасту [39].

Необходимо наличие как минимум трех из четырех основных критериев при отсутствии каких-либо исключяющих факторов. Дополнительные признаки используются для определения неоднозначных случаев. В последующем эти критерии были модифицированы (табл. 2) [10, 40, 41].

Таблица 1. Критерии Петерсона [38]

Table 1. Peterson criteria [38]

Основные критерии	Исключающие факторы	Дополнительные описательные признаки болей роста
1. Боль в обеих нижних конечностях 2. Боль началась в возрасте от 3 до 12 лет 3. Боль обычно возникает в конце дня или ночью 4. Отсутствие существенного ограничения активности и хромоты	1. Характер выраженности боли, не соответствующий диагнозу «боли роста» 2. Любые признаки определенного заболевания 3. Любые отклонения при специальном исследовании (например, рентген, сканирование костей)	1. Боль сохранялась по крайней мере 3 мес 2. Были периоды в несколько дней, недель или месяцев без болей в нижних конечностях 3. Боль не сохранялась до утра 4. Не было плохого самочувствия, связанного с болью

Таблица 2. Критерии болей роста в модификации A.M. Evans, S.D. Scutter [41]**Table 2.** Growing pain criteria modified by A.M. Evans, S.D. Scutter [41]

Характеристика боли	Характерные признаки	Критерии исключения
Продолжительность	Непостоянная, могут быть несколько ночей без боли	• постоянная боль • увеличение интенсивности боли
Односторонняя/двусторонняя	Двусторонняя	Односторонняя
Локализация боли	Передняя часть бедра, голень, задняя часть коленного сустава	Боль в суставах
Время появления боли	Поздно вечером или ночью	Сохраняется утром
Физикальный осмотр	Без отклонений	Отек, эритема, болезненность Локальное повреждение или инфекционные проявления Ограниченные движения в суставе/суставах, хромота
Дополнительные исследования	Без отклонений	Изменения в лабораторных тестах, например повышение СОЭ Изменение рентгенологической или иной лучевой картины
Ограничение деятельности	Нет	Уменьшение физической активности

Диагноз болей роста — это всегда диагноз исключения. Жалобы ребенка на усталость, недомогание или снижение аппетита должны побудить врача к проведению обследования для исключения других причин болей роста и состояний. При сборе анамнеза следует обращать внимание на наличие рецидивирующих лихорадок, изменение цвета кожи, наличие недавних поездок и предшествующих инфекций. Специфические симптомы острого вирусного заболевания, такие как ринорея, кашель, боль в горле или лихорадка, с сопутствующей или последующей болью в конечностях могут указывать на инфекционную или постинфекционную причину боли. Известно, что 47% детей с болями роста имеют родственников первой степени родства, страдающих болями роста.

При сборе семейного анамнеза необходимо обратить внимание на наличие онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Известно, что болезнь Крона или язвенный колит указывают на генетическую предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, которые могут сопровождаться артритом. У детей с ВЗК часто наблюдаются потеря массы тела, анорексия и кровь в стуле. Полный анализ симптомов у пациентов с рецидивирующими эпизодами боли способствует правильной и своевременной постановке диагноза [4].

Физикальный осмотр

У пациентов с болями в нижних конечностях физикальное обследование должно включать оценку походки, позвоночника, объема движений в суставах нижних конечностей и пальпацию всех конечностей. Клинические данные, такие как отек суставов, уменьшение объема движений, пальпируемые образования, боль при движении или любая болезненность при пальпации, требуют лучевого и/или лабораторного обследования. Слабость связочного аппарата является распространенным вариантом нормы у маленьких детей, но может быть сопряжена с синдромом гипермобильности суставов у детей, которые могут жаловаться на боли в суставах, связанные с физической активностью. Аллодиния может быть признаком повреждения периферического нерва или признаком комплексного регионарного болевого синдрома. Очень важно оценить наличие выпота в крупных и мелких суставах, поскольку это может указывать на артрит. Мышечная слабость при осмотре у ребенка

с болями в конечностях должна вызвать подозрение на ювенильный дерматомиозит. Оценка рефлексов и чувствительности конечностей также важна, поскольку компрессия спинного мозга может сопровождаться болью в нижних конечностях. Необходимо оценить положение нижних конечностей, поскольку анатомические особенности, такие как выраженная антеверсия бедра, могут предрасполагать детей к боли в нижних конечностях. Осмотр кожи может выявить дополнительные симптомы, например очаговую эритему, повышение локальной температуры, что может указывать на инфекционный процесс. Изменения кожи у детей могут быть связаны с ревматическими заболеваниями. При осмотре необходимо обращать внимание на внешний вид, массу тела, бледность, лимфаденопатию, болезненность живота при пальпации или гепатоспленомегалию, выявление этих симптомов исключает боли роста. В отличие от вышеперечисленного, физикальное обследование у пациентов с болями роста, как правило, демонстрирует норму.

Диагностика

Когда в анамнезе имеются классические боли роста и физикальное обследование в норме, лабораторные и рентгенологические исследования для постановки диагноза обычно не требуются [42] (см. табл. 1, 2).

У детей с атипичным анамнезом или при изменениях, определенных в ходе физикального осмотра, рекомендовано проведение рентгенологического или иного уточняющего исследования (компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ)) конечностей для оценки структурных, неопластических, инфекционных и травматических причин боли в конечностях. У детей с нормальными рентгенограммами, но с симптомами очаговых состояний показано дополнительное исследование. Например, изменения головки бедренной кости при болезни Пертеса могут не быть видны на стандартных рентгенограммах в начале заболевания, что требует дополнительных методов визуализации, таких как КТ или МРТ. Изменения на обзорных рентгенограммах также могут потребовать дополнительных исследований. Ребенку с подозрением на остеомиелит по данным рентгенографии может потребоваться МРТ для подтверждения диагноза и определения степени поражения костей и мягких тканей. МРТ также необходима при подозрении

на новообразование. При подозрении на остеоид-остео-му для подтверждения диагноза используют КТ. МРТ в режиме «все тело», сканирование костей с технеци-ем-99 могут быть показаны при наличии поражения, которое маленький ребенок не может локализовать, или при подозрении на диффузное заболевание костей, такое как хронический рецидивирующий мультифокаль-ный остеомиелит или метастатический рак конечностей.

При подозрении на системное заболевание следует начать лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК), уровень С-реактивного белка (СРБ) и скорость осе-дания эритроцитов (СОЭ). Анемия может наблюдаться при ювенильном идиопатическом артрите, системной красной волчанке и лейкемии. Тромбоцитоз, как правило, указыва-ет на воспалительное состояние, тогда как тромбоцитопе-ния требует исключения лейкемии либо метастатического поражения костного мозга другими опухолями, например нейробластомой. Инфекционные и иммуновоспалитель-ные заболевания могут вызвать лейкоцитоз. Маркеры воспаления (СОЭ и СРБ) неспецифичны, но их уровень обычно повышается при инфекционных, системных вос-палительных и онкологических заболеваниях.

При подозрении на ревматическое заболевание сле-дует определить лабораторные маркеры, такие как нали-чие антинуклеарных антител, антитела к двуспиральной ДНК, уровень комплемента и анализ мочи. У пациентов с системной красной волчанкой практически всегда повышены антинуклеарные антитела, часто повыше-ны антитела к двуспиральной ДНК и снижены уровни СЗ-, С4-фракций комплемента. В анализах мочи могут быть протеинурия или гематурия, если у пациента раз-вился волчаночный нефрит.

Исследование на инфекции может быть показано при подозрении на миалгии, вызванные вирусом гриппа или энтеровирусами. Повышение уровня мышечного фер-мента креатинфосфокиназы предполагает разрушение мышечных клеток при таких состояниях, как мышечная дистрофия или вирусный миозит. Высокие уровни лакта-тдегидрогеназы или мочевой кислоты можно увидеть при онкологических заболеваниях. Помимо описанных приме-ров, существует множество других причин боли в конеч-ностях, которые могут требовать лабораторного исследова-ния. Кроме того, следует уделять внимание определению уровня 25ОНD, поскольку ряд исследований предполагает связь болей роста с дефицитом витамина D [4].

Дифференциальная диагностика

В связи с тем, что диагноз «боли роста» — это диагноз исключения, отсутствие специфических подтверждающих тестов может требовать проведения дифференциальной диагностики с очень широким кругом болезней (табл. 3).

Опрос пациента о характере боли может помочь врачам отличить боли роста от более серьезных состо-яний. Хотя односторонняя боль наблюдается в 20% слу-чаев, двусторонняя боль более характерна для болей роста [37]. У пациентов с односторонней болью сле-дует внимательнее рассматривать другие диагнозы. Односторонняя очаговая боль может указывать на локальное заболевание, такое как остеомиелит или остеоид-остеома. Боль, которая является постоянной, а не периодической, или боль, которая постепенно уси-ливается, нетипична для болей роста. Время возникно-вения боли также важно. Хотя дети могут просыпаться

Таблица 3. Дифференциальная диагностика болей роста у детей [4]

Table 3. Differential diagnosis of growing pain in children [4]

Иммуновос-палительные заболевания	Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) Постинфекционный артрит Ювенильный дерматомиозит Транзиторный синовит тазобедренного сустава Энтезиты
Инфекционные заболевания	Остеомиелит Септический артрит Вирусный или бактериальный миозит Абсцесс
Сосудистые/гематологические	Легга – Кальве – Пертеса болезнь Серповидно-клеточная анемия с вазоокклюзивным кризом Гемофилия Тромбоз глубоких вен Болезнь Гоше
Неопластические заболевания	Остеоид-остеома Симптоматическая остеохондрома Остеосаркома Лейкемия Метастатические поражения (например, при нейробластоме) Саркома Юинга
Травматическое/структурное повреждение опорно-двигательного аппарата	Острый перелом Стрессовый перелом Травма в результате жестокого обращения с ребенком Апофизит Травма нерва Юношеский эпифизиолиз головки бедренной кости Синдром гипермобильности суставов
Метаболические заболевания	Рабдомиолиз Наследственные миопатии Дефицит витамина D, микро-и макроэлементов
Другие	Рефлекторная симпатическая дистрофия Фибромиалгия Синдром беспокойных ног

ночью с нарастающей болью, боль, как правило, прохо-дит самостоятельно уже к утру [6, 10, 20].

Боль, которая часто возникает утром или во время физической активности, должна побудить к обследо-ванию на предмет воспалительного артрита или травмы. Скованность суставов, отек или боль, локализующаяся непосредственно в суставе, также могут указывать на артрит или травматическое повреждение. Боль, лока-лизованная в суставе, также может указывать на ана-томическую аномалию, например дискоидный мениск с разрывом мениска.

Частые эпизоды нарастающих болей могут повлиять на желание пациента заниматься физической актив-ностью, но боль не должна возникать во время активнос-ти [5]. Боли в суставах часто наблюдаются у пациентов с генерализованной гипермобильностью суставов и часто связаны с физической активностью. Нагрузочные энте-зо-артропатии, остеопатии, такие как болезнь Осгуда – Шляттера или апофизит Севера (апофизит пяточной кости), обычно вызывают боль, связанную с физической активностью. Трудности при переносе тяжестей и изме-нения в походке не связаны с болями роста. Болезнь

Легга – Кальве – Пертеса является примером состояния, которое вызывает изменения походки у маленьких детей. Заболевание, как правило, одностороннее, боль при нем чаще невыраженная и возникает во время движения [43]. Боль в конечностях, сопровождающаяся системными симптомами, такими как лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость, утомляемость или блед-

ность, требует исключения онкологических заболеваний, например лейкемии. Примеры состояний, при которых для постановки диагноза могут потребоваться лучевые исследования, представлены в табл. 4.

Каждое из этих состояний может потребовать дополнительных методов исследования. Характеристика этих состояний представлена в табл. 5 [44].

Таблица 4. Заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом, требующие лучевой диагностики [4]

Table 4. Diseases accompanied by pain syndrome requiring radiological imaging [4]

Состояние	Симптомы	Возможные результаты физикального обследования
Болезнь Легга – Кальве – Пертеса	Боль в тазобедренном суставе, по передней поверхности бедра или коленного сустава Внезапная хромота Одностороннее поражение в 80–90% случаев	Ограничение внутренней ротации / отведения в тазобедренном суставе Атрофия бедра/ягодицы Хромота
Юношеский эпифизиолиз головки бедра (ЮЭГБ)	Боль в тазобедренном суставе, паху, бедренной кости или коленном суставе Боль при физической активности Острый эпифизиолиз может возникнуть после эпизода травмы	Нижняя конечность удерживается в положении внутренней ротации Боль при пальпации по передней поверхности бедра Хромота
Остеомиелит	Лихорадка Боль обычно односторонняя, локализованная, может привести к отказу от опоры на пораженную конечность у ребенка младшего возраста	Очаговая болезненность В некоторых случаях — повышенная локальная температура или эритема кожи Хромота или отказ от опоры на нижнюю конечность
Остеосаркома	Локализованная боль, обычно хроническая Распространенные локализации: дистальный отдел бедра, проксимальный отдел большеберцовой кости, проксимальный отдел плечевой кости Лихорадка и другие системные симптомы в дебюте заболевания обычно отсутствуют	Частое уплотнение мягких тканей Точечная локальная болезненность
Жестокое обращение с детьми	Неопределенный анамнез, невнятное изложение родителями жалоб Анамнез заболевания не совпадает с данными обследования	Необъяснимые кровоподтеки или кровоподтеки в необычном месте (туловище, ухо или шея) Узорчатые следы, такие как от петли либо пряжки ремня Точечная болезненность в месте перелома
Стрессовый перелом	Ухудшается при физической активности Требует исключения метаболических заболеваний скелета	Точечная болезненность в области перелома Прыжки усиливают боль Боль при прикосновении камертона

Таблица 5. Возможные дополнительные методы исследования, которые могут потребоваться детям с болевыми костно-мышечными проявлениями при подозрении на конкретные заболевания

Table 5. Possible additional diagnostic methods that may be required for children with musculoskeletal pain when specific diseases are suspected

Категория	Примеры	Симптомы	Методы диагностики для исключения
Онкологические заболевания	Злокачественные опухоли кости: • остеосаркома • саркома Юинга • метастазы в кости	Прерывистая и зависящая от нагрузки, позже постоянная боль Односторонняя, в зависимости от локализации Припухлость Неспецифические симптомы: лихорадка, ночные поты, похудение	При саркоме Юинга — признаки воспаления, анемия, лейкоцитоз Рентгенография, КТ или МРТ конечности
	Доброкачественные опухоли кости: • остеоид-остеома • остеохондрома • аневризматическая костная киста • гигантоклеточная опухоль	Локализованная боль При остеоид-остеоиде — ночная, боль, уменьшающаяся на фоне приема ацетилсалициловой кислоты	Нет лабораторных изменений Рентгенография
	Лейкоз	Рассеянная блуждающая, ночная боль Гепатоспленомегалия Неспецифические симптомы: лихорадка, ночные поты, похудение	Изменения в анализах крови, повышение уровней ЛДГ, мочевой кислоты Признаки воспаления Биопсия костного мозга

Таблица 5. Продолжение
Table 5. Continuation

Категория	Примеры	Симптомы	Методы диагностики для исключения
Воспалительные заболевания	Бактериальный остеомиелит	Лихорадка. В зависимости от локализации — боль или вынужденное положение конечности Припухлость. Односторонность	Лабораторно: лейкоцитоз, СОЭ ↑↑↑, СРБ ↑↑↑ Рентгенография, МРТ
	Септический (гнойный) артрит	Лихорадка В зависимости от локализации — боль или щадящее (вынужденное) положение Припухлость, односторонность, часто локальная гиперемия и гипертермия	Лабораторно: лейкоцитоз, СОЭ ↑↑↑, СРБ ↑↑↑ Рентгенография, МРТ Пункция сустава, анализ синовиальной жидкости: цитология и посев
	Острая ревматическая лихорадка	Артралгия Лихорадка Хорея Подкожные узелки Мигрирующая эритема	Обнаружение стрептококка ЭхоКГ, ЭКГ, критерии Джонса
Иммуновоспалительные заболевания	Ювенильный идиопатический артрит	Поражение одного или нескольких суставов Утренняя скованность	Лабораторно: лейкоцитоз, ↑ СОЭ, ↑ СРБ, положительные антинуклеарные антитела, наличие антигена HLA B27 и к ревматоидному фактору, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
	SAPHO / хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит	Лихорадка — редко, если бывает, то невысокая! Ладонный пустулез Воспалительное заболевание кишечника	Лабораторно: лейкоцитоз, СОЭ ↑, СРБ ↑ МРТ (при необходимости — все тело)
	Постинфекционный артрит	Боль в суставах и отек	Лабораторно: признаки воспаления, антитела к инфекционным агентам (стрептококк, боррелии, иерсинии, парвовирус B19)
Сосудистые/гематологические	Болезнь Пертеса	Симптоматика, зависящая от физической нагрузки Ограничение движения Чаше одностороннее поражение	Визуализация: рентгенография, МРТ
	Серповидноклеточная анемия	Болевые кризы в течение нескольких дней Отек кистей рук	Мазок крови Электрофорез гемоглобина
Травматические/структурные	Перелом Стресс-перелом Апофизит Повреждение нерва Эпифизиолиз головки бедра Гипермобильность суставов Плоско-вальгусная установка стопы <i>Genu valgum</i>	В основном односторонность, симптоматика, зависящая от нагрузки Отек Гематома Ограничение движения	Визуализация: рентгенография, при необходимости — МРТ
Метаболические	Дефицит витамина D Гипофосфатазия Ювенильный остеопороз Рабдомиолиз Врожденные миопатии Мукополисахаридозы	—	Лабораторно: активность щелочной фосфатазы, уровни кальция, фосфора, ПТГ, 25ОНD
Синдромы усиления боли	Хронический регионарный болевой синдром (ХРБС) Фибромиалгия (ФМ)	Генерализованная боль Расстройство сна Синдром раздраженного кишечника, головная боль, усталость	Критерии ХРБС [45] Критерии ФМ [46]

Примечание. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЭхоКГ — эхокардиография; ЭКГ — электрокардиография; ПТГ — паратиреоидный гормон.

Note. CT (КТ) — computed tomography; MRI (МРТ) — magnetic resonance imaging; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; CRP (СРБ) — C-reactive protein; EchoCG (ЭхоКГ) — echocardiography; ECG (ЭКГ) — electrocardiography; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone.

Таблица 6. Симптомы, требующие включения злокачественных новообразований в круг дифференциальной диагностики при болевых костно-мышечных симптомах [47]

Table 6. Symptoms requiring inclusion of malignant tumors in differential diagnosis of painful musculoskeletal symptoms [47]

Подозрение на злокачественное новообразование
Несуставная боль в костях
Боль в спине как основная локализация
Системная симптоматика
Осязаемое требование к пространству (гиперестезия)
Геморрагический диатез
Отклонения в анализе крови и мазке
Повышенный уровень лактатдегидрогеназы

При подозрении на злокачественное новообразование, сопровождающееся костно-мышечными болями, следует обращать внимание на симптомы, перечисленные в табл. 6.

Дифференциальные диагнозы болей роста представлены в табл. 7.

Синдром беспокойных ног

Синдром беспокойных ног (СБН) можно спутать с болями роста. Патофизиология СБН связана с генетическими факторами, дофаминергической дисфункцией и снижением запасов железа. Была обнаружена ассоциация СБН с вариантами гомеобоксных генов *MEIS1*, *BTBD9* и *LBXCOR1*, локализованных на длинном плече 2-й хромосомы, длинном плече 5-й хромосомы и коротком плече 15-й хромосомы соответственно.

Считается, что низкий уровень железа снижает уровень дофамина. Проведено несколько исследований общности и различий между СБН и болями роста. Диагностические критерии СБН включают в себя потребность в движении, сопровождаемую ощущением дискомфорта в нижних конечностях, которое усиливается в состоянии покоя, улучшается при движении и чаще всего возникает ночью или вечером. Многие дети, у которых были диагностированы боли роста, могут соответствовать критериям СБН [48]. Важно различать эти два состояния, поскольку дефицит железа и фолатов сопряжен с СБН, и поэтому исследование уровней фолатов и железа необходимо для установления диагноза СБН и назначения этих элементов.

Связь СБН и болей роста имеет историю длительного обсуждения. В 1975 г. К.А. Ekblom пришел к выводу, что эти два состояния не связаны друг с другом [49]. Однако несколько других исследований подтверждают взаимосвязь и общность этих двух состояний. Существует много общих характеристик, таких как начало в ночное время и вовлечение нижних конечностей, но эти два синдрома имеют и отличительные особенности [50–54].

В некоторых клинических и эпидемиологических исследованиях сообщалось об одновременном возникновении СБН и болей роста у пациента, а также наличия СБН или болей роста у других членов семьи [55, 56].

Распространенность СБН среди детей и подростков колеблется от 2 до 5% и значительно выше у взрослых, особенно у беременных женщин [52].

СБН — это неврологическое сенсомоторное заболевание, которое серьезно нарушает сон и качество жизни. Согласно литературным данным, боли роста могут встречаться у 27–80,6% детей с СБН [53]. Отличить педиатрический СБН от болей роста помогают критерии

Таблица 7. Дифференциальные диагнозы болей роста [20]

Table 7. Differential diagnoses of growing pain [20]

Симптом	Категория						
	Ревматические заболевания	Инфекционные заболевания	Травма	Жестокое обращение с детьми	Онкологические заболевания	Врожденное заболевание	Другие болевые синдромы
Случайная травма	–	–	+	+	–	–	–
Асимметричная боль	+	+	+	+	+	+	+
Боль в костях	–	+	+	+	+	+	–
Несоответствие между жалобами и клинической картиной	–	–	–	+	+	–	–
Семейный анамнез по СБН	–	–	–	–	–	–	+
Утомляемость	+	+	–	–	+	–	+
Немотивированная лихорадка	+	+	–	–	+	–	–
Хромота	+	+	+	+	+	+	+
Боль сохраняется утром	+	+	+	+	+	+	+
Сыпь	+	+	–	–	+	–	–
Инфекция в анамнезе	+	+	–	–	–	–	–
Потеря массы тела	+	–	–	–	+	–	–

Примечание. <*> — семьи обычно отрицают жестокое обращение с детьми. СБН — синдром беспокойных ног.

Note. <*> — families usually deny child abuse. RLS (СБН) — restless legs syndrome.

Международной исследовательской группы по изучению СБН. Данная группа указывает, что «стремление двигаться» — основная характеристика СБН, тогда как у детей с болями роста такого стремления нет.

Диагностические критерии синдрома беспокойных ног у детей [53]

1. Желание пошевелить ногами обычно, но не всегда сопровождается ощущением дискомфорта и неприятных ощущений в ногах (А, Б).
2. Желание пошевелить ногами и любые сопутствующие неприятные ощущения начинаются или усиливаются в периоды отдыха или бездействия, например в положении лежа или сидя.
3. Желание двигать ногами и любые сопутствующие неприятные ощущения частично или полностью снимаются движением, таким как ходьба или растяжка, по крайней мере до тех пор, пока продолжается занятие (В).
4. Желание пошевелить ногами и любые сопутствующие неприятные ощущения во время отдыха или бездействия возникают только вечером или ночью или усиливаются сильнее, чем во время сна, наяву.
5. Возникновение вышеуказанных признаков объясняется не только симптомами, первичными для другого медицинского или поведенческого состояния (например, миалгией, венозным застоем в ногах, отеком, артритом, судорогами в ногах, позиционным дискомфортом и привычным постукиванием ног).
 - А. Иногда желание пошевелить ногами присутствует без неприятных ощущений, а иногда в дополнение к ногам задействованы руки или другие части тела.
 - Б. Для детей описание этих симптомов должно быть составлено собственными словами ребенка.
 - В. При очень серьезных симптомах облегчение от физической активности может быть незаметным, но должно быть указание, что это облегчение было ранее.

ЛЕЧЕНИЕ

В большинстве случаев боли роста проходят к подростковому возрасту без какой-либо специфической терапии, однако рецидивирующая боль, связанная с этим заболеванием, часто очень беспокоит детей и их родителей [57]. Обсуждение естественного течения болей роста может помочь уменьшить эту тревогу. Исследований, посвященных терапии болей роста у детей, крайне мало.

M.P. Baxter и C. Dulberg, исследовав 34 пациента (18 — основная группа и 16 — контрольная), показали положительный эффект от растяжения квадрицепсов, подколенных сухожилий и икроножных мышц у детей с болями роста [39]. Большинству детей достаточно, чтобы родители массировали болезненные участки, иногда с добавлением тепла для облегчения боли. Некоторым пациентам помогают нестероидные противовоспалительные средства — ибупрофен или ацетаминофен. Ортопедические стельки для стопы могут использоваться для лечения болей роста у детей с вальгусной деформацией заднего отдела стопы, несмотря на отсутствие подтверждающих исследований. Основные подходы к терапии представлены в табл. 8.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боли роста являются частой причиной болей у детей дошкольного возраста. Хотя основные причины болей

Таблица 8. Подходы к терапии болей роста у детей [57]

Table 8. Approaches to growing pain management in children [57]

Методы лечения	Пояснение
Витамины, гормоны, микроэлементы	Магний, кальций, витамин D, витамин С, мелатонин, селен
Психологическая помощь	Объяснение сущности заболевания, психологическая поддержка
Физиотерапия	Упражнения на растяжку мышц ног, массаж мышц ног, особенно икр
Дополнительная терапия	Охлаждающие средства Грелка / зерновая подушка
Отвлекающая терапия	Использование согревающих бальзамов, мазей
Ортопедические приспособления	Ортопедические стельки и вставки в обувь

роста изучены плохо, это состояние обычно проходит и не имеет каких-либо последствий. Когда анамнез и результаты физикального обследования ребенка с болью в нижних конечностях соответствуют классическому описанию болей роста, для родителей обычно достаточно объяснений со стороны медицинского работника. Для детей с атипичным анамнезом, с наличием симптомов, не соответствующих болям роста, врачи должны провести дополнительное обследование с целью исключения других заболеваний. К счастью, серьезные причины болей в нижних конечностях встречаются гораздо реже, чем боли роста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Костик — литературный поиск, концепция и написание статьи.

М.М. Костик — литературный поиск, концепция и написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Inna A. Kostik — literature review, manuscript conception, manuscript writing.

Mikhail M. Kostik — literature review, manuscript conception, manuscript writing.

ORCID

И.А. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-7383-3201>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Abu-Arafeh I, Russe G. Recurrent limb pain in schoolchildren. *Arch Dis Child*. 1996;74(4):336–339. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.74.4.336>
2. Williams MF. Rheumatic Conditions in School-Children. An Investigation into Growing Pains and Nodules (Grains). *Lancet*. 1928;211(5458):720–721.
3. Bishop JL, Northstone K, Emmett PM, et al. Parental accounts of the prevalence, causes and treatments of limb pain in children aged 5 to 13 years: a longitudinal cohort study. *Arch Dis Child*. 2012; 97(1):52–53. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2009.181149>
4. Lehman PJ, Carl RL. Growing pains. *Sports Health*. 2017;9(2): 132–138. doi: <https://doi.org/10.1177/1941738117692533>
5. Kaspiris A, Zafiropoulou C. Growing pains in children: epidemiological analysis in a Mediterranean population. *Joint Bone Spine*. 2009;76(5):486–490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.09.001>
6. Evans AM, Scutter SD. Prevalence of “growing pains” in young children. *J Pediatr*. 2004;145(2):255–258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.045>
7. Khuntar BK, Mondal S, Naik S, et al. Prevalence of growing pains in a general paediatric OPD: A descriptive, observational and cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(1): 117–122. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1430_22
8. Park MJ, Lee J, Lee JK, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Korean children presenting with nonspecific lower-extremity pain. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1384–1388. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1384>
9. Champion D, Pathirana S, Flynn C, et al. Growing pains: twin family study evidence for genetic susceptibility and a genetic relationship with restless legs syndrome. *Eur J Pain*. 2012;16(9):1224–1231. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00130.x>
10. Evans AM. Growing pains: contemporary knowledge and recommended practice. *J Foot Ankle Res*. 2008;1(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-1146-1-4>
11. Kaspiris A, Zafiropoulou C, Tsadira O, et al. Can breastfeeding avert the appearance of growth pains during childhood? *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1909–1912. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0690-2>
12. Kaspiris A, Chronopoulos E, Vasiliadis E. Perinatal Risk Factors and Genu Valgum Conducive to the Onset of Growing Pains in Early Childhood. *Children (Basel)*. 2016;3(4):34. doi: <https://doi.org/10.3390/children3040034>
13. Evans AM, Scutter SD. Are foot posture and functional health different in children with growing pains? *Pediatr Int*. 2007;49(6):991–996. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02493.x>
14. Lee HJ, Lim KB, Yoo J, et al. Effect of foot orthoses on children with lower extremity growing pains. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(2): 285–293. doi: <https://doi.org/10.5535/arm.2015.39.2.285>
15. Evans AM. Relationship between “growing pains” and foot posture in children: single-case experimental designs in clinical practice. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2003;93(2):111–117. doi: <https://doi.org/10.7547/87507315-93-2-111>
16. Viswanathan V, Khubchandani RP. Joint hypermobility and growing pains in school children. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):962–966.
17. Naish JM, Apley J. ‘Growing pains’: a clinical study of non-arthritis limb pains in children. *Arch Dis Child*. 1951;26(126): 134–140. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.26.126.134>
18. Al-Khattat A, Campbell J. Recurrent limb pain in childhood (‘growing pains’). *Foot*. 2000;10(3):117–123. doi: <https://doi.org/10.1054/foot.2000.0608>
19. Friedland O, Hashkes PJ, Jaber L, et al. Decreased bone speed of sound in children with growing pains measured by quantitative ultrasound. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1354–1357.
20. Lowe RM, Hashkes PJ. Growing pains: a noninflammatory pain syndrome of early childhood. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(10):542–549. doi: <https://doi.org/10.1038/ncprheum0903>
21. Oberklaid F, Amos D, Liu C, et al. “Growing pains”: clinical and behavioral correlates in a community sample. *J Dev Behav Pediatr*. 1997;18(2):102–106. doi: <https://doi.org/10.1097/00004703-199704000-00005>
22. Oster J. Recurrent abdominal pain, headache and limb pains in children and adolescents. *Pediatrics*. 1972;50(3):429–436.
23. Hashkes PJ, Gorenberg M, Oren V, et al. “Growing pains” in children are not associated with changes in vascular perfusion patterns in painful regions. *Clin Rheumatol*. 2005;24(4):342–345. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-004-1029-x>
24. Uziel Y, Chapnick G, Jaber L, et al. Five-year outcome of children with “growing pains”: correlations with pain threshold. *J Pediatr*. 2010;156(5):838–840. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.11.078>
25. Pathirana S, Champion D, Jaaniste T, et al. Somatosensory test responses in children with growing pains. *J Pain Res*. 2011;4:393–400. doi: <https://doi.org/10.2147/JPR.S24875>
26. De Sa Pinto AL, de Barros Holanda PM, Radu AS, et al. Musculoskeletal findings in obese children. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(6):341–344. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00869.x>
27. Silva-Néto R, de Almeida Soares A, de Oliveira Souza P, et al. “Growing pains” in children and adolescents as an early symptom of migraine: A prospective study. *Headache*. 2023;63(8):1070–1075. doi: <https://doi.org/10.1111/head.14608>
28. Raffaelli E Jr, Silva-Néto R, Roesler CP. *Dor de Cabeça — um guia para Entender as Dores de Cabeça e Seus Tratamentos*. Rio de Janeiro: Prestígio Editorial; 2005.
29. Hefti F. *Kinderorthopädie in der Praxis*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.
30. Vehapoglu A, Turel O, Turkmen S, et al. Are growing pains related to vitamin D deficiency? Efficacy of vitamin D therapy for resolution of symptoms. *Med Princ Pract*. 2015;24(4):332–338. doi: <https://doi.org/10.1159/000431035>
31. Morandi G, Maines E, Piona C, et al. Significant association among growing pains, vitamin D supplementation, and bone mineral status: results from a pilot cohort study. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(2): 201–206. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0579-5>
32. Insaf AI. Growing Pains in Children and Vitamin D Deficiency, The Impact of Vit D Treatment for Resolution of Symptoms. *J Hea Med Nurs*. 2017;39:80–85.
33. Li H, Wang B, He L, et al. Application of bone metabolic parameters in the diagnosis of growing pains. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(2):e24184. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24184>
34. Pomerantz T, Tillmann V, Jürimäe J, Jürimäe T. The influence of serum ghrelin, IGF axis and testosterone on bone mineral density in boys at different stages of sexual maturity. *J Bone Miner Metab*. 2007; 25(3):193–197. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-006-0744-6>
35. Elis S, Courtland HW, Wu Y, et al. Elevated serum levels of IGF-1 are sufficient to establish normal body size and skeletal properties even in the absence of tissue IGF-1. *J Bone Miner Res*. 2010;25(6):1257–1266. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.20>
36. Golding J, Northston K, Emmett P, et al. Do ω-3 or other fatty acids influence the development of ‘growing pains’? A prebirth cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001370>
37. Pavone V, Lionetti E, Gargano V, et al. Growing pains: a study of 30 cases and a review of the literature. *J Pediatr Orthop*. 2011;31(5):606–609. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318220ba5e>
38. Peterson H. Growing pains. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(6): 1365–1372. doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36147-8](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36147-8)
39. Baxter MP, Dulberg C. “Growing pains” in childhood—a proposal for treatment. *J Pediatr Orthop*. 1988;8(4):402–406. doi: <https://doi.org/10.1097/01241398-198807000-00004>
40. Evans AM, Scutter SD, Lang LM, Dansie BR. “Growing pains” in young children: a study of the profile, experiences and quality of life issues of four to six year old children with recurrent leg pain. *Foot*. 2006;16(3): 120–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foot.2006.02.006>
41. Evans AM, Scutter SD. Development of a questionnaire for parental rating of leg pain in young children: internal validity and reliability testing following triangulation. *Foot*. 2004;14(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foot.2003.09.005>

42. Macarthur C, Wright JG, Srivastava R. Variability in physicians reported ordering and perceived reassurance value of diagnostic tests in children with 'growing pain'. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(10):1072–1076. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1996.02170350074013>
43. Wenger DR, Ward WT, Herring JA. Legg-Calvé-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73(5):778–788.
44. Adolf S, Braun S, Meurer A. Growing Pains: Cause, Significance and Treatment. *Orthopade.* 2019;48(6):461–468. doi: <https://doi.org/10.1001/10.1007/s00132-019-03745-2>
45. Goebel A, Birklein F, Brunner F, et al. The Valencia consensus-based adaptation of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria. *Pain.* 2021;162(9):2346–2348. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002245>
46. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318–328. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
47. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr.* 1999;134(1):53–57. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70372-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70372-0)
48. Rajaram SS, Walters AS, England SJ, et al. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep.* 2004;27(4):767–773.
49. Ekbom KA. Growing pains and restless legs. *Acta Paediatr Scand.* 1975;64(2):264–266. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1975.tb03832.x>
50. Simakajornboon N, Dye TJ, Walters AS. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease and Growing Pains in Children and Adolescents. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):311–322. xiv. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.014>
51. Walters AS, Gabelia D, Frauscher B. Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) and growing pains: are they the same thing? A side-by-side comparison of the diagnostic criteria for both and recommendations for future research. *Sleep Med.* 2013;14(12):1247–1252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.07.013>
52. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 1995;10(5):634–642. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.870100517>
53. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101–119. doi: [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(03\)00010-8](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(03)00010-8)
54. Turkdogan D, Bekiroglu N, Zaimoglu S. A prevalence study of restless syndrome in Turkish children and adolescents. *Sleep Med.* 2011;12(4):315–321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.08.013>
55. Balengran J, Champion D, Jaaniste T, Welsh A. A common sleep disorder in pregnancy: restless legs syndrome and its predictors. *Aust N Z S Obstet.* 2011;51(3):262–264. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01294.x>
56. Picchietti DL, Bruni O, de Weerd A, et al. Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the international restless legs syndrome study group. *Sleep Med.* 2013;14(12):1253–1259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.778>
57. Huppertz HI. Wachstumsschmerzen. *Pädiatrie Up2date.* 2013;08(02):123–137. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326648>

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ

Под редакцией Л.С. Намазовой-Барановой

Москва: ПедиатрЪ, 2024. 880 с.

Энциклопедия для родителей — это уникальный образовательный проект Союза педиатров России, направленный на просвещение родителей по вопросам сохранения и укрепления здоровья детей, обновленный в 2024 г.

В книге вы найдете самую проверенную информацию по следующим темам: рациональное питание, развитие и воспитание детей, профилактика вакциноуправляемых инфекций, оказание первой помощи, социальные и юридические аспекты родительства.

Энциклопедия для родителей — ваш надежный помощник и советчик на каждом этапе роста и развития ребенка, и мы надеемся, что эта книга станет незаменимым источником знаний и поддержки для вас и вашей семьи.



Памяти Евгении Ивановны Шабуниной (22.03.1942–22.02.2025)



С глубоким прискорбием сообщаем, что 22 февраля 2025 г. на 83-м году жизни не стало известного педиатра и ученого, профессора, доктора медицинских наук Евгении Ивановны Шабуниной.

В стенах Нижегородского института педиатрии (ранее НИИ детской гастроэнтерологии) Евгения Ивановна трудилась более 45 лет. Здесь

она прошла путь от младшего научного сотрудника до профессора. С 2000 г. была заместителем директора по научной работе, с 2011 по 2014 г. — директором института, до 2017 г. — главным научным сотрудником.

В 1980 г. Е.И. Шабунина успешно защитила кандидатскую, а в 1991 г. — докторскую диссертацию, посвященную патогенетическому обоснованию иммуномодулирующей и мембраностабилизирующей терапии при хроническом гепатите у детей.

Она является автором почти 400 научных публикаций, под ее руководством выполнено 5 докторских и 17 кандидатских диссертаций. Научные исследования, проведенные под началом и при непосредственном участии Евгении Ивановны, касались наиболее актуальных проблем детской гастроэнтерологии: хронических болезней печени, билиарного тракта, гастродуоденальной области, патологии кишечника. Она последовательно проводила работу по поиску и внедрению новых научных технологий по диагностике, лечению, профилактике заболеваний органов пищеварения у детей. Ее научные труды по болезням печени внесли весомый вклад в формирование нового научного направления — гепатологии детского возраста.

Велика роль Е.И. Шабуниной в организации и развитии гастроэнтерологической службы нашей страны.

Проведенные под ее руководством научные исследования послужили обоснованием для ряда приказов Минздрава России, регламентирующих профилактику, раннюю диагностику и лечение болезней органов пищеварения у детей. При непосредственном участии Евгении Ивановны на базе института был создан Республиканский центр детской гастроэнтерологии, а также региональные центры муковисцидоза и воспалительных заболеваний кишечника.

Е.И. Шабунина была членом диссертационного совета по педиатрии, внутренним болезням и радиологии при Нижегородской медицинской академии (ныне Приволжский исследовательский медицинский университет), членом редакционных советов журналов «Российский педиатрический журнал» и «Детская гастроэнтерология». За большие заслуги в деле охраны здоровья детей Евгении Ивановне было присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации», она награждена почетным знаком «Отличник здравоохранения», является лауреатом премии И.Н. Блохиной за работы в области медицинской биотехнологии.

Евгения Ивановна была неравнодушным и творческим человеком, беззаветно преданным своему делу. Высочайший профессионализм, целеустремленность, мудрость, трудолюбие и самоотдача снискали ей заслуженное признание и глубокое уважение коллег, многочисленных учеников, специалистов России. Она навсегда останется примером яркого ученого и наставника. Ее отличали искреннее внимание и желание помочь людям, доброта, скромность.

Светлая память о Евгении Ивановне Шабуниной навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив Института педиатрии
Приволжского исследовательского
медицинского университета*

*К словам прощания с выдающимся российским
педиатром Евгенией Ивановной Шабуниной
присоединяется Союз педиатров России*