



Союз
педиатров
России

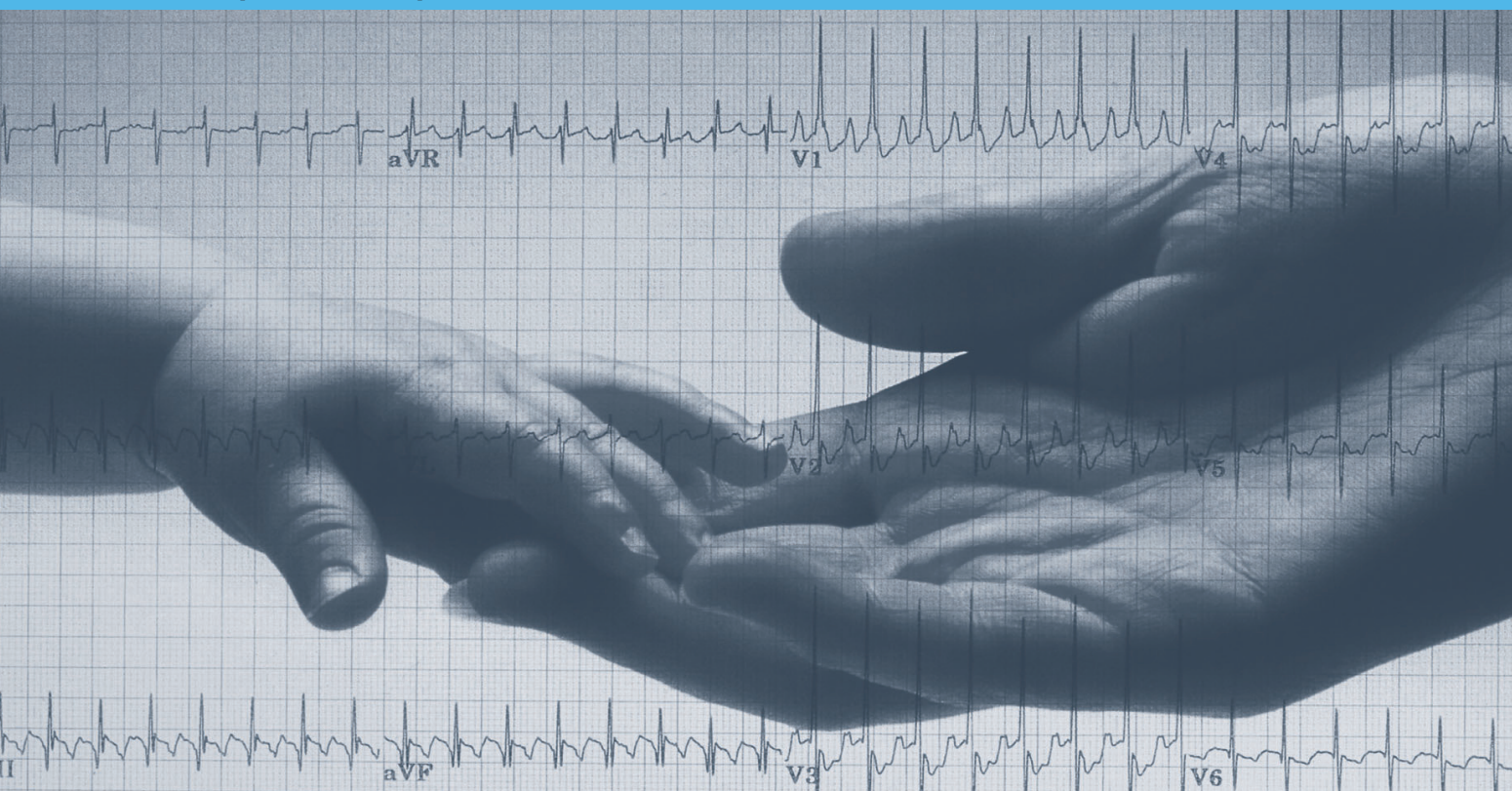
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2025 / том 24 / № 3



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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издаётся 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 16.06.2025. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2025 / ТОМ 24 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 130** С.Я. Волгина, Е.С. Курбанова, А.Ш. Абубакаров, А.М. Ниматулаев, Е.А. Николаева, Р.Г. Гамирова
НУНАН-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ С ВЫПАДЕНИЕМ ВОЛОС В ФАЗЕ АНАГЕНА: ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
- 140** А.Ф. Киосов
СУБАПОНЕВРОТИЧЕСКОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- 146** А.Л. Аракелян, А.Н. Сурков, Е.Е. Бессонов, В.В. Сытьков, С.Д. Гетманов, С.Т. Фатуллаев, Н.А. Изотова, А.Д. Малякина, Э.Е. Власова, Е.Н. Ильяшенко
ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И РЕШЕНИЯ
- 157** А.И. Хавкин, А.В. Налетов, Е.В. Павловская, Е.А. Яблокова, В.А. Курьянинова, А.Н. Султанова, К.Д. Завражная
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ, СОБЛЮДАЮЩИХ БЕЗГЛЮТЕНОВУЮ ДИЕТУ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- 162** А.А. Яковлев, Т.Н. Никитина, М.М. Костик
УВЕИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 178** О.А. Клочкова, Е.И. Смолянкина, Д.Ю. Зиненко, А.М. Мамедьяров, У.Ш. Ашрафова
ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛИНОТЕРАПИИ И ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПОСЛЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ДОРСАЛЬНОЙ РИЗОТОМИИ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 186** О.Б. Гордеева, А.В. Доброток, Е.А. Болотина, А.Ю. Бабко, Н.Ф. Ждановская
ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА У РЕБЕНКА И ЧЛЕНОВ ЕГО СЕМЬИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 193** Л.А. Балыкова, И.В. Леонтьева, И.М. Миклашевич, С.А. Термосесов, А.В. Краснопольская, М.В. Ширманкина, Н.В. Щёкина, Ю.С. Исаева, П.А. Шкурин
«МЫШЕЧНЫЙ МОСТИК» КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ РЕБЕНКА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 203** Р.Б. Юсупбаев, Н.М. Нормурадова, Г.А. Пулатова, М.М. Усманова
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХИЛОТОРАКСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 210** Н.В. Бучинская, А.О. Вечкасова, Е.Д. Ганина, Е.Е. Шиповскова, В.А. Лапина, Я.А. Ананьева, Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, В.М. Кенис, М.М. Костик
ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ШЕЙЕ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 220** ПАМЯТИ ФЕДОРА ИГОРЕВИЧА ПЕТРОВСКОГО (05.05.1974–09.06.2025)

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 16/06/2025.

Edition 7000 copies

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



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2025 / V. 24 / N° 3

CONTENT

REVIEW

- 130** Svetlana Ya. Volgina, Yosuman S. Kurbanova, Aydamir Sh. Abubakarov, Arip M. Nimatulaev, Ekaterina A. Nikolaeva, Rimma G. Gamirova
NOONAN-LIKE SYNDROME WITH LOOSE ANAGEN HAIR: GENETIC AND PHENOTYPIC VARIABILITY, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
- 140** Andrey F. Kiosov
NEONATAL SUBGALEAL HEMORRHAGE: NARRATIVE REVIEW
- 146** Anna L. Arakelyan, Andrey N. Surkov, Evgeny E. Bessonov, Valentin V. Sytkov, Stanislav D. Getmanov, Sadig T. Fatullaev, Nataly A. Izotova, Alina D. Malyakina, Zlata E. Vlasova, Elizaveta N. Il'yashenko
UCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE IN CHILDHOOD: TOPICAL ISSUES AND SOLUTIONS
- 157** Anatoly I. Khavkin, Andrew V. Nalyotov, Elena V. Pavlovskaya, Ekaterina A. Yablokova, Viktoriya A. Kur'yaninova, Aklima N. Sultanova, Kristina D. Zavrazhnaya
QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CELIAC DISEASE ON GLUTEN-FREE DIET: NARRATIVE REVIEW
- 162** Alexandr A. Yakovlev, Tatiana N. Nikitina, Mikhail M. Kostik
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS ASSOCIATED UVEITIS. MODERN THERAPY APPROACHES: NARRATIVE REVIEW

ORIGINAL ARTICLE

- 178** Olga A. Klochkova, Ekaterina I. Smolyankina, Dmitriy Yu. Zinenko, Ayaz M. Mamedyarov, Ulviya Sh. Ashrafova
BOTULINTHERAPY AND ORTHOPEDIC INTERVENTIONS AFTER SELECTIVE DORSAL RHIZOTOMY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY: COHORT STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 186** Olga B. Gordeeva, Albina V. Dobrotok, Elizaveta A. Bolotina, Alexander Yu. Babko, Nadezhda F. Zhdanovskaya
LATE DIAGNOSIS OF VON WILLEBRAND DISEASE IN A CHILD AND HIS RELATIVES: CASE STUDY
- 193** Larisa A. Balykova, Irina V. Leontyeva, Irina M. Miklashevich, Sergey A. Thermosesov, Anna V. Krasnopolskaya, Marina V. Shirmankina, Natalya V. Shchekina, Yuliya S. Isaeva, Pavel A. Shkurin
"MUSCLE BRIDGE" AS A POSSIBLE RISK FACTOR FOR SUDDEN CARDIAC DEATH IN A CHILD WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: CASE STUDY
- 203** Rustem B. Yusupbaev, Nodira M. Normuradova, Gulrukh A. Pulatova, Muhlisa M. Usmanova
CHYLOTHORAX PRENATAL DIAGNOSIS AND TREATMENT: CASE STUDY
- 210** Nataliya V. Buchinskaya, Anastasia O. Vechkasova, Ekaterina D. Ganina, Ekaterina E. Shipovskova, Viktoriya A. Lapina, Yana A. Ananyeva, Nataliya V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Vladimir M. Kenis, Mikhail M. Kostik
SCHEIE SYNDROME DIAGNOSIS IN EARLY CHILDHOOD: CASE STUDY

IN MEMORY OF

- 220** **IN MEMORY OF FYODOR I. PETROVSKY (05.05.1974–09.06.2025)**

С.Я. Волгина¹, Е.С. Курбанова¹, А.Ш. Абубакаров², А.М. Ниматулаев³, Е.А. Николаева², Р.Г. Гамирова⁴¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена: генетическая и фенотипическая вариабельность, дифференциальная диагностика

Контактная информация:

Волгина Светлана Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (843) 56-74-52, e-mail: volgina_svetlana@mail.ru

Статья поступила: 10.11.2024, принята к печати: 16.06.2025

В обзоре обобщены сведения о Нунан-подобном синдроме с выпадением волос в фазе анагена (НПСВВФА) из группы RAS-патий. Рассмотрены генетические аспекты синдрома, патогенез, клинические проявления и сопутствующие состояния. Обсуждается дифференциальная диагностика между двумя генетически гетерогенными типами НПСВВФА, вызванными изменениями в генах SHOC2 (НПСВВФА1) и PPP1CB (НПСВВФА2). Представлено описание пациента с подтвержденным НПСВВФА1. Обзор предназначен для повышения осведомленности врачей, в том числе в вопросах генотип-фенотипических корреляций при НПСВВФА. Последнее необходимо для генетического консультирования, диагностики и разработки новых методов лечения и реабилитации.

Ключевые слова: Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена, RAS-патии, дети, патогенез, клинические проявления, клинический случай

Для цитирования: Волгина С.Я., Курбанова Е.С., Абубакаров А.Ш., Ниматулаев А.М., Николаева Е.А., Гамирова Р.Г. Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена: генетическая и фенотипическая вариабельность, дифференциальная диагностика. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):130–139.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2911>

ВВЕДЕНИЕ

Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена (НПСВВФА; OMIM #607721, OMIM #617506) — редкая RAS-патия (RAS — семейство малых гуанозинтрифосфатаз (G-белки) — внутриклеточных сигнальных

молекул), группа генетических заболеваний, вызываемых патогенными изменениями генов сигнального пути RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), что приводит к гиперактивации передачи внутриклеточных сигналов [1].

Svetlana Ya. Volgina¹, Yosuman S. Kurbanova¹, Aydamir Sh. Abubakarov², Arip M. Nimatulaev³, Ekaterina A. Nikolaeva², Rimma G. Gamirova⁴¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Noonan-Like Syndrome with Loose Anagen Hair: Genetic and Phenotypic Variability, Differential Diagnosis

The review summarizes the data on Noonan-like syndrome with loose anagen hair (NSLH) from the group of RASopathies. The genetic aspects of the syndrome, its pathogenesis, clinical signs, and comorbidant conditions are considered. Particular attention is paid to the differential diagnosis between two genetically heterogeneous types of NSLH associated with mutations in the SHOC2 gene (NSLH1) and in the PPP1CB gene (NSLH2). Clinical case description of the patient with confirmed NSLH1 is presented. This review is intended to increase physicians' awareness specifically on NSLH genotype-phenotype correlations. This is crucial for genetic counseling, diagnosis, and development of new management and rehabilitation methods.

Key words: Noonan-like syndrome with loose anagen hair, RASopathies, children, pathogenesis, clinical signs, clinical case

For citation: Volgina Svetlana Ya., Kurbanova Yosuman S., Abubakarov Aydamir Sh., Nimatulaev Arip M., Nikolaeva Ekaterina A., Gamirova Rimma G. Noonan-Like Syndrome with Loose Anagen Hair: Genetic and Phenotypic Variability, Differential Diagnosis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):130–139. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2911>

В совокупности распространенность всех RAS-патий составляет 1 на 1–2,5 тыс. детей [2]. У пациентов с RAS-патией формируется узнаваемый паттерн системного поражения: отличительные черты лица, кардиопатии, аномалии роста и скелета, нейрокогнитивные нарушения различной степени выраженности, включая задержку развития нервной системы, интеллектуальные нарушения, дефицит внимания и гиперактивность [3]. Частью спектра RAS-патий, помимо НПСВВФА, являются синдром Нунан (OMIM #163950), синдром Костелло (OMIM #218040), кожно-лицевой синдром (OMIM #115150), синдром Нунан с множественными лентиго (OMIM #151100), нейрофиброматоз, тип I (OMIM #162200) [4].

Первое описание НПСВВФА было представлено A. Tosti и соавт. (1991), которые обнаружили у девочки в возрасте 4,5 лет с фенотипическими признаками синдрома Нунан короткие, светлые волосы, которые легко выдергивались [5]. По данным трихограммы у ребенка были выявлены нарушения роста волос в фазе анагена. В 1997 г. аналогичные проявления синдрома Нунан были описаны у 5-летнего мальчика [6]. L. Mazzanti и соавт. (2003) повторно обследовали этих детей и, кроме того, опубликовали историю еще одного пациента с подобным фенотипом, который характеризовался лицевыми аномалиями, свойственными синдрому Нунан, а также низкорослостью с дефицитом гормона роста, умственной отсталостью, макроцефалией, врожденным пороком сердца, гнусавым голосом, эктодермальными аномалиями, включающими редкие, медленно растущие, тонкие волосы, которые легко выдергивались, рецидивирующую экзему, ихтиоз, гиперпигментацию кожи [7]. Сочетание симптомов было выделено в новый синдром, отличный от синдрома Нунан, который был назван Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена (в англоязычной литературе используют альтернативные названия по фамилии авторов, его описавших: синдром Тости, синдром Маццанти) [5, 7]. Синдром наследуется по ауто-сомно-доминантному типу [8], возможно возникновение случаев *de novo* [9–11].

ПАТОГЕНЕЗ

Сигнальный путь RAS/MAPK (также известный как RAS-RAF-MEK-ERK, где RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) — семейство серин/треонин-протеинкиназ, MEK (MAPK/ERK kinase) — киназа, активирующая ERK (extracellular signal-regulated kinase) — внеклеточно регулируемую внутриклеточную серин/треониновую протеинкиназу) является важнейшим каскадом передачи сигналов от рецептора с поверхности клетки внутрь ядра. Этот путь задействован в большом количестве нормальных (пролиферация, апоптоз, дифференцировка, метаболизм, иммунный ответ, эмбриональное развитие, морфогенез тканей и формирование организма) и патологических клеточных процессов (инвазия, метастазирование и ангиогенез опухоли) [12–14]. Активаторами сигнального пути, так называемыми бинарными переключателями, являются RAS-белки KRAS (Kirsten rat sarcoma), NRAS (neuroblastoma rat sarcoma) и HRAS (Harvey rat sarcoma), расположенные на внутренней поверхности клеточной мембраны. В нормальных клетках большинство RAS-белков находятся в неактивном состоянии. В ответ на внеклеточный сигнал через факторы роста, связывающиеся с рецепторами тирозинкиназ, рецепторами, сопряженными с RAS (G-белком), рецепторами цитокинов и внеклеточного матрикса, либо

в результате активации изменений в генах, кодирующих компоненты сигнального пути RAS/MAP (известно около 20 [15]), происходит выработка постоянно активированных RAS-белков, вызывающих непреднамеренную гиперактивную передачу сигналов внутри клетки, даже после прекращения поступления этих сигналов [16]. При этом гены *NF1* и *SPRED1* действуют как негативные эффекторы, которые подавляют или ограничивают активность сигнального пути. Активация RAS рекрутирует RAF, которая является первой MAP-киназой этого пути. Затем RAF фосфорилирует и активирует MEK1/2, а та, в свою очередь, активирует ERK1/2 (посредством двойного фосфорилирования по тирозину и треонину). Последние являются конечными эффекторами сигнального пути, контролирующими активность как внутриядерных, так и цитозольных белков. Затем ERK1/2 активирует субстраты Fos и Jun, что в конечном итоге приводит к транскрипционной активации генов, участвующих в пролиферации и выживании клеток (см. рисунок) [2]. Активация пути ERK1/2 запускает также и взаимодействие каркасных белков SHOC2 с убиквитин-специфической протеазой USP7, нарушение связывания которых приводит к аномальной активации сигнального пути [17].

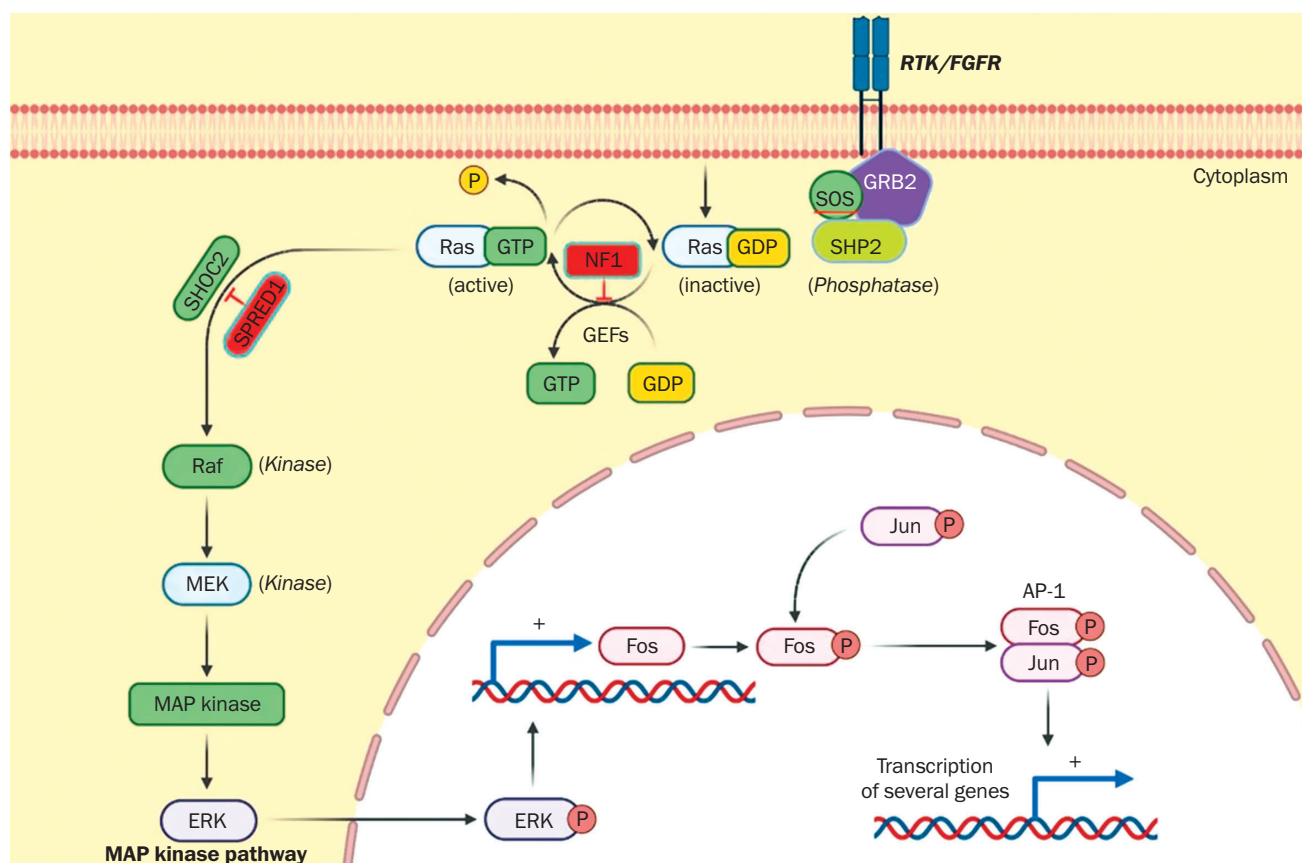
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Различают два генетически гетерогенных типа НПСВВФА. Тип НПСВВФА1 вызван изменениями гена *SHOC2* (OMIM #602775), расположенного в локусе 10q25.2 и кодирующего одноименный каркасный белок, включающий N-концевую область, богатую лизином, и последующие 19 богатых лейцином повторов [18]. Белок SHOC2 функционирует между белками RAS и своим эффектором — протоонкогенной серин/треониновой протеинкиназой RAF1 [19, 20]. Он осуществляет перенос RAF1 к плазматической мембране и затем инициирует его каталитическую активность [21]. Shoc2-опосредованные сигналы регулируют генные программы на нескольких уровнях, включая экспрессию генов, кодирующих белки и регуляторы внеклеточного матрикса [22]. При изменении структуры белка вследствие возникновения аберрантного варианта гена *SHOC2* происходит нарушение его способности взаимодействовать с PP1C (протеинфосфатаза 1C), что приводит к недостаточности активности киназы RAF1, изменению работы ERK1 и ERK2. В результате нарушаются рост и дифференцировка клеток, развиваются характерные для данного синдрома клинические проявления [23].

V. Cordeddu и соавт. (2009) впервые обнаружили, что в основе НПСВВФА1 лежит миссенс-вариант *c.4A>G* гена *SHOC2*, приводящий к аминокислотной замене *p.Ser2Gly*, который создает новый сайт узнавания для N-концевого миристилоилирования, вызывая аберрантное нацеливание белка SHOC2 на плазматическую мембрану и нарушение его транслокации в ядро [18].

V. Hannig и соавт. (2014) идентифицировали новый функциональный вариант гена *SHOC2* (*c.519G>A; p.M173I*) у 2 пациентов: у 5-летней девочки с черепно-лицевыми особенностями, напоминающими синдром Нунан, редкими, медленно растущими волосами в фазе анагена, легкими когнитивными нарушениями, но с нормальным ростом, отсутствием аномалии развития сердца и гиперпигментации кожи и у ее отца, имеющего высокий рост, редкие волосы, легкий интеллектуальный дефицит и клинические особенности, которые явно не указывали на наличие RAS-патии [8].

Рисунок. Схема сигнального пути RAS-MAPK (заимствовано из [2])
Figure. RAS-MAPK-signal transmission pathway (adopted from [2])



Примечание. RTK (receptor tyrosine kinase) — рецептор тирозинкиназы; FGFR (fibroblast growth factor receptor) — рецептор фактора роста фибробластов; GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2) — белок, связывающий рецепторы факторов роста; SOS (son of sevenless) — гуанин-нуклеотид-обменный фактор (GEF), активирующий малые GTP-азы семейства RAS; SHP2 (Src homology 2 domain-containing phosphatase 2, фосфатаза 2 с доменами гомологии Src 2-го типа) — внутриклеточная тирозинфосфатаза, участвующая в передаче сигналов от рецепторов факторов роста через путь RAS/MAPK; NF1 (neurofibromin 1) — нейрофибромин 1; GEF (guanine nucleotide exchange factor) — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов; GTP/GDP — гуанозинтрифосфат/гуанозиндифосфат; RAS (rat sarcoma) — семейство малых гуанозинтрифосфатаз (G-белки); RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) — семейство серин/треонин-протеинкиназ, участвующих в сигнальном каскаде RAS/MAPK; MEK (MAPK/ERK kinase) — серин/треониновая и тирозиновая киназа (киназа двойной специфичности), фосфорилирующая ERK в сигнальном каскаде RAS/MAPK; ERK (extracellular signal-regulated kinase) — внеклеточно регулируемая киназа; MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митоген-активируемая протеинкиназа; SHOC2 (leucine-rich repeat scaffold protein SHOC2) — белок с лейцин-богатыми повторами, модулирующий активацию RAF-киназы; SPRED1 (sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1) — белок, содержащий домен EVH1, являющийся отрицательным регулятором сигнального пути RAS/MAPK, участвующий в подавлении клеточной пролиферации и дифференцировки; Fos/Jun — транскрипционные факторы, активируемые ERK; AP-1 (activator protein 1) — активаторный белковый комплекс 1, регулирующий транскрипцию генов. Источник: Hilal N. и соавт., 2023. Изображение используется на условиях лицензии CC BY 4.0.

Note. RTK — receptor tyrosine kinase; FGFR — fibroblast growth factor receptor; GRB2 — growth factor receptor-bound protein 2; SOS (son of sevenless) — guanine nucleotide exchange factor (GEF) activating small GTPases of the RAS family; SHP2 (Src homology 2 domain-containing phosphatase 2) — intracellular tyrosine phosphatase involved in signaling from growth factor receptors via the RAS/MAPK pathway; NF1 — neurofibromin 1; GEF — guanine nucleotide exchange factor; GTP/GDP — guanosine triphosphate/guanosine diphosphate; RAS (rat sarcoma) — small guanosine triphosphatase family (G-proteins); RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) — family of serine/threonine-protein kinases involved in the RAS/MAPK signaling cascade; MEK (MAPK/ERK kinase) — serine/threonine and tyrosine kinase (dual specificity kinase) phosphorylating ERK in the RAS/MAPK signaling cascade; ERK — extracellular signal-regulated kinase; MAPK — mitogen-activated protein kinase; SHOC2 (leucine-rich repeat scaffold protein SHOC2) — leucine-rich repeat protein modulating RAF kinase activation; SPRED1 (sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1) — EVH1 domain-containing protein, negative regulator of the RAS/MAPK signaling pathway involved in the suppression of cell proliferation and differentiation; Fos/Jun — ERK-activated transcription factors; AP-1 — activator protein 1 regulating gene transcription. Source: Hilal N. et al., 2023. Image is used under CC BY 4.0 license.

М. Motta и соавт. (2019) описали вариант гена *SHOC2* *c.807_808delinsTT* (*p.Gln269_His270delinsHisTyr*), ассоциированный с гипертрофической кардиомиопатией пренатального происхождения [24]. В последующей работе М. Motta и соавт. (2022) дополнили описание молекулярного разнообразия этого синдрома, а также представили функциональную характеристику новых патогенных вариантов гена *SHOC2*, вызывающих НПСВВФА1 [25].

Причиной НПСВВФА2 является патогенный вариант гена *PPP1CB* (OMIM #600590), расположенного в локусе *2p23.2* и кодирующего белок PPP1CB (каталитическую субъединицу серин/треонин-протеинфосфатазы 1 (PP1) бета) [11, 26]. Последний является одной из 4 основных серин/треонинспецифических протеинфосфатаз, участвующих в дефосфорилировании множества белков [27]. Эти ферменты работают в оппозиции к про-

теинкиназам, контролируя уровень фосфорилирования. PP1 имеет три каталитические субъединицы, обозначаемые альфа, бета и гамма [28].

F.F. Hamdan и соавт. (2014) сообщили о пациенте с возникшим *de novo* вариантом гена *PPP1CB* (с.909dupA, p.Tyr450Ilefs*92), который привел к сдвигу рамки считывания и стоп-кодону. У одного из 41 обследованного пациента выявлены тяжелая форма умственной отсталости, невысокий рост, относительная макроцефалия, крупный рот, гипоплазия скуловых костей [29].

K.W. Gröpp и соавт. (2016) описали 4 пациентов, у которых были обнаружены новые варианты (миссенс-мутации *de novo*) гена *PPP1CB*, приводящие к изменениям в каталитической субъединице бета PP1. Из них у 3 определен вариант гена с.146G>C (p.Pro49Arg), у четвертого — с.166G>C (p.Ala56Pro). Все пациенты имели характерные клинические признаки — макроцефалию, низко посаженные и повернутые назад уши, задержку развития и тонкие, медленно растущие и легко выдергиваемые волосы [11].

L. Ma и соавт. (2016) представили описание 4-летней девочки с НПСВВФА2, у которой идентифицировали гетерозиготность по трансверсии *de novo* с.548A-C (с.548A-C, NM_206876) в экзоне 6 гена *PPP1CB*, что привело к замене p.Glu183Ala в высококонсервативном остатке альфа-спирали внутри каталитического ядра. Примечательными клиническими особенностями были гипермобильность суставов, тонкая кожа и дефект межпредсердной перегородки [30].

C.H. Lin и соавт. (2018) описали пациента с *de novo* гетерозиготным вариантом с.548A>C (p.Glu183Ala) в гене *PPP1CB*, у которого в возрасте 4 мес развились тяжелые фармакорезистентные эпилептические приступы [31].

V. Huckstadt и соавт. (2021) сообщили о нескольких членах семьи (мать 36 лет, мальчик 9 лет, две девочки 7 и 5 лет) и еще одном пациенте (мальчике) из другой семьи с НПСВВФА2, ассоциированным с разными вариантами гена *PPP1CB*. В семейном случае у всех обследованных обнаружен вероятно-патогенный вариант с.545T>A (p.Met182Lys), у мальчика из другой семьи — патогенный вариант с.146C>G (p.Pro49Arg) [32]. Последний вариант выявили D. Bertola и соавт. (2017) [33], R.M. Zambrano и соавт. (2017) [34], K. Maruoka и соавт. (2022) [35].

X. He и соавт. (2022) описали у ребенка с НПСВВФА2 новую миссенс-мутацию (*de novo*) с.371A>G в экзоне 3 гена *PPP1CB* [36].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

НПСВВФА имеет сходные клинические признаки с синдромом Нунан и другими родственными RAS-патиями. Обзор клинических особенностей у SHOC2-индивидуумов с вариантом с.4A>G показал устойчивый фенотип с черепно-лицевыми аномалиями, подобными таковым при синдроме Нунан (макроцефалия, высокий и выпуклый лоб, гипертелоризм, пальпебральный птоз и скошенные книзу глазные щели, низко посаженные / повернутые назад уши, микрогнатия, глубокий филтрум) [5, 18]. Замедленный/низкий рост (ниже 3-го центиля) часто ассоциирует с дефицитом гормона роста [37]. Пубертатное развитие характеризуется либо замедленным, либо быстрым половым созреванием [38]. В некоторых случаях отмечено поражение центральной нервной системы, сопровождающееся когнитивными нарушениями, характерным гиперактивным поведением, улучшающимся с возрастом [7].

Патогномоничным признаком НПСВВФА являлась аномалия волос — легко выдергиваемые, редкие, тонкие, медленно растущие волосы на скальпе и в области бровей.

У большинства детей отмечаются гиперпигментированная кожа с экземой или ихтиозом, а также аномалии сердца с дисплазией митрального клапана и дефектами перегородки, частота которых значительно выше, чем в детской популяции [18]. У детей с НПСВВФА1 описаны и другие изменения сердечно-сосудистой системы (стеноз легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия) [4], а также скелетные аномалии (короткая/широкая шея с крыловидными складками, деформация грудной клетки), глазные аномалии (косоглазие, нарушение рефракции), дефекты коагуляции, гнусавый оттенок голоса [10].

D. Capalbo и соавт. (2012) представили 2 пациентов с НПСВВФА1 с инвариантным миссенс-изменением с.4A>G в гене *SHOC2*. И хотя у обоих пациентов отмечена выраженная низкорослость, функциональная оценка оси гормон роста / инсулиноподобный фактор роста выявила первичный дефицит гормона роста у одного пациента и периферическую нечувствительность к гормону роста — у другого [37].

K.W. Gröpp и соавт. (2013) описали 5 пациентов с патогенным вариантом с.4A>G (p.Ser2Gly) гена *SHOC2*. Обнаружены специфические аномалии головного мозга (относительная мегалэнцефалия и расширение субарахноидальных пространств), указывающие на доброкачественную наружную гидроцефалию и относительно небольшую заднюю черепную ямку, о чем свидетельствовало наличие вертикального тенториума. Сочетание большого мозга с маленькой задней ямкой, вероятно, привело к высокой частоте мозжечково-тонзиллярной эктопии. У одного пациента с толстым и диспластичным мозолистым телом была выявлена перивентрикулярная узловатая гетеротопия [38].

M. Zmolikova и соавт. (2014) описали ребенка с НПСВВФА1, родившегося с коарктацией аорты, которая не является типичной для этого типа синдрома [39].

G. Baldassarre и соавт. (2014) сообщили о 2 пациентах с молекулярно подтвержденным НПСВВФА1 с различающейся фенотипической экспрессией, в частности в отношении тяжести кардиального фенотипа и нейрокогнитивного профиля. Авторы подчеркнули, что спектр фенотипов, связанных с инвариантной миссенс-мутацией гена *SHOC2* с.4A>G (p.Ser2Gly), шире, чем считалось ранее [40].

H.B. Журкова и соавт. (2020) описали у детей с НПСВВФА1 и патогенным вариантом с.4A>G (p.Ser2Gly) ряд офтальмологических нарушений: гиперметропию, астигматизм, ангиопатию сетчатки, нистагм, альтернирующее сходящееся косоглазие [41].

C. Davico и соавт. (2022) показали, что у пациентов с Нунан-подобным фенотипом (включая НПСВВФА1) частота эпилепсии была выше, чем у больных с синдромом Нунан [42].

N. Bouayed Abdelmoula (2022) отметила, что изменения гена *SHOC2* влияют на нейрофизиологическую активность в областях мозга, ответственных за формирование внимания и исполнительных функций. У детей наблюдались высокий уровень дефицита внимания и гиперактивности, высокая частота расстройств аутистического спектра, регистрировались задержка психического развития и нарушение когнитивных функций различной степени выраженности [43].

Q. Wang и соавт. (2022) сообщили о результатах наблюдения девочки в возрасте 5 лет и 3 мес, у которой выявили *de novo* вариант с.1231A>G (*p.Thr411Ala*) гена *SHOC2*. У ребенка отмечены признаки, типичные для синдрома Нунан, и одновременно с этим нормальное развитие нервной системы [9]. Недавно в литературе сообщалось об этом же варианте гена у ребенка с типичными для синдрома Нунан чертами лица, значительной задержкой речи, умеренными интеллектуальными нарушениями, эпилепсией, двусторонней нейросенсорной тугоухостью и дисплазией почек. Проанализировав другие нуклеотидные аномалии в гене *SHOC2*, авторы отметили, что вариант с.4A>G с большей вероятностью приводил к задержке нервно-психического развития и низкорослости по сравнению с другими вариантами гена [25].

Патогенные варианты в гене *PPP1CB* у пациентов с НПСВВФА2 также имеют некоторые клинические особенности. Так, K.W. Gripp и соавт. (2016) сообщили о 4 неродственных пациентах с макроцефалией, выпуклым лбом, низко посаженными и повернутыми кзади ушами, задержкой развития, а также медленно растущими редкими и/или непослушными волосами. У 3 пациентов отмечены низкий рост и трудности с кормлением. У одного из двух мальчиков был крипторхизм, у второго — деформация грудной клетки. Кроме того, у одного пациента наблюдалось утолщение митрального клапана и еще у одного — стеноз клапана легочной артерии. У всех 4 пациентов идентифицировали аномалии развития головного мозга, которые включали в себя умеренную вентрикуломегалию; смещение миндалин мозжечка вниз (у 2), мальформацию Киари I (у 1), классическую мальформацию Денди – Уокера с гипоплазией зрительного нерва (у 1) [11].

D. Bertola и соавт. (2017) сообщили о 12-летнем мальчике, у которого в возрасте 3 мес развился краниосиностоз. Ребенок также перенес хирургическую операцию по поводу крипторхизма. Обследование в возрасте 4 лет выявило патогенный вариант с.146C>G (*p.Pro49Arg*) гена *PPP1CB* с характерными фенотипическими признаками НПСВВФА2, а также задержкой развития речи и сохранением нарушений мелкой моторики в школьном возрасте [33].

L. Ma и соавт. (2016) исследовали 8 неродственных лиц с патогенными вариантами гена *PPP1CB*, у которых были выявлены задержка развития, умственная отсталость, макроцефалия и различные дисморфические признаки. У 6 пациентов отмечены недостаточность роста или низкорослость, врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов, гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты, расширение корня аорты и периферический легочный стеноз). У 3 пациентов обнаружены аномалии головного мозга — септооптическая дисплазия, повышенная интенсивность сигнала белого вещества в правой лобной области и расширение субарахноидального пространства. У 6 пациентов выявлены признаки дисплазии соединительной ткани (высокое небо, гипермобильность суставов и рыхлая консистенция кожи), у 3 пациентов — слабый рост волос, у 1 — неонатальные зубы, еще у 1 — ломкие ногти. У 3 пациентов зафиксировано отставание костного возраста [30].

R.M. Zambrano и соавт. описали 9-летнего мальчика, у которого *de novo* выявили гетерозиготность по варианту P49R в гене *PPP1CB*. Авторы подчеркнули, что фенотип у пациента с миссенс-мутациями гена *PPP1CB* был сходен с фенотипом НПСВВФА1 [34].

K. Maruoka и соавт. (2022) сообщили о двух генетически подтвержденных случаях НПСВВФА2 с одинаковым патогенным вариантом, возникшим *de novo* в гене *PPP1CB* (с.146C>G, *p.Pro49Arg*). У этих пациентов, так же как и при НПСВВФА1, отмечен низкий рост, однако дефицит гормона роста, часто обнаруживаемый при НПСВВФА1, отсутствовал [35].

По данным С.Н. Lin и соавт. (2018), в мире зарегистрировано 17 случаев НПСВВФА2 с патогенным вариантом гена *PPP1CB*. Основные клинические проявления включали в себя необычные черты лица, как при синдроме Нунан, невысокий рост, деформацию грудной клетки и врожденный порок сердца. Три четверти (76%) пациентов имели низкий рост и низкое расположение ушей, у 70% отмечен слабый рост волос, у 58% — выступающий лоб, у 47% — различные болезни сердца. Авторы описали 9-месячного мальчика с вариантом с.548A>C (*p.Glu183Ala*) гена *PPP1CB*. У ребенка была диагностирована дисплазия тазобедренного сустава, но не обнаружено низкорасположенных ушей (однако наблюдалась двусторонняя аномальная форма ушных раковин), низкого роста и деформации грудной клетки. У пациента развились эпилептические судороги, которые не удавалось купировать противосудорожными препаратами [31]. На необходимость исключения эпилепсии в таких случаях указывали и другие исследователи [33]. Ряд авторов описали трудности с кормлением детей раннего возраста с НПСВВФА [44].

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Помимо характерных для НПСВВФА клинических признаков, отмечено, что активация сигнального пути RAS/MAPK в иммунных клетках может привести к развитию аутоиммунных заболеваний [45], в том числе системной красной волчанки [46], аутоиммунного тиреоидита и аутоиммунного гепатита [47].

T. Okazaki и соавт. (2019) описали 6-летнего мальчика с НПСВВФА и рецидивирующей узловатой эритемой [48]. L. Liu и соавт. (2023) — ребенка с НПСВВФА1 и сопутствующей тромботической тромбоцитопенической пурпурой и аутоиммунной гемолитической анемией [49]. J.H. Choi и соавт. (2015) [50] и F.S. Lo и соавт. (2015) [51] идентифицировали сочетание НПСВВФА с болезнью мойя-мойя, L. Garavelli и соавт. (2015) — с нейробластомой [52], A. Avery и соавт. (2022) — с кожной Т-клеточной лимфомой [53], K.W. Gripp и соавт. (2013) — с миелофиброзом у 2-летнего пациента [38]. Также описано сочетание НПСВВФА с мембранозной нефропатией, ассоциированной с аутоантителами к рецептору фосфолипазы A2 М-типа [54], волчьей пастью и гипопитуитаризмом [55, 56].

СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка, возраст 8 лет 8 мес, направлена на консультацию по поводу выраженного отставания в физическом развитии. Родители ребенка отмечали не только низкий рост и недостаточную прибавку массы тела, но и задержку психомоторного развития.

С рождения ребенок находился под наблюдением кардиолога по поводу врожденного порока сердца: множественные дефекты межпредсердной перегородки, клапанный стеноз легочной артерии, дилатация правых отделов сердца, гипоплазия задней створки митрального клапана, нарушение кровообращения степень IIА. В возрасте 4 лет выполнена пластика межпредсердной перегородки.

Беременность матери была осложнена преэклампсией, роды — экстренное кесарево сечение на сроке 39 нед. Масса при рождении — 3550 г, длина тела — 54 см, окружность головы — 36 см. В неонатальном периоде — церебральная ишемия, степень I–II, внутричерепное кровоизлияние, мышечная гипотония, аспирационный синдром; проведена искусственная вентиляция легких. В дальнейшем отмечались задержка психомоторного развития (удержание головы с 7 мес, самостоятельная ходьба с 1 года 1 мес) и общее недоразвитие речи 3-го уровня.

При физикальном обследовании с использованием центильных таблиц [57] выявлено значительное отставание в физическом развитии: рост — 108 см (SDS –3,7), масса тела — 14 кг (SDS –4,4), индекс массы тела — 12 кг/м² (SDS –3,0). По специальным шкалам для оценки пациентов с синдромом Нунан [58] SDS роста и массы тела составлял –2,0.

Отмечены характерные черты лица и стигмы дизэмбриогенеза: макроцефалия, выступающие лобные бугры, гидроцефальный тип черепа, короткая и крыловидная шея, гипертелоризм, скошенные глазные щели, низкорасположенные ушные раковины, воронкообразная деформация грудной клетки. Выявлены признаки эктодермальных аномалий: редкие, тонкие, медленно растущие волосы русого цвета, смуглая кожа. Также имелись умеренно выраженная мышечная гипотония, нарушение осанки (перекос плечевого и тазового пояса). Половое развитие соответствовало возрасту по шкале Таннера: Ma1, Ax1, P1, Me1.

При лабораторном обследовании выявлен парциальный дефицит гормона роста. В нагрузочной пробе с клонидином максимальная концентрация соматотропного гормона составила 3,94 нг/мл, в пробе с инсулином — 7,53 нг/мл при глюкозе 5 ммоль/л (норма ≥ 10 нг/мл). Концентрация инсулиноподобного фактора роста 1 — 68,5 нг/мл (норма 57–277 нг/мл). Остальные показатели гормонального, биохимического и гематологического профиля — в пределах референсных значений.

По данным эхокардиографии — состояние после пластики дефекта межпредсердной перегородки. Незначительное увеличение правого и левого предсердий. Диастолическая функция левого желудочка незначительно нарушена по типу I. Пролапс митрального клапана с регургитацией, степень I. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга — умеренная вентрикуломегалия, расширение наружных субарахноидальных пространств и углубление корковых борозд полушарий большого мозга, неоднородность структуры гипофиза. По данным рентгенографии кистей — отставание костного возраста на 4 года, признаки остеопении.

С учетом фенотипических признаков и гормональных нарушений дифференцировали следующие заболевания: синдром Нунан, синдром Шерешевского – Тернера, гипохондроплазию, исключали наследственные болезни обмена, гипофосфатазию. По результатам секвенирования ДНК (панель Noonan) выявлен патогенный вариант с.4A>G в экзоне 2 гена *SHOC2*, приводящий к миссенс-замене (p.Ser2Gly) в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена 1-го типа.

Сравнение клинических проявлений синдрома с опубликованными данными пациентов с НПСВВФА 1-го и 2-го типов представлено в таблице. На основании полученных сведений установлен следующий диагноз: «Нунан-подобный синдром с выпадением волос

в фазе анагена 1-го типа. Гипопитуитаризм. Парциальный дефицит гормона роста. Белково-энергетическая недостаточность I степени. Состояние после пластики дефекта межпредсердной перегородки, пролапс митрального клапана с регургитацией I степени, НК0. Умеренная вентрикуломегалия».

Следует подчеркнуть, что сравнительный анализ клинических характеристик у нашей пациентки и представленных в литературе клинических примеров показал, что набор признаков в целом соответствовал фенотипу НПСВВФА1 (*SHOC2* с.4A>G), однако выявлен ряд особенностей. Так, в описанном случае у девочки отсутствовали типичные для данного синдрома кожные проявления (экзема, ихтиоз, фолликулярный кератоз), не отмечалось глазных аномалий (страбизма, нистагма и аномалий рефракции), а также эпилепсии, расстройства аутистического спектра, гиперактивного поведения, гипермобильности суставов, гипотиреоза и нейросенсорной тугоухости. Таким образом, представленный клинический случай подчеркивает значительную фенотипическую вариабельность *SHOC2*-ассоциированного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения в генах *SHOC2* и *PPP1CB* приводят к нарушениям в сигнальном пути RAS/MAPK и развитию НПСВВФА. Диагностика синдрома базируется на выявлении черепно-лицевых нарушений, низкорослости, умственной отсталости, нейрокогнитивных отклонений, эктодермальных аномалий (редкие, медленно растущие, тонкие волосы, которые легко выдергиваются), рецидивирующей экземы, ихтиоза, гиперпигментации кожи, аномалии развития сердца, сосудов, скелета. Дифференциальная диагностика типов НПСВВФА возможна после проведения молекулярно-генетического исследования. Частым признаком НПСВВФА1 является дефицит гормона роста. Описанный клинический случай может представлять интерес для педиатров, клинических генетиков и специалистов других областей медицины.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 10.10.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on publication of his examination and treatment results in medical journal (electronic version included) (signed on 10.10.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

Таблица. Типичные клинические проявления Нунан-подобного синдрома с выпадением волос в фазе анагена 1-го (OMIM #607721) и 2-го типов (OMIM #617506)

Table. Typical clinical signs of Noonan-like syndrome with loose anagen hair type 1 (OMIM #607721) and type 2 (OMIM #617506)

Признаки	Собственное наблюдение	НПСВВФА1 [4, 5, 10, 25, 37–43]	НПСВВФА2 [11, 30, 31, 33–35]
Черепно-лицевые аномалии (подобные таковым при синдроме Нунан)			
Макроцефалия	+	+	+
Высокий и выпуклый лоб	+	+	+
Гипертелоризм глаз	+	+	+
Пальпебральный птоз	+	+	+
Скошенные книзу глазные щели	+	+	+
Эпикант	+	+	–
Длинные ресницы	+	+	–
Низко посаженные / повернутые назад уши	+	+	+
Микрогнатия	+	+	–
Глубокий фильтр	+	+	–
Гипоплазия скуловых костей	–	–	+
Глазные аномалии			
Страбизм	–	+	–
Нарушение рефракции	–	+	–
Астигматизм	–	+	–
Ангиопатия сетчатки	–	+	–
Нистагм	–	+	–
Замедленный/низкий рост (ниже 3-го центиля)			
Пrenатальная задержка роста	–	Чаще постнатальная	+
Низкий рост с дефицитом гормона роста	+	+	–
Нормальный рост / низкий рост	–/+	+/+	–/+
Белково-энергетическая недостаточность	+(степень I)	+	–
Аномалия волос, кожи			
Редкие, тонкие, медленно растущие волосы, которые легко выдергивались на голове и бровях	+	+	+
Гиперпигментированная кожа	+	+	–
Экзема	–	+	–
Ихтиоз	–	+	–
Глубокие ладонные складки	+	+	–
Фолликулярный кератоз	–	+	–
Веснушки	–	–	+
Пятна цвета «кофе с молоком»	–	–	+
Тонкая рыхлая кожа	–	–	+
Прозрачная кожа	–	–	+
Поражение ЦНС			
Задержка нервно-психического развития (в раннем возрасте) / нормальное развитие	+/-	+/+	+/-
Легкая интеллектуальная недостаточность / умеренная, тяжелая	+/-	Может быть в норме, +/-	+/+
Когнитивные нарушения • в том числе задержка речи	+	+	Значительные ++
Гиперактивное поведение	–	+	+
Вентрикуломегалия	+	+	+
Эпилепсия	Нет	Может быть	–
Расстройства аутистического спектра	–	Может быть	–
Нарушение мелкой моторики	–	–	+

Таблица. Продолжение

Table. Continuation

Признаки	Собственное наблюдение	НПСВВФА1 [4, 5, 10, 25, 37–43]	НПСВВФА2 [11, 30, 31, 33–35]
Мышцы			
Гипотония	+	+	Более выраженная
Аномалии развития сердца и сосудов			
Аномалии развития сердца	+	–	+
Дисплазия (гипоплазия) стенки митрального/трикуспидального клапанов	+	+/+	+/+
Дефекты перегородки сердца, ДМПП/ДМЖП	+/-	+/+	+/+
Открытый артериальный проток	–	–	+
Открытое овальное окно	–	–	+
Стеноз клапана легочной артерии	+	+	+
Коарктация аорты	–	–	+
Расширение аорты	–	–	+
Гипоплазия левой дуги аорты	–	–	+
Утолщение створок митрального клапана	–	–	+
Гипертрофическая кардиомиопатия	–	+	–
Недостаточность (пролапс) митрального/трехстворчатого клапанов	+	+/+	+/+
Агенезия венозного протока	–	+	–
Блокада правой ножки пучка Гиса	–	–	+
Скелетные аномалии			
Короткая и широкая шея с крыловидными складками	+	+	+
Деформация грудной клетки	+	+	+
Гипермобильность суставов	–	+	+
Мочеполовая система			
Крипторхизм	Женский пол	–	+
Дисплазия почек	–	+	–
Эндокринные нарушения			
Половое созревание: замедленное/быстрое	–	+/+	–
Гипогликемия	–	+	–
Отставание костного возраста от паспортного	+	+	+
Гипотиреоз	–	Может быть	–
Другие изменения			
Гнусавый оттенок голоса	–	+	–
Дефекты коагуляции	–	Могут быть	–
Нейросенсорная тугоухость	–	Может быть	–
Редкие аномалии			
Гипоплазия зрительного нерва	–	–	+
Порок развития Денди – Уокера	–	–	+
Порок развития головного мозга Арнольда – Киари	–	Может быть	+
Мозжечково-тонзиллярная эктопия	–	–	+
Септооптическая дисплазия	–	–	+
Выступающие субарахноидальные пространства	–	–	+
Краниосиностоз	–	–	Очень редко
Гетерозиготный вариант гена <i>SHOC2</i> в локусе <i>10q25</i>	+	+	
Гетерозиготный вариант гена <i>PPP1CB</i> в локусе <i>2p23</i>			+

Примечание. НПСВВФА — Нуна-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена; ЦНС — центральная нервная система; ДМПП/ДМЖП — дефект межпредсердной перегородки / дефект межжелудочковой перегородки.

Note. NSLN (НПСВВФА) — Noonan-like syndrome with loose anagen hair; CNS (ЦНС) — central nervous system; ASD/VSD (ДМПП/ДМЖП) — atrial septal defect / ventricular septal defect.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Я. Волгина — формулирование и развитие идеи, основной цели исследования. Подготовка, создание, критический обзор, редактирование, включая этапы до и после публикации.

Е.С. Курбанова — анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Ш. Абубакаров — анализ данных, написание черновика рукописи.

А.М. Ниматулаев — анализ данных, написание черновика рукописи.

Е.А. Николаева — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Р.Г. Гамирова — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Svetlana Ya. Volgina — formulation and development of the study idea and objective. Preparation, creation, critical review, editing, including stages before and after publication.

Yosuman S. Kurbanova — data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Aydamiir Sh. Abubakarov — data analysis, manuscript draft writing.

Arip M. Nimatulaev — data analysis, manuscript draft writing.

Ekaterina A. Nikolaeva — manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Rimma G. Gamirova — manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

С.Я. Волгина

<https://orcid.org/0000-0002-4147-2309>

Е.С. Курбанова

<https://orcid.org/0009-0005-8926-0136>

А.Ш. Абубакаров

<https://orcid.org/0009-0008-5468-7166>

А.М. Ниматулаев

<https://orcid.org/0009-0000-1547-7889>

Е.А. Николаева

<https://orcid.org/0000-0001-7146-7220>

Р.Г. Гамирова

<https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tidyman WE, Rauhen KA. The RASopathies: developmental syndromes of RAS/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(3):230–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
2. Hilal N, Chen Z, Chen MH, Choudhury S. RASopathies and cardiac manifestations. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1176828. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1176828>
3. Weiss E-M, Guhathakurta D, Petrušková A, et al. Developmental effect of RASopathy mutations on neuronal network activity on a chip. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1388409. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1388409>
4. Zenker M. Clinical overview on RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022;190(4):414–424. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32015>
5. Tosti A, Misciali C, Borrello P, et al. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. *Dermatologica.* 1991;182(4):247–249. doi: <https://doi.org/10.1159/000247806>
6. Tosti A, Peluso AM, Misciali C, et al. Loose anagen hair. *Arch Dermatol.* 1997;133(9):1089–1093.
7. Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A.* 2003;118A(3):279–286. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10923>
8. Hannig V, Jeoung M, Jang ER, et al. A Novel SHOC2 Variant in Rasopathy. *Hum Mutat.* 2014;35(11):1290–1294. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22634>
9. Wang Q, Cheng S, Fu Y, Yuan H. Case report: A de novo RASopathy-causing SHOC2 variant in a Chinese girl with Noonan syndrome-like with loose anagen hair. *Front Genet.* 2022;13:1040124. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1040124>
10. Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet.* 2010;55(12):801–809. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.116>
11. Gripp KW, Aldinger KA, Bennett JT, et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2016;170(9):2237–2247. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37781>
12. Zhang JJ, Zeng Y. Prenatal diagnosis of Rasopathies in Ras/MAPK signaling pathway. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2020;37(11):1291–1294. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20190717-00354>
13. Tamburrino F, Mazzanti L, Scarano E, et al. Lipid profile in Noonan syndrome and related disorders: trend by age, sex and genotype. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1209339. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1209339>
14. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1997–2007. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
15. Grant AR, Cushman BJ, Cavé H, et al. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework. *Hum Mutat.* 2018;39(11):1485–1493. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23624>
16. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech.* 2022;15(2):dmm049107. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.049107>
17. Wilson P, Abdelmoti L, Norcross R, et al. The role of USP7 in the Shoc2-ERK1/2 signaling axis and Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *J Cell Sci.* 2021;134(21):jcs258922. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.258922>
18. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009;41(9):1022–1026. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.425>
19. Jang H, Stevens P, Gao T, Galperin E. The leucine-rich repeat signaling scaffolds Shoc2 and Erbin: cellular mechanism and role in disease. *FEBS J.* 2021;288(3):721–739. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15450>
20. Pudewell S, Wittich C, Kazemineh Jasemi NS, et al. Accessory proteins of the RAS-MAPK pathway: moving from the side line to the front line. *Commun Biol.* 2021;4(1):696. doi: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02149-3>
21. Young LC, Hartig N, Boned Del Río I, et al. SHOC2-MRAS-PP1 complex positively regulates RAF activity and contributes to Noonan syndrome pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(45):E10576–E10585. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1720352115>
22. Norcross RG, Abdelmoti L, Rouchka EC, et al. Shoc2 controls ERK1/2-driven neural crest development by balancing components of the extracellular matrix. *Dev Biol.* 2022;492:156–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2022.10.010>
23. Bonsor DA, Simanshu DK. Structural insights into the role of SHOC2-MRAS-PP1C complex in RAF activation. *FEBS J.* 2023;290(20):4852–4863. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.16800>
24. Motta M, Giaccotti A, Mastromoro G, et al. Clinical and functional characterization of a novel RASopathy-causing SHOC2 mutation associated with prenatal-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Hum*

- Mutat. 2019;40(8):1046–1056. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23767>
25. Motta M, Solman M, Bonnard AA, et al. Expanding the molecular spectrum of pathogenic SHOC2 variants underlying Mazzanti syndrome. *Hum Mol Genet.* 2022;31(16):2766–2778. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac071>
26. OMIM #617506. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2; NSLH2. In: OMIM — *Online Mendelian Inheritance in Man*: Official website. Available online: <https://omim.org/entry/617506>. Accessed on May 28, 2025.
27. Gene ID: 5500, PPP1CC protein phosphatase 1 catalytic subunit gamma. In: *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*: Official website. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5500>. Accessed on May 28, 2025.
28. Signal Transduction Pathways: Phosphatases. Cellular & Molecular Biology, Signal Transduction Processes. Last Updated: March 27, 2025. In: *The Medial Biochemistry Page*: Official website. Available online: <https://themedicalbiochemistrypage.org/signal-transduction-pathways-phosphatases>. Accessed on May 28, 2025.
29. Hamdan FF, Srouf M, Capo-Chichi JM, et al. De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS Genet.* 2014;10(10):e1004772. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004772>
30. Ma L, Bayram Y, McLaughlin HM, et al. De novo missense variants in PPP1CB are associated with intellectual disability and congenital heart disease. *Hum Genet.* 2016;135(12):1399–1409. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-016-1731-1>
31. Lin CH, Lin WD, Chou IC, et al. Epileptic spasms in PPP1CB-associated Noonan-like syndrome: a case report with clinical and therapeutic implications. *BMC Neurol.* 2018;18(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1157-6>
32. Huckstadt V, Chinton J, Gomez A, et al. Noonan syndrome with loose anagen hair with variants in the PPP1CB gene: First familial case reported. *Am J Med Genet A.* 2021;185(4):1256–1260. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62089>
33. Bertola D, Yamamoto G, Buscarilli M, et al. The recurrent PPP1CB mutation p.Pro49Arg in an additional Noonan-like syndrome individual: broadening the clinical phenotype. *Am J Med Genet A.* 2017;173(3):824–828. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38070>
34. Zambrano RM, Marble M, Chalew SA, et al. Further evidence that variants in PPP1CB cause a rasopathy similar to Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2017;173(2):565–567. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38056>
35. Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, et al. Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2. *Am J Med Genet A.* 2022;188(7):2246–2250. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62733>
36. He X, Ma X, Wang J, et al. Case report: Identification and clinical phenotypic analysis of novel mutation of the PPP1CB gene in NSLH2 syndrome. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:987259. doi: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.987259>
37. Capalbo D, Scala MG, Melis D, et al. Clinical Heterogeneity in two patients with Noonan-like Syndrome associated with the same SHOC2 mutation. *Ital J Pediatr.* 2012;38:48. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-48>
38. Gripp KW, Zand DJ, Demmer L, et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(10):2420–2430. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36098>
39. Zmolikova M, Puchmajerova A, Hecht P, et al. Coarctation of the aorta in Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(5):1218–1221. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36404>
40. Baldassarre G, Mussa A, Banaudi E, et al. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(12):3120–3125. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36697>
41. Журкова Н.В., Казакова К.А., Варичкина М.А. и др. Нунан-подобный синдром с потерей анагена: три клинических случая // *Неврологический журнал имени Л.О. Бадальяна*. — 2020. — Т. 1. — № 3. — С. 188–196. — doi: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-188-196> [Zhurkova NV, Kazakova KA, Varichkina MA, et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: three clinical cases. *Nevrologicheskij Zhurnal imeni L.O. Badalyana* = *L.O. Badalyan Neurological Journal.* 2020;1(3):188–196. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-188-196>]
42. Davico C, D'Alessandro R, Borgogno M, et al. Epilepsy in a cohort of children with Noonan syndrome and related disorders. *Eur J Pediatr.* 2022;181(8):2919–2926. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04497-6>
43. Bouayed Abdelmoula N. Behavioral phenotype of Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Eur Psychiatry.* 2022;65 (Suppl 1):S462. doi: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.1172>
44. Zarbo A, Shwayder T. Loose anagen hair syndrome. *J Pediatr.* 2018;199:282–282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.005>
45. Rigante D, Leoni C, Onesimo R, et al. Aberrant N-myristoylation as a prelude to autoimmune manifestations in patients with SHOC2 mutations. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103462>
46. Uehara T, Hosogaya N, Matsuo N, Kosaki K. Systemic lupus erythematosus in a patient with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 1: More than a chance association. *Am J Med Genet A.* 2018;176(7):1662–1666. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38834>
47. Quaio CRDC, Carvalho JF, da Silva CA, et al. Autoimmune Disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158A(5):1077–1082. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35290>
48. Okazaki T, Saito Y, Sugita K, et al. Recurrent Erythema Nodosum in a Child with a SHOC2 Gene Mutation. *Yonago Acta Med.* 2019;62(1):159–162. doi: <https://doi.org/10.33160/yam.2019.03.022>
49. Liu L, Hu C, Chen Z, et al. Co-Occurring Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Autoimmune Hemolytic Anemia in a Child Carrying the Pathogenic SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) Variant. *Am J Case Rep.* 2023;24:e942377. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.942377>
50. Choi JH, Oh MY, Yum MS, et al. Moyamoya syndrome in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr Neurol.* 2015;52(3):352–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.017>
51. Lo FS, Wang CJ, Wong MC, Lee NC. Moyamoya disease in two patients with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet.* 2015;167(6):1285–1288. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37053>
52. Garavelli L, Cordeddu V, Errico S, et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(8):1902–1907. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37082>
53. Avery A, Metcalf JS, Maize JC, Swanson LA. Cutaneous T-cell lymphoma in SHOC2 mutation-associated Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *JAAD Case Rep.* 2022;24:52–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2022.04.009>
54. Fujishige S, Ogawa Y, Aoyagi H, Okamoto T. M-type phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15643. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.15643>
55. Couser NL, Keelean-Fuller D, Davenport ML, et al. Cleft palate and hypopituitarism in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair-1. *Am J Med Genet A.* 2018;176(9):2024–2027. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40432>
56. Haverfield E, Masood MM, Henin M, Aylsworth AS. Cleft palate and hypopituitarism in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair-1. *Am J Med Genet A.* 2018;176(9):2024–2027. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40432>
57. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics.* 2002;109(1):45–60. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.45>
58. Isojima T, Yokoya S. Development of disease-specific growth charts in Turner syndrome and Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(4):240–246. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.4.240>

А.Ф. Киосов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Субапоневротическое кровоизлияние у новорожденных: обзор литературы

Контактная информация:

Киосов Андрей Федорович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, тел.: +7 (351) 217-94-44, e-mail: kiosow@mail.ru

Статья поступила: 10.03.2025, принята к печати: 16.06.2025

Субапоневротическое кровоизлияние (СК) — скопление крови между эпикраниальным апоневрозом и надкостницей костей черепа. Представляет собой флюктуирующее образование в области волосистой части головы, которое распространяется через линии швов черепа. У детей с СК возможно развитие анемии, гипербилирубинемии, болевого синдрома и судорог. Новорожденные с СК могут нуждаться в наблюдении и лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. При распространении СК на область орбит возможны офтальмоплегия, птоз века, нарушение зрения. При больших СК кровь проникает ниже скуловой дуги, поэтому у ребенка могут возникать затруднения дыхания, апноэ, некрозы мягких тканей. В субапоневротическом пространстве у новорожденных может накапливаться до 250–300 мл крови. Поэтому при больших СК возникают гиповолемия, артериальная гипотензия, коагулопатия, геморрагический шок. У детей с СК возможны субдуральные гематомы, разрывы намета мозжечка, переломы костей черепа. Среди младенцев с СК, поступивших в отделение реанимации, летальность составляет 12–14%. Дифференциальная диагностика проводится в отношении кефалогематом и большой родовой опухоли (*caput succedaneum*). Ультразвуковое исследование позволяет дифференцировать состояния, определить дальнейшей тактику инструментальной визуализации и ведения пациента. Технику проведения ультразвукового исследования у детей могут освоить неонатологи, анестезиологи-реаниматологи, педиатры. Небольшие СК рассасываются самостоятельно в течение нескольких недель. При больших кровоизлияниях может потребоваться оперативное лечение из-за высокой опасности развития осложнений (нагноений, некрозов, кальцинаций и нарушений зрения).

Ключевые слова: субапоневротическое кровоизлияние, кефалогематома, родовая опухоль, новорожденный, травма

Для цитирования: Киосов А.Ф. Субапоневротическое кровоизлияние у новорожденных: обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(3):140–145. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2901>

ВВЕДЕНИЕ

Субапоневротическое кровоизлияние (СК) — это скопление крови между надчерепным апоневрозом и надкостницей костей черепа. СК называют также эпикраниальным или субгалеальным кровоизлиянием в соответствии с латинским названием апоневроза — *aponeurosis epicranialis*, *galea aponeurotica* [1, 2].

Эпикраниальный, или галеальный, апоневроз — это прочный слой сухожильной ткани, который покрывает верхнюю часть черепа у животных и людей. Апоневроз начинается от наружного затылочного бугра и заканчивается в области лба. Эпикраниальный апоневроз является составной частью затылочно-лобной мышцы [3, 4]. По бокам апоневроз с двух сторон прикрепляется

Andrey F. Kiosov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Neonatal Subgaleal Hemorrhage: Narrative Review

Subgaleal hemorrhage (SH) is a blood pooling between epicranial aponeurosis and skull bones periosteum. It is a fluctuating mass on the scalp spreading through the cranial sutures. Children with SH may have anemia, hyperbilirubinemia, pain syndrome, and seizures. Newborns with SH may require monitoring and treatment in intensive care unit. Ophthalmoplegia, eyelid ptosis, and visual impairment are possible if SH is spreading to the orbital region. In case of large SH, blood can penetrate below zygomatic arch, thus, the child may have difficulties with breathing, apnea, and soft tissue necrosis. Up to 250–300 ml of blood can accumulate in subaponeurotic space in newborns. Therefore, large SH may lead to hypovolemia, arterial hypotension, coagulopathy, and hemorrhagic shock. Children with SH may have subdural hematomas, cerebellar tentorium ruptures, skull fractures. Mortality rate among infants with SH admitted to intensive care unit is 12–14%. Differential diagnosis should be performed with cephalhematoma and large caput succedaneum. Ultrasound examination allows us to differentiate these conditions, determine further tactics of instrumental imaging and patient management. Neonatologists, intensivists, and pediatricians can master the ultrasound examination technique in children. Small SH can reabsorb on their own within few weeks. Surgical treatment may be required in case of large hemorrhages due to the high risk of complications (suppuration, necrosis, calcifications, and visual impairments).

Keywords: subgaleal hemorrhage, cephalhematoma, caput succedaneum, newborn, trauma

For citation: Kiosov Andrey F. Neonatal Subgaleal Hemorrhage: Narrative Review. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(3):140–145. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2901>

к ушным мышцам и продолжается через височную фасцию до скуловой дуги, расположен между кожным покровом и надкостницей, с кожным покровом прочно связан фиброзно-жировым слоем, к надкостнице прикрепляется рыхлой соединительной тканью, которая позволяет кожному покрову и апоневрозу перемещаться на небольшое расстояние [1, 5].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра СК отнесено к родовой травме волосистой части головы (P12) и определяется как «субапоневротическое кровоизлияние при родовой травме» (P12.2).

СК часто описывают как состояние, не представляющее опасности для здоровья новорожденных детей. Однако у младенцев с СК возможны ситуации, которые могут приводить к неблагоприятным последствиям [6, 7]. Кроме того, у неонатологов, реаниматологов и педиатров часто возникают трудности в диагностике СК, кефалогематомы, большой родовой опухоли (*caput succedaneum*).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

СК может возникать у новорожденных в результате травмы — родовой (натальной) или постнатальной. Большинство работ по теме СК посвящены описанию случаев кровоизлияний вследствие именно родовой травмы [3, 4]. Инцидентность СК (количество впервые зарегистрированных случаев) составляет 0,4–0,6 случая на 1000 родов. При использовании акушерских щипцов и вакуум-экстрактора частота СК увеличивается до 4,6–5,9 случая на 1000 родов [1, 2]. Распространенность СК, вероятно, недооценена, главным образом — в связи со случаями СК небольшого размера [5, 8, 9].

У детей старшего возраста, подростков и взрослых СК может возникать вследствие травмы волосистой части головы — например, после укусов животных, плетения косичек, выдергивания волос, при жестоком обращении с ребенком [10–12].

ФАКТОРЫ РИСКА

Как уже отмечено, высокий риск развития СК у новорожденных ассоциирован с использованием вакуум-экстрактора (60–89% всех случаев) и акушерских щипцов [1, 9, 13]. При неудачных попытках вакуум-экстракции, а также при нарушениях техники наложения чашечек и щипцов риск СК еще выше [2, 14, 15]. В этой связи после сложных родов, а также использования щипцов и вакуум-экстракции следует организовать адекватное наблюдение в динамике для предотвращения неблагоприятных событий [1, 16, 17]. Спонтанное развитие СК у новорожденных детей возможно при нарушении агрегации тромбоцитов [5], свертываемости крови [5, 7], дефиците витамина К [5]. У детей с СК возможны наследственные нарушения свертываемости крови, например болезнь Виллебранда [7]. СК может быть первым проявлением гемофилии [16, 18], неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении [5, 18]. У новорожденных с СК, родившихся без применения щипцов и вакуум-экстракции, в первую очередь следует исключить именно нарушения свертываемости крови [5, 6, 8].

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Развитие СК связано с разрывом эмиссарных вен, по которым кровь собирается от кожных покровов головы и отводится к дуральным пространствам, и скоплением крови в подапоневротическом пространстве [1, 4, 16]. Описаны случаи возникновения СК при линейных и вдавленных переломах костей черепа [2, 17, 19].

Важно знать, что субгалеальное пространство имеет большой размер. Кровь может распространяться вперед до орбит, назад до затылочного бугра, латерально до височной фасции [19, 20]. Потенциально в субапоневротическом пространстве у детей возможно скопление до 250–300 мл крови. У некоторых младенцев кровопотеря при СК может составить до 50–75% от объема циркулирующей крови [1, 3, 5].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сразу после рождения клинические признаки СК у младенцев, как правило, отсутствуют [3, 5, 7]. После «светлого» промежутка (в течение первых 6 ч жизни) состояние ребенка постепенно ухудшается [5]. Наиболее частым начальным симптомом СК (в 20% случаев) является отек в области волосистой части головы — например, в месте наложения чашечек при вакуум-экстракции [5, 13, 14]. Клинически отек проявляется изменением внешнего вида и увеличением окружности головы [5, 8, 17].

По мере развития СК появляется образование в области волосистой части головы. Как правило, это происходит в течение нескольких часов или суток после рождения (рис. 1). Образование при СК пересекает линии швов черепа и может распространяться на большую площадь. На развитие СК может указывать распространение образования на область лба, до орбит [2, 7, 8]. Образование жидкостное, флюктуирует при пальпации. Под силой тяжести СК смещается в зависимости от положения головы ребенка. У младенца после вакуум-экстракции возможно повреждение кожных покровов, пропитывание кровью подкожно-жировой клетчатки [1, 8, 15]. У ребенка болезненный, раздраженный крик, негативная реакция на осмотр, болевой синдром. Может наблюдаться крепитация образования. В качестве начальных симптомов СК у пациентов могут быть стонущее дыхание, апноэ, десатурация. Возможны снижение двигательной активности, затруднения при вскармливании [9, 21, 22].

Рис. 1. Повреждение кожных покровов после вакуум-экстракции
Fig. 1. Skin lesion after vacuum extraction



Примечание. Увеличение размера окружности головы на 2,0 см отмечено уже через 12 ч после рождения. От законного представителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию настоящей фотографии. Источник: Киосов А.Ф., 2025.

Note. An increase of head circumference by 2.0 cm was noted during first 12 hours after birth. Written informed voluntary consent to publish this photo was obtained from the patient's legal representative.

Source: Kiosov A.F., 2025.

При прогрессировании кровоизлияния в клинической картине появляются отечность век, периорбитальный отек, поднятие и смещение ушных раковин, увеличение окружности головы [5, 23]. Вследствие распространения СК на область орбит возможны птоз века, офтальмоплегия или паралич мышц глаза по причине поражения глазодвигательных нервов. Возможны изъязвления роговицы, нарушение зрения [1, 19, 20]. При СК кровь может проникать ниже скуловой дуги, вследствие этого у ребенка могут быть затруднения дыхания, некрозы кожных покровов и мягких тканей [5, 7, 8].

При большом СК у ребенка появляются клинические признаки, связанные с массивной кровопотерей, что представляет серьезную опасность для жизни младенца [6, 8, 18]. У ребенка возможны тахикардия, тахипноэ, бледность, анемия, артериальная гипотензия, коагулопатия, нестабильность гемодинамики, геморрагический шок [16, 21, 22]. Регистрируется снижение уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита [15, 18]. Возможен летальный исход [1, 3, 5].

У новорожденных с СК возможно развитие патологической желтухи, гипербилирубинемии [8, 10]. У ребенка с желтухой и СК или при сочетании СК и кефалогематомы необходимо проводить динамический контроль уровня билирубина сыворотки крови для предотвращения неврологических осложнений и развития ядерной желтухи [5, 22, 24].

СК у новорожденных часто ассоциировано с тромбоцитопатией, тромбоцитопенией, гемоглобинопатией, генетической недостаточностью ферментов [1, 2, 5], наследственными нарушениями свертываемости крови, и в частности с болезнью Виллебранда [16, 18, 20]. Кроме того, у детей с СК описаны кефалогематомы, эпидуральные, субдуральные гематомы, субарахноидальные, внутрижелудочковые и паренхиматозные кровоизлияния, разрывы намета мозжечка, переломы костей черепа, повреждения плечевого сплетения, кровоизлияния

в надпочечники [6, 19, 24]. Тяжесть состояния у новорожденных детей с СК могут усугублять сопутствующие заболевания и травмы [2–4].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при СК развиваются редко [1, 15, 25]. Одним из наиболее опасных из них считается проникновение крови в глазницу, что приводит к птозу, офтальмоплегии, изъязвлению роговицы и нарушению зрения [19, 20]. Первым клиническим проявлением возникновения у ребенка такого осложнения может быть неспособность открыть глаза [5, 10]. При больших СК могут формироваться некрозы мягких тканей, кожных покровов. В числе осложнений описаны нагноение СК, оссификация, кальцинация гематомы [25–27].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

СК относят к экстракраниальным образованиям, то есть к образованиям, расположенным снаружи по отношению к полости черепа [1–3]. К экстракраниальным образованиям относят также кефалогематомы (кровоизлияние под надкостницей костей черепа, которое не распространяется за пределы одной кости) и большую родовую опухоль [8, 28, 29]. У новорожденных с образованием в области волосистой части головы дифференциальную диагностику в первую очередь следует проводить между СК и кефалогематомой (см. таблицу) [5, 30]. При СК кровоизлияние располагается над надкостницей и не ограничивается одной костью [31, 32]. СК всегда является более тяжелым заболеванием по сравнению с кефалогематомой, поэтому своевременная диагностика имеет важное значение для здоровья пациента [8, 13]. Следует помнить, что у новорожденного ребенка может быть сразу несколько экстракраниальных образований. У пациента с большой родовой опухолью могут сформироваться СК и одна или несколько кефалогематом [30, 33].

Таблица. Клинические особенности экстракраниальных образований у детей

Table. Clinical features of extracranial masses in children

Критерий	Субапоневроитическое кровоизлияние	Кефалогематома	Родовая опухоль (caput succedaneum)
Частота	Редко	Часто	Часто
Расположение кровоизлияния	Между апоневрозом и надкостницей	Между надкостницей и костной пластинкой	Отек мягких тканей в области головы
Клинические особенности	Часто двустороннее образование, медленное разрешение	Часто одностороннее образование, медленное разрешение	Двустороннее образование, быстрое разрешение
Объем крови	Значительный	Небольшой	Как правило, крови нет
Распространение через линию шва	Пересекает швы черепа	Не пересекает швы черепа	Пересекает швы черепа
Динамика размеров	После рождения образования может не быть. Нарастание размеров образования до максимальных в течение 48–72 ч	После рождения образования может не быть. Нарастание размеров образования до максимальных в течение 48–72 ч	Наибольшие размеры сразу после рождения. Не происходит нарастания размеров в течение 48–72 ч
Длительность	Медленное уменьшение размеров образования. Резорбция после рождения в течение нескольких недель, месяцев	Медленное уменьшение размеров образования. Резорбция после рождения в течение нескольких недель, месяцев	Быстрое уменьшение размеров образования. Рассасывается полностью в течение нескольких часов или суток после рождения
Течение	Возможно тяжелое состояние ребенка	Как правило, доброкачественное течение	Доброкачественное течение
Прогноз	Серьезный	Относительно благоприятный	Благоприятный

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

СК у новорожденных диагностируется клинически, а дополнительные инструментальные исследования, как правило, не проводят [1, 2, 5]. Однако в некоторых случаях основываясь только на осмотре, сложно дифференцировать экстракраниальные образования, особенно СК и кефалогематомы [28, 29]. Поэтому у новорожденных детей может потребоваться проведение ультразвукового исследования (УЗИ), рентгенографии черепа, компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [30, 33, 34].

Безусловно, более достоверную картину анатомо-топографических взаимоотношений обеспечивает использование КТ и МРТ [2–4]. Однако эти методы имеют серьезные ограничения к применению в неонатальном периоде из-за высокой лучевой нагрузки и необходимости использования седативных препаратов [30, 34]. В этой связи методом выбора у новорожденных с недифференцированными экстракраниальными образованиями является УЗИ головы [5, 23, 33]. Это исследование помогает дифференцировать СК, кефалогематомы, родовую опухоль. Для проведения УЗИ головы необходима базовая ультразвуковая аппаратура, а техника проведения исследования столь проста, что ее без труда могут освоить врачи-неонатологи и педиатры. Исследование может быть проведено быстро, у постели больного [24, 34].

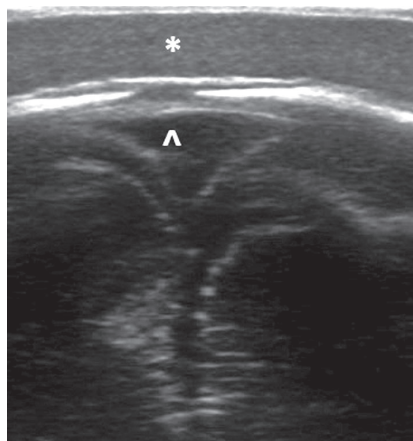
Для получения качественных изображений следует применять линейные высокочастотные датчики (8,0–12,0 МГц, 10,0–11,0 МГц). Ультразвуковые сканы необходимо делать по всей длине образования, не менее чем в двух перпендикулярных плоскостях, чтобы полностью рассмотреть структуру. При сканировании особое внимание следует уделять расположению образования относительно надкостницы, костной пластинки и линий черепных швов [33]. Надкостница определяется в виде гиперэхогенной линии по отношению к окружающим структурам. Швы определяются в виде тонких анэхогенных промежутков, которые разделяют экзогенные пластинки — кости черепа [34–36].

УЗИ-признаки СК: анэхогенное образование (скопление крови), которое пересекает линии швов черепа (рис. 2). В глубине анэхогенного образования визуализируются расположенные рядом надкостница и костная пластинка [33, 35]. УЗИ-признаки кефалогематомы: анэхогенное образование (скопление крови), которое не пересекает линии швов черепа (рис. 3). Анэхогенное образование расположено между надкостницей и костной пластинкой [34, 36]. Кефалогематома может располагаться на любой кости свода черепа — теменной (чаще всего), затылочной, височной, лобной [2, 33, 34]. У новорожденных детей могут сформироваться сразу несколько кефалогематом. Как правило, развиваются односторонние кефалогематомы (89% всех случаев; см. рис. 3), реже — двусторонние (11%; рис. 4) [30–32]. УЗИ у новорожденных позволяет выделить пациентов с подозрением на СК или кефалогематому, а также определить необходимость дальнейшей инструментальной визуализации (рентгенография черепа, КТ, МРТ) [23, 30, 36].

ОРГАНИЗАЦИЯ НАБЛЮДЕНИЯ

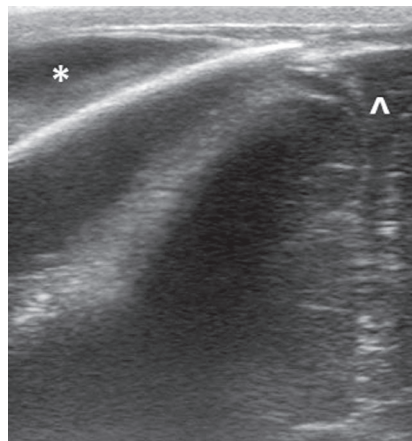
В дебюте СК клинические симптомы кровоизлияния могут быть слабовыраженными. В этой связи клиницистам требуется своевременно выделять группы пациентов с подозрением на СК [1, 6, 9]. Это необходимо для организации динамического наблюдения за детьми, проведения лечения и снижения риска неблагоприятного исхода заболевания. Чем раньше установлен диагноз СК и организованы адекватные наблюдение и лечение, тем ниже риск жизнеугрожающих осложнений и летального исхода [2, 8, 22]. В большинстве случаев новорожденные с СК нуждаются в наблюдении, мониторинге пульсоксиметрии [1, 2, 5], а также измерении размеров образования и окружности головы в динамике [3, 5, 7]. При организации ухода за новорожденным с подозрением на СК следует избегать использования детских шапочек или часто снимать их, чтобы можно было вовремя заметить изменение формы головы, начало формирования образования [5]. Стандартное лабораторное

Рис. 2. Субапоневротическое кровоизлияние
Fig. 2. Subgaleal hemorrhage



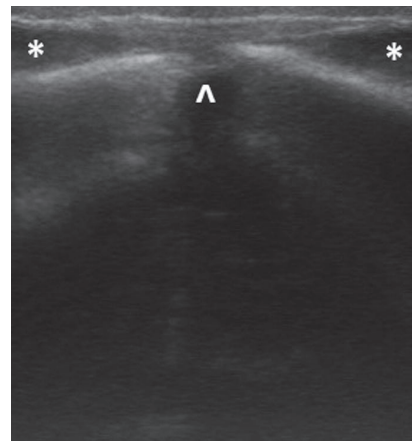
Примечание. Анэхогенное образование (*) пересекает линию стреловидного шва (^).
Источник: Киосов А.Ф., 2025.
Note. Anechogetic lesion (*) crosses sagittal suture line (^).
Source: Kiosov A.F., 2025.

Рис. 3. Кефалогематома односторонняя в области правой теменной кости
Fig. 3. Unilateral cephalhematoma in the right parietal bone area



Примечание. Анэхогенное образование (*) не пересекает линию стреловидного шва (^).
Источник: Киосов А.Ф., 2025.
Note. Anechogetic lesion (*) do not cross sagittal suture line (^).
Source: Kiosov A.F., 2025.

Рис. 4. Кефалогематома двусторонняя в области правой и левой теменных костей
Fig. 4. Bilateral cephalhematoma in the right and left parietal bones areas



Примечание. Анэхогенные образования (*) не пересекают линию стреловидного шва (^).
Источник: Киосов А.Ф., 2025.
Note. Anechogetic lesion (*) do not cross sagittal suture line (^).
Source: Kiosov A.F., 2025.

обследование пациента включает в себя клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты), анализ биохимических показателей (билирубин общий, прямой, непрямой), коагулограммы (фибриноген, протромбиновое (тромбопластиновое) время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время) [6, 8, 16]. В случае возникновения СК у грудных детей, особенно при сочетании СК с кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, может потребоваться дополнительное обследование на предмет жестокого обращения с ребенком [11, 12, 17].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время предпочтение отдается консервативному методу лечения СК у новорожденных [1, 5, 8]. В рутинной практике аспирацию СК у младенцев не проводят [2, 6, 25]. При пункции СК инфекция может проникать по венам-эмиссарам в дуральные синусы, что способно привести к ухудшению состояния ребенка [16, 26, 27].

Всем новорожденным после рождения следует проводить профилактику геморрагической болезни витамином К [1, 2]. Дети с СК могут нуждаться в купировании болевого синдрома, лечении гипербилирубинемии, анемии [6, 9, 24].

При возникновении подозрений на нестабильность гемодинамики новорожденный с СК нуждается в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии [5, 18, 23]. Детям проводится терапия с целью поддержки гемодинамики, восстановления объема циркулирующей крови, устранения анемии, ацидоза, коагулопатии [8, 16, 22].

Ранее у новорожденных с СК рекомендовали проводить наложение компрессионных повязок на область гематомы [1]. Однако эффективность этого способа лечения не была подтверждена [1, 2, 5].

В очень редких случаях при больших и увеличивающихся СК может потребоваться оперативное лечение [8, 25, 26]. Аспирация крови при больших СК позволяет уменьшить риск развития осложнений: инфицирования, оксификации, кальцинации, нарушений зрения [1, 2, 27]. Аспирация может быть показана при большом скоплении крови в области лба и орбит [5, 19, 20]. Описано удаление до 300 мл гемолизированной крови при пункции СК [7]. После аспирации СК пациенту накладывается компрессионная повязка [1, 7].

ПРОГНОЗ

В большинстве случаев прогноз у детей с СК благоприятный. Как правило, небольшие СК не требуют терапии и рассасываются в течение 1–5 нед [1, 7, 11]. Однако могут быть и неблагоприятные исходы [1, 5, 6]. Среди младенцев с СК, поступивших в отделение реани-

мации и интенсивной терапии, летальность составляет 12–14% [1, 3, 5]. Предикторами неблагоприятного исхода являются асфиксия при рождении, оценка по шкале APGAR менее 3 баллов через 1 мин после родов, метаболический ацидоз, анемия, артериальная гипотензия, судороги, коагулопатия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, почечная недостаточность [6, 7, 8]. После перенесенного СК у детей возможны неврологические нарушения, судороги, эпилепсия, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития [2, 9, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При СК у новорожденных детей в течение 48–72 ч после рождения появляется флюктуирующее образование в области волосистой части головы, которое распространяется через линии швов черепа. У ребенка с СК возможны анемия, гипербилирубинемия, болевой синдром, геморрагический шок, требующие терапии и наблюдения в динамике. При больших кровоизлияниях требуется оперативное лечение из-за высокой опасности развития осложнений в виде нагноений, некрозов, кальцинаций СК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Ф. Киосов — определение концепции, работа с данными, проведение исследования, администрирование проекта, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrey F. Kiosov — study concept, data processing, conducting the study, project administration, guidance, visualization, manuscript draft writing, manuscript revision and editing.

ORCID

А.Ф. Киосов

<https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Babata K, Vadlamudi G, Bailey NA, et al. Subgaleal hemorrhage in neonates: a comprehensive review and summary recommendations. *J Perinatol*. 2025;45(2):167–179. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-024-02116-w>
2. Баев О.Р., Гайдарова А.Р., Караваева А.Л. Родовой травматизм новорожденных // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2023. — Т. 11. — № 2. — С. 67–73. — doi: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-67-73> [Baev OR, Gaidarova AR, Karavaeva AL. Birth trauma of newborns. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = *Neonatology: news, opinions, education*. 2023;11(2):67–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-67-73>]

3. Ojumah N, Ramdhan RC, Wilson C, et al. Neurological Neonatal Birth Injuries: A Literature Review. *Cureus*. 2017;9(12):e1938. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.1938>
4. Meng A, Purohith A, Huang A, et al. Traumatic Birth Injury in a Term Neonate. *Cureus*. 2022;14(12):e32737. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.32737>
5. *Prevention, Detection and Management of Subgaleal Haemorrhage in the Newborn: Clinical Guidance Statement*. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; 2021. Available online: <https://ranzocg.edu.au/wp-content/uploads/Subgaleal-Haemorrhage.pdf>. Accessed on April 21, 2025.

6. Christensen TR, Bahr TM, Henry E, et al. Neonatal subgaleal hemorrhage: twenty years of trends in incidence, associations, and outcomes. *J Perinatol.* 2023;43(5):573–577. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01541-z>
7. Patchana T, Ghanchi H, Taka T, et al. Subgaleal hematoma evacuation in a pediatric patient: A case report and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2020;11(243):1–5. doi: https://doi.org/10.25259/SNI_207_2020
8. Colditz MJ, Lai MM, Cartwright DW, Colditz PB. Subgaleal haemorrhage in the newborn: A call for early diagnosis and aggressive management. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(2):140–146. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.12698>
9. Levin G, Mankuta D, Eventov-Friedman S, et al. Neonatal subgaleal hemorrhage unrelated to assisted vaginal delivery: clinical course and outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(1):93–99. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05392-6>
10. Bowns JP, Liker K. Subgaleal Hemorrhage Secondary to Child Physical Abuse in a 4-Year-Old Boy. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(12):e1738–e1740. doi: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001937>
11. Scheier E, Guri A, Balla U. Subgaleal haematoma due to hair pulling: Review of the literature. *Acta Paediatr.* 2019;108(12):2170–2174. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14971>
12. Shamji S, Jacoby JL. Massive subgaleal hematoma and clinical suspicion of child abuse. *J Am Osteopath Assoc.* 2015;115(1):58; quiz 59–60. doi: <https://doi.org/10.7556/jaoa.2015.014>
13. Smith A, Kandamany N, Okafor I, et al. Delayed Infant Subaponeurotic (Subgaleal) Fluid Collections: A Case Series of 11 Infants. *J Emerg Med.* 2016;50(6):881–886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.03.024>
14. Levin G, Mankuta D, Eventov-Friedman S, et al. Factors associated with the severity of neonatal subgaleal haemorrhage following vacuum assisted delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:205–209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.012>
15. Levin G, Elchalal U, Yagel S, et al. Risk factors associated with subgaleal hemorrhage in neonates exposed to vacuum extraction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(11):1464–1472. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13678>
16. Radovanović T, Spasojević S, Stojanović V, Doronjski A. Severe neonatal subgaleal hemorrhage as the first presentation of hemophilia A. *Srp Arh Celok Lek.* 2016;144(3-4):204–206.
17. Stephan AM, Feldman KW, Otjen JP, Metz JB. Delayed Subaponeurotic Fluid Collections: A Benign Cause of Scalp Swelling in Infancy. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(7):e408–e411. doi: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001720>
18. Talar T, Paczeński M, Nowiczewski M, et al. Subgaleal hematoma as a perinatal presentation of rare hematologic problems in newborns. Own experience. *Dev Period Med.* 2015;19(3 Pt 1):277–282.
19. Inácio R, Saldanha J. Raccoon eyes in a newborn. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022;41(4):701–703. doi: <https://doi.org/10.1080/15513815.2021.1948152>
20. Kim SY, Cha HG, Jang SY, Hwang SC. Delayed Massive Expansion of Subgaleal Hematoma Complicated with Proptosis in Hemophilia B. *Korean J Neurotrauma.* 2021;17(2):149–155. doi: <https://doi.org/10.13004/kjnt.2021.17.e14>
21. Andresen F, Zieger B, Würtemberger U, Kunze M, Hentschel R. The Neonatal Subgaleal Hematoma — A Neonatal Emergency. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021;225(6):529–533. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1498-2817>
22. El-Dib M, Parziale MP, Johnson L, et al. Encephalopathy in neonates with subgaleal hemorrhage is a key predictor of outcome. *Pediatr Res.* 2019;86(2):234–241. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0400-1>
23. Levin G, Rosenbloom JL, Sultani M, et al. The role of sonographic head circumference in the occurrence of subgaleal hemorrhage following vacuum delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5450–5455. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1882983>
24. Esslami GG, Moienafshar A. Neonatal bilateral adrenal hemorrhage and adrenal insufficiency accompanied by Subgaleal hematoma: a case report with brief review of literature. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):248. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03314-1>
25. Chang HY, Cheng KS, Liu YP, et al. Neonatal infected subgaleal hematoma: an unusual complication of early-onset E. coli sepsis. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(2):126–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.03.003>
26. Barry J, Fridley J, Sayama C, Lam S. Infected Subgaleal Hematoma Following Blunt Head Trauma in a Child: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Neurosurg.* 2015;50(4):223–228. doi: <https://doi.org/10.1159/000433442>
27. Salloum S, Sit W, Walton MM, Kamian K. Infected subgaleal hematoma in a 4-month-old girl. *Am J Emerg Med.* 2021;39:250.e5–250.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.090>
28. Cullas Ilarslan NE, Gunay F, Kaynak SS, et al. A rare cause of scalp swelling in infancy: delayed subaponeurotic fluid collections in five cases. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(5):875–878. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-018-04040-9>
29. Wang S, Drake J, Kulkarni AV. Management and outcome of spontaneous subaponeurotic fluid collections in infants: the Hospital for Sick Children experience and review of the literature. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18(4):442–447. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.4.PEDS1641>
30. Кефалогематома при родовой травме: клинические рекомендации / Российское общество неонатологов. — М.: РОН; 2024. — 27 с. [Kefalogematoma pri rodovoi travme: Clinical recommendations. Russian Society of Neonatologists. Moscow: RSN; 2024. 27 p. (In Russ).]
31. Киосов А.Ф. Кефалогематомы у детей // *Лечащий Врач.* — 2019. — № 10. — С. 52–55. — doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2019.61.42.010> [Kiosov AF. Cephalohematomas in children. *Lechaschi Vrach.* 2019;(10):52–55. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2019.61.42.010>]
32. Киосов А.Ф., Галиаскарова А.Р. Факторы риска и клинические особенности формирования кефалогематом у новорожденных детей // *Уральский медицинский журнал.* — 2019. — № 15. — С. 23–27. — doi: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.15.07> [Kiosov AF, Galiaskarova AR. Risk factors and clinical features of the formation of cephalohematoma in newborns. *Ural Medical Journal.* 2019;(15):23–27. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.15.07>]
33. Acuña J, Adhikari S. Point-of-care Ultrasound to Distinguish Subgaleal and Cephalohematoma: Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2021;5(2):198–201. doi: <https://doi.org/10.5811/cpcem.2021.3.51375>
34. Иова А.С. Особенности ведения новорожденных с кефалогематомами: индивидуализированный подход и минимальная инвазивность // *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология.* — 2020. — № 3/4. — С. 101–105. [Iova AS. Osobennosti vedeniya novorozhdennykh s kefalogematomami: individualizirovannyi podkhod i minimal'naya invazivnost'. *StatusPraesens. Pediatriya i neonatologiya.* 2020;(3/4):101–105. (In Russ).]
35. Ольхова Е.Б. Клинические нормы. Ультразвуковое исследование в педиатрии: методические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. — 288 с. [Olkhova EB. *Klinicheskie normy. Ul'trazvukovoe issledovanie v pediatrii:* Methodological recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 288 p. (In Russ).]
36. Васильев А.Ю., Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной детской практике: руководство для врачей: в 2 т. Т. 1. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. — 704 с. [Vasiliev AY, Olkhova EB. *Ultrasound diagnostics in emergency pediatric practice:* A guide for doctors. In 2 vol. Vol. 1. 2nd edn., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 704 p. (In Russ).]

А.Л. Аракелян¹, А.Н. Сурков^{1, 2}, Е.Е. Бессонов¹, В.В. Сытков^{3, 4}, С.Д. Гетманов¹,
С.Т. Фатуллаев¹, Н.А. Изотова¹, А.Д. Малякина^{1, 2}, З.Е. Власова², Е.Н. Ильяшенко²

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Российский Университет Медицины, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков, Москва, Российская Федерация

Язвенный колит и болезнь Крона в детском возрасте: актуальные вопросы и решения

Контактная информация:

Аракелян Анна Леоновна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии для детей, научный сотрудник отдела научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117593, Москва, Литовский бул., д. 1А, e-mail: doc.arakelyan@mail.ru

Статья поступила: 10.04.2025, принята к печати: 16.06.2025

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей представляют собой гетерогенную группу хронических заболеваний, характеризующихся рецидивирующим воспалением различных отделов желудочно-кишечного тракта. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК в педиатрической популяции. Наиболее распространенными формами ВЗК являются болезнь Крона и язвенный колит. Диагностика ВЗК у детей представляет значительные трудности в связи с неспецифичностью клинических проявлений и необходимостью проведения комплексного обследования, включающего эндоскопические, гистологические и лучевые методы. Современные подходы к лечению ВЗК у детей направлены на достижение и поддержание ремиссии, предотвращение осложнений и повышение качества жизни пациентов. Однако, несмотря на значительные успехи в диагностике и терапии ВЗК у детей, проблема остается актуальной. В обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, течении и результатах применения терапевтических и хирургических стратегий в лечении ВЗК у детей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, диагностика, терапия

Для цитирования: Аракелян А.Л., Сурков А.Н., Бессонов Е.Е., Сытков В.В., Гетманов С.Д., Фатуллаев С.Т., Изотова Н.А., Малякина А.Д., Власова З.Е., Ильяшенко Е.Н. Язвенный колит и болезнь Крона в детском возрасте: актуальные вопросы и решения. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):146–156. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2918>

Anna L. Arakelyan¹, Andrey N. Surkov^{1, 2}, Evgeny E. Bessonov¹, Valentin V. Sytkov^{3, 4}, Stanislav D. Getmanov¹,
Sadig T. Fatullaev¹, Nataly A. Izotova¹, Alina D. Malyakina^{1, 2}, Zlata E. Vlasova², Elizaveta N. Il'yashenko²

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

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

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Clinical Research Centre of Children and Adolescents, Moscow, Russian Federation

Ucerative Colitis and Crohn's Disease in Childhood: Topical Issues and Solutions

Inflammatory bowel disease (IBD) in children is a heterogeneous group of chronic diseases characterized by recurrent inflammation of various parts of gastrointestinal tract. Steady increase in the IBD incidence in pediatric population has been noted in recent decades. The most common forms of IBD are Crohn's disease and ulcerative colitis. IBD diagnosis in children is challenging due to non-specific clinical signs and need for comprehensive examination, including endoscopic, histological, and imaging methods. Modern approaches to IBD management in children are focused on achieving and maintaining remission, preventing complications, and improving patients quality of life. However, despite significant advances in IBD diagnosis and treatment in children, the problem remains topical. This review presents current data on epidemiology, course, and outcomes of therapeutic and surgical strategies in IBD management in children.

Keywords: inflammatory bowel disease, ucerative colitis, Crohn's disease, diagnosis, management

For citation: Arakelyan Anna L., Surkov Andrey N., Bessonov Evgeny E., Sytkov Valentin V., Getmanov Stanislav D., Fatullaev Sadig T., Izotova Nataly A., Malyakina Alina D., Vlasova Zlata E., Il'yashenko Elizaveta N. Ucerative Colitis and Crohn's Disease in Childhood: Topical Issues and Solutions. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):146–156. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2918>

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа хронических рецидивирующих иммуноопосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее распространенными формами ВЗК являются болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), диагностируемые примерно у 1% населения [1]. ВЗК обычно характеризуются хронической диареей (с кровотечением или без), абдоминальным болевым синдромом, тенезмами и потерей массы тела [1]. ВЗК возникают вследствие сложного взаимодействия генетических, экологических факторов, неконтролируемых иммунных реакций и изменений кишечного микробиома, причем каждый из этих факторов по отдельности не может быть причиной заболевания [1, 2]. Диагноз устанавливают на основании совокупности данных анамнеза, осмотра, лабораторного, инструментального и морфологического обследований. ВЗК трудно поддаются лечению и часто сопровождаются развитием тяжелых и стойких осложнений (задержки роста, нарушений полового развития, анемии) и снижением качества жизни (КЖ) [1, 3]. В отличие от взрослых, у детей ВЗК отличаются более агрессивным течением и атипичными проявлениями [4], что затрудняет диагностику и требует индивидуального подхода к лечению. В связи с этим ранняя верификация и своевременное назначение адекватной терапии являются ключевыми факторами, определяющими прогноз заболевания у детей с ВЗК.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

В последние десятилетия отмечается устойчивый рост распространенности (все случаи) и инцидентности (первые зарегистрированные случаи) ВЗК во всем мире [1, 3]. В странах с высокой частотой ВЗК функционируют эпидемиологические регистры, которые служат важным источником информации о распространенности, региональных особенностях и динамике развития болезни [5, 6]. Эти данные позволяют получить более полное представление о характеристиках пациентов, изучить потенциальные причины ВЗК и определить факторы риска неблагоприятного течения заболевания.

Согласно систематическому обзору 2022 г., уровень первичной заболеваемости ВЗК в детской популяции самый высокий в Канаде, Северной Европе и Новой Зеландии, самый низкий — в Южной Европе, Африке, Азии и Южной Америке. Заболеваемость на 100 тыс. человеко-лет колеблется в диапазоне от 0,5 до 21,6 в Азии, от 0,4 до 3,0 — в Центральной и Южной Америке, от 0 до 21,3 — в Европе (за исключением Фарерских островов, где заболеваемость составила 41,5 на 100 тыс. человеко-лет), от 2,4 до 15,4 — в Северной Америке и от 5,2 до 6,8 — в Океании [7]. Что касается распространенности ВЗК, самые высокие ее показатели зафиксированы в Германии, Швеции, Шотландии и Новой Шотландии (Канада), а самые низкие — в Саудовской Аравии и Ливии. Распространенность на 100 тыс. человек варьирует в пределах от 5,0 до 52,2 в Азии, от 31,0 до 75,0 — в Европе, от 28,3 до 63,6 — в Канаде и от 21,7 до 46,0 — в Океании [7].

ВЗК развиваются в любом возрасте, при этом 4% случаев диагностируют в возрасте до 5 лет, 18% — до 10 лет, а пик заболеваемости приходится на подростковый возраст [8]. Согласно экспертным оценкам, ЯК страдают порядка 2,6 млн человек в Европе и 1,2 млн человек в Северной Америке, у 25% пациентов диагноз устанавливают в возрасте до 18 лет [9].

Большинство европейских исследований указывают на увеличение числа случаев ВЗК с ранним дебютом (1–2 случая на 100 тыс. населения) за последние 15 лет [10]. Исследования, проведенные в различных регионах США, показали, что у 1370 новорожденных и детей младше 17 лет средний срок верификации диагноза ВЗК составил в среднем 10,3 года, а развитие осложнений наблюдалось у 37% подростков в возрасте от 13 до 17 лет, 48% детей в возрасте от 6 до 12 лет и 15% пациентов до 6 лет [11]. Британское педиатрическое общество сообщило, что заболеваемость БК у детей до 16 лет в Великобритании составляет 5,2 на 100 тыс. населения в год, причем самый высокий показатель (6,5) отмечен в Шотландии. В этой стране были зафиксированы четырехкратное увеличение заболеваемости БК (с 0,7 до 2,9) и относительно небольшой рост ЯК среди детей в возрасте до 16 лет в период до 2000 г., а после установлено увеличение распространенности обоих заболеваний [12].

В России не ведется регистр пациентов с ВЗК, равно как и не проводится масштабных эпидемиологических исследований их распространенности. По предварительным оценкам, первичная заболеваемость ЯК в стране составляет 4,1 случая на 100 тыс. населения, а распространенность варьирует от 19,3 до 29,8 случая на 100 тыс. Для БК эти показатели составляют 0,8 и 3,0–4,5 случая на 100 тыс. населения соответственно [12]. Согласно данным Минздрава России, с 2012 по 2015 г. заболеваемость ВЗК в стране увеличилась на 31,7% для БК и на 20,4% — для ЯК [13].

В России до 10% случаев ВЗК приходится на детскую популяцию [12]. Среди болеющих детей доля городских жителей составляет около 80%. В раннем возрасте заболевание чаще возникает у мальчиков, а в подростковом периоде соотношение пациентов обоих полов становится равным [14].

Развитие ВЗК ассоциировано с семейными случаями болезни [15]. Последние диагностируются раньше, чем спорадические, что может быть связано с генетической предрасположенностью [16]. Высокая частота конкордантных заболеваний среди монозиготных близнецов была обнаружена у пациентов как с БК, так и с ЯК [17]. Считается, что у женщин выше риск развития БК, у мужчин — ЯК [18].

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Монреальская классификация ВЗК, принятая в 2005 г. и пересмотренная в 2010 г., включает в себя специфические критерии для педиатрического фенотипа БК и ЯК [19]. Для ЯК классификация предусматривает градацию протяженности поражения: E1 — дистальный (проктосигмоидит), E2 — до селезеночного угла (левосторонний колит), E3 — субтотальный, до печеночного угла (распространенный колит) и E4 — тотальный, вся кишка (панколит). Возможно также ретроградное вовлечение терминального отдела подвздошной кишки, обычно в меньшей степени, чем толстой кишки. Пересмотр критериев Porto в 2014 г. не привнес существенных изменений в классификацию ЯК и БК. Также отмечаются случаи ВЗК с очень ранним (до 6 лет) и младенческим (до 2 лет) дебютом [20]. БК характеризуется перианальными и абдоминальными проявлениями либо их комбинацией [21]. Согласно Монреальской классификации, абдоминальный вариант БК прогрессирует от воспалительной (B1) к стриктурирующей (B2) или пенетрирующей, свищевой (B3), форме [22].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

У большинства пациентов ВЗК протекают по рецидивирующему и ремиттирующему типу. Выделяют период ремиссии и рецидив, характеризующийся появлением клинических симптомов и объективных признаков воспаления. Важно отметить, что даже в периоды ремиссии субклиническое воспаление часто сохраняется, особенно при БК [1]. При сходстве симптомов БК и ЯК клинические проявления этих заболеваний имеют свою специфику. Так, патологический процесс при БК чаще локализован в подвздошной кишке и части толстого кишечника [1]. Воспаление может возникать и в других отделах ЖКТ, включая ротовую полость, пищевод, желудок, тонкую, прямую кишки и анус. Воспаление при ЯК ограничено толстой и прямой кишками. Причем при ЯК поражается только самая внутренняя часть кишки, тогда как при БК — все слои стенки кишечника [9].

Основными симптомами ЯК являются интенсивные приступообразные боли в животе, связанные с дефекацией, диарея и гемоколит. При ЯК описаны случаи тяжелых кровотечений, в то время как при БК ректальные кровотечения возникают реже [9, 23]. БК в большинстве случаев также проявляется болью в животе и может осложняться формированием параректальных свищей [24]. К другим осложнениям БК относятся кровотечение из толстой кишки, перфорация кишечника, развитие внутрибрюшных абсцессов и токсического мегаколона [25].

Выделяют три степени тяжести (активности) БК: легкая, средняя и тяжелая [9]. О ремиссии БК можно говорить, когда симптомы заболевания купируются на фоне медикаментозного или хирургического лечения. При легкой или средней степени тяжести обычно не отмечается болей в животе или проблем с проходимость кишечника, а лечение помогает эффективно купировать большинство симптомов. При средней или тяжелой степени активности БК пациенты предъявляют жалобы на лихорадку, значительную потерю массы тела, интенсивный абдоминальный болевой синдром, периодическую тошноту, болезненную диарею (симптомы не купируются более недели), лабораторно — признаки анемии. В тяжелых случаях возникают фебрильная лихорадка, неукротимая рвота, острые боли в животе, многократный жидкий стул либо, наоборот, непроходимость кишечника, кахексия [26].

При ЯК также выделяют три степени активности [9]. Легкая степень характеризуется ректальными кровотечениями, умеренно выраженной диареей (менее четырех раз в сутки) и прокталгией (*proctalgia fugax*) — спастическими болями в районе прямой кишки, которые возникают приступообразно и могут иррадиировать в таз или нижнюю часть живота. В случае умеренной активности ЯК у пациента появляются более серьезные симптомы: частая диарея, болезненные испражнения, умеренно выраженные боли в животе, лихорадка, анемия. При тяжелой степени больной может испытывать интенсивные боли в животе, выраженную диарею (до десяти и более раз в день) с прокталгией, лихорадку (до 40 °C), значительную потерю массы тела и тяжелую анемию.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

ЯК у детей, как и у взрослых, характеризуется диффузным воспалением толстой кишки [27]. Однако в дебюте ни ЯК, ни БК не имеют ярко выраженных признаков, особенно у детей в возрасте до двух лет [28]. Более того,

Таблица. Частота симптомов воспалительных заболеваний кишечника у детей [29]

Table. Inflammatory bowel disease symptoms prevalence in children [29]

Симптом	Болезнь Крона	Язвенный колит
Общие симптомы, %		
Потеря массы тела	55–80	31–38
Лихорадка	38	Нет данных
Анорексия	2–25	6
Задержка роста	3–4	0
Летаргия	13–27	2–12
Симптомы поражения ЖКТ, %		
Боль в животе	67–86	43–62
Диарея	30–78	74–98
Ректальное кровотечение	22–49	83–84
Тошнота/рвота	6	< 1
Запор	1	0
Перианальное воспаление	6–15	0
Язвы в полости рта	5–28	13

только в 1% случаев у детей в возрасте до года удается точно определить наличие ВЗК [29]. При этом частота симптомов у детей с БК и ЯК неодинакова (см. таблицу).

У детей при ЯК примерно в 60–80% случаев наблюдается тотальное поражение кишечника [30]. Если поражение обширное, оно может распространиться на подвздошную кишку с развитием ретроградного илеита. Патологические изменения слизистой оболочки в подвздошной кишке являются прямым следствием поражения слизистой оболочки ободочной кишки. Одновременно при таких обширных изменениях воспалительный процесс в прямой кишке может быть слабо выраженным [29]. Структура форм ЯК в педиатрической популяции значительно отличается от таковой у взрослых. Так, тотальный колит регистрируют у 64% детей (15–20% у взрослых), левосторонний колит — у 24% (30–50% у взрослых), проктосигмоидит — у 8% (50% у взрослых) [11]. У детей частота тяжелых форм колита выше, чем у взрослых, и составляет примерно 25–30%, при этом заболевание может начинаться сразу с тотального колита, но чаще всего дебютирует с поражения дистальных отделов, а затем прогрессирует в проксимальном направлении [31].

В детском возрасте БК может протекать особенно тяжело — с обширным поражением слизистой оболочки ЖКТ, устойчивостью к традиционным методам лечения и высокой вероятностью рецидивов. У детей с этим заболеванием часто наблюдается тяжелое трансмуральное поражение слизистой оболочки желудка, тонкого или толстого кишечника [32]. Сложность диагностики БК заключается в том, что болезнь имеет схожие симптомы с другими вариантами поражения кишечника (ЯК, иерсиниозный илеит, туберкулезный илеотифлит, острый аппендицит или аппендикулярный инфильтрат) [33]. БК у детей может поражать любую область ЖКТ, от ротовой полости до ануса, но чаще всего возникает в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке.

Заболевание может проявляться воспалительным, пенетрирующим, стриктурирующим или комбинированным фенотипом [29].

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника

У детей с ВЗК наряду с классическими симптомами могут отмечаться и нетипичные симптомы или внекишечные проявления болезни, которые приводят к прогрессирующему развитию заболевания [34].

При этом у 8% детей внекишечные проявления ВЗК могут быть первым симптомом заболевания. Однако их спектр отличается от такового у взрослых: реже встречаются поражения опорно-двигательного аппарата, кожи и ее придатков, гепатобилиарной системы, а также крайне редко поражается орган зрения. С другой стороны, нарушение физического развития является типичным проявлением болезни у детей, а «провал весовой кривой» служит ранним признаком начала ВЗК (наблюдается у 82% детей), особенно ЯК [35].

Течение ВЗК у детей может сопровождаться хронической кровопотерей и нарушением всасывания в кишечнике [31]. Это повышает риск дефицита железа, фолиевой кислоты, витаминов B₁₂ и D [36]. Дефицит витамина D у детей ассоциирован с высоким риском рецидивов ВЗК, а поддержание концентрации этого витамина в крови выше 30 нг/мл, напротив, повышает шансы достижения клинической ремиссии [37].

У 10 и 40% детей с ЯК и БК соответственно наблюдается задержка роста [29, 31]. Основными причинами являются снижение потребления пищи, повышенная метаболическая потребность, мальабсорбция, резистентность к гормону роста, индуцированная провоспалительными цитокинами, и влияние приема глюкокортикоидов [31]. У детей с ВЗК и задержкой роста наблюдаются серьезные нарушения костного метаболизма, сопровождающиеся снижением минеральной плотности костей, что ассоциировано с высоким риском возникновения компрессионных переломов позвонков [38]. Поэтому у детей с ВЗК рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии всего тела при нарушении роста, задержке полового созревания, длительном использовании глюкокортикоидов или тяжелом течении заболевания [39].

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ КРОНА

На протяжении десятилетий терапевтической целью традиционного лечения пациентов с ВЗК оставалось купирование обострений, поддержание ремиссии, сокращение количества рецидивов, предотвращение осложнений и повышение КЖ пациентов. Однако персистирующее воспаление разной степени выраженности способно вызывать необратимые изменения в структуре кишечной стенки, которые не всегда могут быть устранены с помощью стандартных схем терапии с применением 5-аминосалицилатов, глюкокортикоидов и иммунодепрессантов [40].

Если ранее целью лечения пациентов с ВЗК было купирование острой фазы заболевания, поддержание ремиссии, снижение числа рецидивов, профилактика осложнений и повышение КЖ, то в последнее время произошла смена парадигмы терапии ВЗК, которая сейчас направлена на заживление слизистой оболочки с целью достижения длительной ремиссии [41].

Согласно результатам опроса гастроэнтерологов, 80% врачей считают «глубокую ремиссию» и восстановление слизистой оболочки (в 51% случаев) основными

критериями успешного лечения ВЗК. При этом 71% врачей полагают, что для достижения этих целей необходимо назначать многокомпонентную терапию [41].

Пациент занимает центральное место в модели оказания помощи при ВЗК, он и/или его законные представители должны активно участвовать в процессе лечения. Согласно рекомендациям Программы по выбору терапевтических мишеней при ВЗК STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) [42], информация о симптомах и результатах лабораторных анализов (например, о содержании кальпротектина в кале) помогает врачам отслеживать ответ на лечение. Ряд авторов считают, что условием эффективной терапии ВЗК являются междисциплинарный подход и разработка стратегий образовательной поддержки пациентов [43, 44].

Для эффективного лечения ВЗК необходимо определить тип заболевания еще до начала терапии. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA), период ремиссии при ЯК — это состояние, при котором уменьшаются проявления всех симптомов воспаления кишечника (кровотечения, диареи, проктита, слизистых выделений из толстой кишки) [45]. J.G. Wheeler и соавт. еще в 1992 г. пришли к выводу, что, в отличие от ЯК, ремиссия при БК должна определяться на основании оценки КЖ пациента ввиду отсутствия корреляции между симптомами заболевания и эндоскопической картиной [46].

Диетотерапия

Влияние компонентов пищи (нутрицевтиков), рациона питания и специализированных диетических протоколов на течение ВЗК является объектом пристального внимания со стороны научного сообщества. Как результат уже не вызывает сомнений, что действие этих факторов обусловлено влиянием на микробиоту кишечника [47] и иммунную систему пациента [48]. Особый интерес в этой связи вызывают результаты применения у пациентов с ВЗК средиземноморской и безглютеновой диет, а также диеты с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов (low-FODMAP) [47, 48].

Средиземноморская диета подразумевает ограниченное употребление мясных и молочных продуктов, при этом акцент делается на растительную пищу: фрукты, овощи, цельнозерновые продукты, орехи и бобовые, которые, как правило, подвергаются минимальной кулинарной обработке [47, 48]. Также рекомендуется употребление рыбы и морепродуктов, умеренное количество выдержанного сыра. Средиземноморская диета эффективна в профилактике и лечении хронических неинфекционных заболеваний, в том числе недавние исследования свидетельствуют о ее положительном влиянии на течение ВЗК [49]. Важным компонентом средиземноморской диеты является оливковое масло, которое за счет противовоспалительных [50], антиоксидантных [51], иммуномодулирующих [52] и противоопухолевых свойств [53] оказывает положительное воздействие на воспалительные процессы в кишечнике. Таким образом, применение оливкового масла в структуре диетотерапии ВЗК может иметь высокий терапевтический потенциал [47].

Негативное влияние молочных продуктов на течение ВЗК убедительно не определено. Отказ пациента от употребления молока часто обусловлен возникновением диспепсии [54], что может свидетельствовать как об усилении воспаления слизистой оболочки кишечника,

так и о лактазной недостаточности. Однако известно, что для пациентов с ВЗК характерен высокий риск остеопороза [55], а ограничение потребления молочных продуктов может усугубить проблему снижения минеральной плотности костной ткани [56]. Соответственно, коррекция диеты у пациентов с ВЗК, имеющих проблемы с переносимостью молочных продуктов, должна быть приоритетным направлением в терапии и профилактике осложнений болезни [57].

Обсуждаются противовоспалительные свойства куркумина, связанные его метаболитами, образующимися при участии микробиоты кишечника [58]. Прием куркумина стимулирует рост микроорганизмов нормального кишечного микробиома, восстанавливает барьерную функцию кишечника и снижает выработку провоспалительных медиаторов [59]. В одном из исследований было показано, что адъювантная терапия куркумином при ЯК была эффективна для достижения клинической ремиссии [60].

Включение грецких орехов в рацион питания, в том числе в структуру средиземноморской и азиатской диет, обусловлено их питательной ценностью и протективным действием для организма в отношении развития ряда заболеваний. Их состав характеризуется высоким содержанием омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, незаменимых аминокислот, витаминов, полифенольных соединений, фитостеролов и других ценных нутриентов и биоактивных компонентов, проявляющих антиоксидантные [61], противовоспалительные [62] и иммуномодулирующие свойства [63]. Требуются дальнейшие клинические исследования с целью получения надежных данных об эффективности и безопасности употребления грецких орехов у пациентов с ВЗК, необходимых для оптимизации диетотерапии пациентов с этой патологией [64].

Консервативное лечение

Критериями оценки эффективности медикаментозной терапии при ВЗК являются [65]:

- обострение (рецидив, атака) — появление типичных симптомов заболевания впервые или у больных в стадии клинической ремиссии (спонтанной или медикаментозно поддерживаемой);
- ремиссия — исчезновение типичных проявлений заболевания;
- клиническая ремиссия — отсутствие симптомов заболевания;
- эндоскопическая ремиссия — отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании;
- гистологическая ремиссия — отсутствие микроскопических признаков воспаления.

Первый шаг в лечении ВЗК — консервативная терапия. Медикаментозное лечение ВЗК направлено на купирование воспаления слизистой оболочки ЖКТ и, как следствие, достижение клинической и эндоскопической ремиссии, желательно в течение первых трех месяцев, чтобы снизить интенсивность повреждения кишечника [66]. Начальная ступень в терапии ВЗК — применение противовоспалительных препаратов: пероральных 5-аминосалицилатов и глюкокортикоидов.

Препараты на основе 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) — сульфасалазин, месалазин и другие — составляют основу лечения ЯК легкой и средней степени тяжести. Они эффективны и безопасны при правильном назначении, позволяют достичь ремиссии и предотвратить рецидивы. Оптимальная доза для индук-

ции ремиссии составляет не менее 3 г/сут, но для поддержания ремиссии достаточно принимать 1 г/сут [66]. Ректальные формы 5-АСК эффективны при левостороннем колите и проктите, могут применяться в качестве монотерапии или в сочетании с пероральными препаратами 5-АСК [67]. Из препаратов этой группы для детей в США, Великобритании, Германии и в ряде стран Азиатско-Тихоокеанского региона одобрен к применению балсалазид, для которого показан клинически значимый ответ на 8-й нед терапии у 45% детей с легкой и умеренной активностью ЯК, а ремиссия — у 12% детей [68]. Отсутствие ремиссии в течение 2 нед при применении препаратов 5-АСК является основанием для пересмотра дозы препарата и контроля приверженности пациента назначенному лечению. Если доза была подобрана правильно, но заболевание остается активным, следует усилить терапию, добавив иммунодепрессант (азатиоприн и 6-меркаптопурин). При БК терапия с применением 5-АСК оказывает лишь незначительный эффект и только при легкой форме заболевания с локализацией в подвздошной кишке, при этом препарат необходимо было принимать в достаточно высоких дозах (от 3 до 4 г/сут) [50].

Глюкокортикоиды являются основными лекарственными средствами для достижения ремиссии при активном течении ВЗК, однако их следует применять только как часть комплексной терапии [69]. Рекомендуемая доза преднизолона при обострении БК для большинства пациентов детского возраста составляет 1 мг/кг (максимальная доза — 40 мг/сут) однократно в сутки утром. При недостаточном эффекте может потребоваться увеличение дозы до 1,5 мг/кг (максимально — 60 мг/сут). Рекомендуется назначение первоначальной дозы в течение 2 нед с последующим постепенным снижением и отменой не позднее 12 нед [69]. Более продолжительное использование системных глюкокортикоидов в лечении пациентов с ВЗК нецелесообразно ввиду известного риска развития осложнений [68]. Глюкокортикоиды успешно применяют для индукции клинической ремиссии при ЯК и БК и у детей. Наиболее часто используемый препарат — будесонид, оказывающий местное действие, отличающийся низкой системной биодоступностью, обеспечивающей существенно более низкую частоту побочных эффектов, чем у «традиционных» препаратов (преднизолона, метилпреднизолона) [8].

Иммунодепрессанты, в том числе тиопурины (азатиоприн и 6-меркаптопурин), являются основными методами лечения для поддержания ремиссии при средней и тяжелой стадиях БК и ЯК, которые прогрессируют даже при приеме оптимальной дозировки 5-АСК [70]. Эффективность тиопуринов в лечении ВЗК хорошо известна. Метотрексат обычно назначают только тем пациентам, у которых эффект от тиопуринов недостаточный или отмечается их непереносимость. Эффективность метотрексата неоднозначна: по некоторым данным, при БК она подтверждена, но при ЯК результаты лечения менее убедительны [71], по другим данным, разницы в эффективности лечения пациентов с ЯК и БК нет [72].

Генно-инженерные биологические препараты для достижения ремиссии ВЗК или ее поддержания рекомендованы, если состояние пациента не улучшается при использовании только иммуномодуляторов [73]. Считается, что назначение биологического препарата возможно, если у пациента сохраняется активная форма ВЗК после как минимум 3 мес лечения иммунодепрессантами и 6 нед терапии глюкокортикоидами [74]. При сохранении активного воспаления на фоне терапии

иммунодепрессантами лечение ВЗК может быть усилено биологическим препаратом для предотвращения развития долгосрочных осложнений (стриктуры, свищи, кишечная непроходимость, токсическая дилатация и др.) [66].

При лечении ВЗК, особенно у больных с БК, широко применяется терапия top-down с назначением биологических препаратов на раннем этапе заболевания для более эффективного подавления воспалительного процесса и предотвращения осложнений. У детей с ВЗК, получавших такую терапию, были более успешное достижение краткосрочной клинической и эндоскопической ремиссии и более высокая вероятность сохранения клинической ремиссии на 52-й нед, чем у тех, кому назначали схему лечения step-up, предусматривавшую начало терапии путем применения менее активных лекарственных средств, когда задержка назначения биологического препарата может привести к необратимым изменениям в кишечнике [75]. Хотя биологическая терапия может обеспечить раннюю ремиссию и снижение вероятности хирургического вмешательства в качестве первой линии лечения вместо глюкокортикоидов, препаратов 5-АСК и иммунодепрессантов, долгосрочных данных о результатах такого лечения у детей недостаточно [76]. Кроме того, по некоторым данным, эффективность стратегии top-down может снижаться в течение 3-летнего периода наблюдения [77].

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) — адалимумаб и инфликсимаб — продемонстрировали достаточную эффективность и относительную безопасность в лечении пациентов с ВЗК [78]. Применение этих препаратов показано у детей с ВЗК, рефрактерными к глюкокортикоидам, или при развитии гормонозависимости, несмотря на терапию иммунодепрессантами [79]. Инфликсимаб и адалимумаб уже в течение многих лет разрешены к использованию в педиатрической практике [8, 10]. Показаниями для их применения у детей являются средняя и тяжелая форма БК и ЯК [66].

Обсуждаются перспективы применения голимумаба в педиатрической практике [80, 81]. В качестве альтернативы ингибиторам TNF- α у детей используют устекинумаб (моноклональное антитело, блокирующее интерлейкины 12 и 23) и ведолизумаб (селективный ингибитор $\alpha 4\beta 7$ -интегрина), которые при доказанной безопасности и эффективности имеют преимущество при лечении сопутствующих заболеваний, в том числе псориаза [82, 83]. В ближайшем будущем ожидается расширение показаний к применению новых лекарственных препаратов, например селективного ингибитора интерлейкина 23 (рисанкизумаба), который будет доступен для пациентов с ВЗК старше 16 лет. Для применения у детей планируется применение мирикизумаба, мишенью которого является субъединица p19 интерлейкина 23 [10].

В некоторых случаях, таких как острый тяжелый колит, в педиатрической практике начинают применять высокоэффективные пероральные ингибиторы янус-киназ и преобразователя сигналов/активатора транскрипционных белков JAK-STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) филготиниб, тофацитиниб, упадацитиниб, а также ингибитор сфингозин-1-фосфата озанимод [84].

Антибиотики при ВЗК обычно применяют после хирургического лечения или при развитии очагов воспаления различной локализации на фоне активного течения основного заболевания. Чаще всего используют антибиотики широкого спектра действия или метронидазол [9]. Однако по данным S. Tanida и соавт., антибиотики неэффективны при БК [85]. При этом более 10 лет назад

было показано, что **трансплантация фекальной микробиоты** (ТФМ) при рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* эффективнее, чем ванкомицин [86]. Это изменило представление о терапевтической значимости ТФМ в терапии заболеваний ЖКТ. По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, ТФМ эффективна в достижении ремиссии у пациентов с ЯК [87, 88]. Однако эффективность ТФМ для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК, а также для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с БК не подтверждена [89].

Будущие терапевтические стратегии направлены на персонализацию лечения ВЗК с учетом генотипа пациента [90], результатов серологических исследований и состава кишечного микробиома [91].

Хирургическое лечение

По некоторым данным, необходимость оперативного вмешательства возникает в 50–75% случаев при БК и у 20–30% — при ЯК [92]. Согласно другим оценкам, большинство пациентов с БК и каждый второй с ЯК рано или поздно столкнутся с необходимостью хирургического вмешательства ввиду возникших жизнеугрожающих обстоятельств [93].

Важно отметить, что оперативное вмешательство не приводит к полному излечению от БК. В течение 10 лет после проведенной резекции клинически значимый рецидив заболевания регистрируют у 36–61% больных [94]. Не вызывает сомнений эффективность лапароскопических методик при хирургическом лечении ВЗК у детей [95, 96]. Согласно консенсусу европейского общества ECCO (European Crohn's Colitis Organisation), использование лапароскопического доступа является предпочтительным при БК, поскольку при таком хирургическом подходе ниже риск осложнений и образования спаек, короче сроки госпитализации, удается добиться лучшего косметического эффекта [25].

Оперативная коррекция при БК показана в следующих случаях: наличие симптомов хронической частичной кишечной обструкции при стриктурах тонкой и толстой кишки; сочетание кишечной стриктуры разной локализации с выраженной задержкой физического развития, которое сохраняется даже при правильно подобранной терапии; наличие стриктур кишечника и внутрибрюшных инфильтратов в сочетании с межкишечными свищами [97].

Наряду с хирургической резекцией пораженного сегмента кишки при БК применяют эндоскопическую баллонную дилатацию и стриктуропластику. Однако стриктуры, как правило, рецидивируют после операции независимо от выбранного метода лечения [98]. С меньшим риском стенозирования ассоциировано использование лапароскопического метода с наложением широкого анастомоза «бок-в-бок» (функционально «конец-в-конец») [99].

Методы консервативного и хирургического лечения перианальных поражений при БК, распространенность которых достигает 19% [100], зачастую носят лишь временный характер и обладают низкой эффективностью [100]. Оптимальным для сохранения анальной континенции является метод лигатурного дренирования и сегментарной пластики с низведением лоскута у детей с БК с параректальными свищами [101, 102].

Подходы к хирургическому лечению ЯК принципиально отличаются от таковых при БК. Так, в экстренных ситуациях «золотым стандартом» хирургического вмешательства является лапароскопическая субтотальная колэктомия с формированием терминальной илеостомы.

В иных случаях при ЯК может быть выбрана одна из следующих стратегий лечения [103–105]:

- трехэтапное лечение — субтотальная колэктомия с концевой илеостомией, далее реконструктивная проктоколэктомия с формированием подвздошно-анального резервуарного анастомоза (ileal pouch–anal anastomosis; IPAA) или без него и с защитной петлевой илеостомией, после чего закрытие защитной илеостомы — показано во всех случаях тяжелого обострения ЯК у детей, находящихся на длительной стероидной терапии и имеющих выраженные нутритивные нарушения;
- двухэтапное лечение — реконструктивная проктоколэктомия с формированием IPAA-резервуара или без него и с защитной петлевой илеостомией, затем закрытие защитной илеостомы — показано у детей при отсутствии вышеуказанныхотячающих факторов;
- одноэтапное лечение — реконструктивная проктоколэктомия с формированием IPAA-резервуара или без него и без защитной илеостомы — возможно у отдельных пациентов с нетяжелым течением заболевания, не получающих глюкокортикоиды и генно-инженерные биологические препараты, при благоприятном течении оперативного вмешательства (отсутствие натяжения при низведении тонкой кишки).

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

В современных условиях оценки качества медицинской помощи и уровня удовлетворенности пациентов ключевым индикатором выступает изменение КЖ [106]. Регулярная его оценка позволяет врачам и родителям лучше понять потребности ребенка, выявить проблемные области и разработать индивидуальные стратегии, направленные не только на контроль заболевания, но и на улучшение общего благополучия [107]. У детей с ВЗК для оценки КЖ наиболее часто используют опросники IMPACT (IMPACT, IMPACT II и IMPACT III) и SHS (Short health scale), которые продемонстрировали высокие валидность и надежность в различных странах [108, 109]. При этом в Российской Федерации до настоящего времени отсутствовали стандартизированные инструменты для оценки КЖ у детей с патологией ЖКТ и в частности с ВЗК. В этом отношении интерес представляет шкала оценки гастроинтестинальных симптомов и модуля симптомов PedsQL GI (PedsQL Gastrointestinal Symptoms Scale and Symptoms Module), которая может быть применима у пациентов детского возраста с функциональными и органическими поражениями ЖКТ [110]. Отсутствие русскоязычной версии модуля PedsQL GI, несмотря на его потенциальную значимость в педиатрической практике, обусловило необходимость его адаптации и валидации в соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями [111]. Нами была проведена лингвистическая ратификация (культурная и языковая адаптация) модуля PedsQL GI [112], и на последующих этапах планируется валидация адаптированного инструмента, включающая оценку его надежности, валидности и чувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЗК представляют собой серьезную проблему в педиатрической практике, требующую комплексного подхода к диагностике и лечению. Ранняя верификация диагноза, основанная на клинических данных, результатах эндоскопических и гистологических исследований, является необходимым условием опти-

мальной стратегии ведения пациентов. Современные методы терапии (в особенности генно-инженерные биологические препараты, «малые молекулы» — химические соединения со сравнительно малой молекулярной массой, например ингибиторы янус-киназы), а также селективная хирургическая тактика позволяют достичь ремиссии и улучшить КЖ детей с ВЗК. Однако важно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента и высокий риск побочных эффектов лекарственной терапии. Необходимы дальнейшие исследования для разработки новых, более эффективных и безопасных методов лечения ВЗК у детей, а также для понимания патогенетических механизмов развития этих заболеваний. Междисциплинарный подход с участием гастроэнтерологов, педиатров, хирургов и диетологов является важным условием успешного ведения пациентов с ВЗК в педиатрической практике. Кроме того, для всесторонней оценки КЖ у детей с ВЗК целесообразно использовать специализированный модуль опросника, позволяющий детально исследовать влияние гастроинтестинальных симптомов на общее благополучие каждого ребенка с этой патологией.

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.Л. Аракелян — написание черновика рукописи.

А.Н. Сурков — определение концепции.

Е.Е. Бессонов — анализ данных, написание черновика рукописи.

В.В. Сытков — написание черновика рукописи.

С.Д. Гетманов — написание черновика рукописи.

С.Т. Фатуллаев — написание черновика рукописи.

Н.А. Изотова — написание черновика рукописи.

А.Д. Малякина — написание черновика рукописи.

З.Е. Власова — написание черновика рукописи.

Е.Н. Ильяшенко — написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna L. Arakelyan — manuscript draft writing.

Andrey N. Surkov — study concept.

Evgeny E. Bessonov — data analysis, manuscript draft writing.

Valentin V. Sytkov — manuscript draft writing.

Stanislav D. Getmanov — manuscript draft writing.

Sadig T. Fatullaev — manuscript draft writing.

Nataly A. Izotova — manuscript draft writing.

Alina D. Malyakina — manuscript draft writing.

Zlata E. Vlasova — manuscript draft writing.

Elizaveta N. Il'yashenko — manuscript draft writing.

ORCID

А.Л. Аракелян

<https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Е.Е. Бессонов

<https://orcid.org/0000-0001-5549-857X>

В.В. Сытьков

<https://orcid.org/0000-0001-6152-5693>

С.Д. Гетманов

<https://orcid.org/0009-0004-1751-1293>

С.Т. Фатуллаев

<https://orcid.org/0009-0008-0449-2053>

Н.А. Изотова

<https://orcid.org/0009-0005-8188-9589>

А.Д. Малякина

<https://orcid.org/0009-0004-4114-8236>

З.Е. Власова

<https://orcid.org/0009-0004-5551-8576>

Е.Н. Ильяшенко

<https://orcid.org/0009-0007-8349-4286>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2023;50(3):411–427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.009>
2. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(10):1047–1053. doi: <https://doi.org/10.1002/ueg2.12319>
3. Стамболцян В.Ш., Бакулин И.Г., Асланов Б.И., Кириллова А.А. Воспалительные заболевания кишечника: эпидемиология и факторы риска (обзор литературы) // *Колoproктология*. — 2024. — Т. 23. — № 4. — С. 148–158. — doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-148-158> [Stambolcjan VSh, Bakulin IG, Aslanov BI, Kirillova AA. Inflammatory Bowel Diseases: Epidemiology and Risk Factors (Literature Review). *Koloproktologiya*. 2024;23(4):148–158. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-148-158>]
4. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin N Am*. 2019;99(6):1177–1183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.008>
5. Khalili H. The Changing Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: What Goes Up May Come Down. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(4):591–592. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz186>
6. Khan R, Kuenzig ME, Benchimol EI. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2023;52(3):483–496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2023.05.001>
7. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–1159.e4. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282>
8. Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*. 2010;157(2):233–239.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.024>
9. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–122. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>
10. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2023. — Т. 33. — № 6. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>]
11. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005;146(1):35–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.043>
12. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 9. — № 2. — С. 66–73. — doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166> [Knyazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(2):66–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>]
13. Плотникова Е.Ю., Чашкова Е.Ю. Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника // *Лечащий врач*. — 2019. — № 8. — С. 14–20. [Plotnikova E.Yu., Chashkova E.Yu. Some aspects of treating inflammatory intestinal diseases. *Lechaschii Vrach*. 2019;(8):14–20. (In Russ).]
14. Ashton JJ, Barakat FM, Barnes C, et al. Incidence and Prevalence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Continues to Increase in the South of England. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(2):e20–e24. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003511>
15. Torres J, Gomes C, Jensen CB, et al. Risk Factors for Developing Inflammatory Bowel Disease Within and Across Families with a Family History of IBD. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):30–36. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac111>
16. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2388. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13122388>
17. Vatn MH, Sandvik AK. Inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):748–762. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1033000>
18. Glick SR, Carvalho RS. Inflammatory bowel disease. *Pediatr Rev*. 2011;32(1):14–24; quiz 25. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.32-1-14>
19. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–753. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
20. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
21. Ström A, Jansson S, Wewer MD, et al. Perianal Disease in Pediatric-Onset Crohn's Disease: Incidence, Disease Course, and Long-Term Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;S1542-3565(25)00492-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.05.015>
22. Marín-Jiménez I, Gomollón F. Year 2005: Clinical, serological and molecular classification of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(7):383–384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.02.010>
23. Echarrri Piudo A. Inflammatory bowel disease — Newer models of care. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(8):577–578. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2019.6495/2019>
24. Singeap AM, Sfarti C, Girleanu I, et al. Reclassification of Inflammatory Bowel Disease Type Unclassified by Small Bowel Capsule Endoscopy. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2064. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59122064>
25. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155–168. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>
26. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. *Детская гастроэнтерология: национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — 864 с. [Bel'mer SV, Razumovskii AYU, Khavkin AI. *Detskaya gastroenterologiya*: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 864 p.]
27. Gordon IO, Abushamma S, Kurowski JA, et al. Paediatric Ulcerative Colitis Is a Fibrotic Disease and Is Linked with Chronicity of Inflammation. *J Crohns Colitis*. 2022;16(5):804–821. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab216>
28. Cucinotta U, Arrigo S, Dipasquale V, et al. Clinical Course of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(5):590–595. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003730>

29. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 2021;68:121–142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2021.05.005>
30. Ганджальян Д.А., Вафина А.Р., Датхужева Д.А. Неспецифический язвенный колит среди детей. Этиопатогенез и лечение // *Инновации. Наука. Образование*. — 2022. — № 62. — С. 56–70. [Gandzhalyan DA, Vafina AR, Dathuzheva DA. Nespetsificheskii yavennyi kolit sredi detei. Etiopatogenez i lechenie. *Innovacii. Nauka. Obrazovanie*. 2022;(62):56–70. (In Russ).]
31. Назаренко О.Н., Кастюкевич Л.И., Горная Н.Н. и др. Диагностика и лечение язвенного колита у детей // *Педиатрия. Восточная Европа*. — 2021. — Т. 9. — № 4. — С. 634–651. — doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.011> [Nazarenko ON, Kastyukevich LI, Gornaya NN, et al. Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis in Children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2021;9(4):634–651. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.011>]
32. Qin X. Why is damage limited to the mucosa in ulcerative colitis but transmural in Crohn's disease? *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013;4(3):63–64. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgpr.v4.i3.63>
33. Самойло И.С., Аминова А.И., Ерюшова Т.Ю. и др. Необычное начало и течение болезни Крона у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2024. — № 6. — С. 221–224. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-221-224> [Samolygo IS, Aminova AI, Eryushova TYu, et al. Unusual Onset and Course of Crohn's Disease in Children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(6):221–224. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-221-224>]
34. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2023;151(1):e2022058037. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058037>
35. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В. и др. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — № 8. — С. 62–66. [Yablokova EA, Gorelov AV, Sichinava IV, et al. For extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(8):62–66. (In Russ).]
36. Kamel AY, Johnson ZD, Hernandez I, et al. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: an incidence analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(10):1186–1192. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002821>
37. Hommel KA, Ramsey RR, Gray WN, Denson LA. Digital Therapeutic Self-Management Intervention in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(1):38–42. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003623>
38. Collen LV, Snapper SB, Gordon RJ. Vertebral Compression Fractures in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *JPGN Rep*. 2023;4(1):e283. doi: <https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000283>
39. Attauabi M, Madsen GR, Holm JP, et al. Incidence of Osteoporosis and Osteopenia in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;izaf063. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaf063>
40. Wang M, Shi J, Yu C, et al. Emerging strategy towards mucosal healing in inflammatory bowel disease: what the future holds? *Front Immunol*. 2023;14:1298186. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1298186>
41. Bernardo D, Raimundo Fernandes S, Araujo Correia L. Treat to target in inflammatory bowel disease—a survey of treatment strategies amongst Portuguese doctors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(8):593–597. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2019.6029/2018>
42. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
43. Brunet-Houdard S, Monmousseau F, Berthon G, et al. How are patients' preferences for anti-TNF influenced by quality of life? A discrete choice experiment in Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(11):1312–1320. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2085057>
44. Casellas F, Navarro E, Amil P, et al. Development and validation of the QUECOMIICAT questionnaire: a tool to assess disease-related knowledge in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(8):586–592. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2019.6298/2019>
45. Iacucci M, Parigi TL, Del Amor R, et al. Artificial Intelligence Enabled Histological Prediction of Remission or Activity and Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2023;164(7):1180–1188.e2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.031>
46. Wang K, Huang L, Huang W, et al. Predictive Value of CT Enterography Index for Postoperative Intra-abdominal Septic Complications in Patients With Crohn's Disease: Implications for Surgical Decision-Making. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(8):964–976. doi: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001796>
47. Хавкин А.И., Налетов А.В., Мацынина М.А. Противовоспалительные эффекты оливкового масла и его компонентов. Перспективы применения в лечении воспалительных заболеваний кишечника // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 3. — С. 249–255. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Matsynina MA. Anti-inflammatory Effects of Olive Oil and Its Components. Prospects of Application in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):249–255. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2754>]
48. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of Low-FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2020;158(1):176–188.e7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.024>
49. Chicco F, Magri S, Cingolani A, et al. Multidimensional impact of Mediterranean diet on IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa097>
50. La Russa T, Oliverio M, Suraci E, et al. Oleuropein Decreases Cyclooxygenase-2 and Interleukin-17 Expression and Attenuates Inflammatory Damage in Colonic Samples from Ulcerative Colitis Patients. *Nutrients*. 2017;9(4):391. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040391>
51. Cardeno A, Sanchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, Alarcón-De-La-Lastra C. Unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil inhibits the inflammatory response in LPS-activated murine macrophages. *Food Chem*. 2014;147:117–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.117>
52. Vezza T, Algieri F, Rodríguez-Nogales A, et al. Immunomodulatory properties of Olea europaea leaf extract in intestinal inflammation. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(10):1601066. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201601066>
53. Lopez de las Hazas MC, Piñol C, Macià A, Motilva MJ. Hydroxytyrosol and the Colonic Metabolites Derived from Virgin Olive Oil Intake Induce Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Colon Cancer Cells. *J Agric Food Chem*. 2017;65(31):6467–6476. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04933>
54. Hu J, Chen W, Zhu R, et al. Dietary risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: a cohort study with paired healthy relatives as controls. *Eur J Nutr*. 2025;64(3):123. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-025-03598-w>
55. Masip E, Donat E, Polo Miquel B, Ribes-Koninckx C. Bone mineral density in Spanish children at the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):96. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00945-2>
56. Ahn MB, Yoo IH. Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Newly Diagnosed Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023;15(24):5048. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15245048>
57. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Налетов А.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника и молочные продукты // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 5. — С. 455–461. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2800> [Khavkin AI, Bogdanova NM, Nalyotov AV, et al. Inflammatory Bowel Diseases and Dairy Products. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):455–461. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2800>]
58. Scazzocchio B, Minghetti L, D'Archivio M. Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for

- the Health Effects of Curcumin. *Nutrients*. 2020;12(9):2499. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12092499>
59. Хавкин А.И., Налетов А.В. Куркумин — новое направление дополнительной терапии язвенного колита // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 6. — С. 534–538. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2840> [Khavkin AI, Nalyotov AV. Curcumin as a Novel Trend in Adjunctive Therapy for Ulcerative Colitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):534–538. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2840>]
60. Yin J, Wei L, Wang N, et al. Efficacy and safety of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol*. 2022;289:115041. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115041>
61. Zhao H, Li J, Zhao J, et al. Antioxidant effects of compound walnut oil capsule in mice aging model induced by D-galactose. *Food Nutr Res*. 2018;62. doi: <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1371>
62. Li L, Wang S, Zhang T, et al. Walnut peptide alleviates obesity, inflammation and dyslipidemia in mice fed a high-fat diet by modulating the intestinal flora and metabolites. *Front Immunol*. 2023;14:1305656. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1305656>
63. Miao F, Shan C, Shah SA, et al. D. Effect of walnut (*Juglans sigillata*) oil on intestinal antioxidant, anti-inflammatory, immunity, and gut microbiota modulation in mice. *J Food Biochem*. 2021;45(1):e13567. doi: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13567>
64. Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынин А.Н., Стрионова В.С. Перспективы использования грецких орехов в качестве компонента диетотерапии при воспалительных заболеваниях кишечника // *Педиатрическая фармакология*. — 2025. — Т. 22. — № 1. — С. 56–61. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2853> [Nalyotov AV, Khavkin AI, Matsynin AN, Strionova VS. Potential of Using Walnuts as a Part of Nutritional Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):56–61. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2853>]
65. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021;161(1):47–65. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.063>
66. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2014–2025. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001396>
67. James SL, Irving PM, Garry RB, Gibson PR. Management of distal ulcerative colitis: frequently asked questions analysis. *Intern Med J*. 2008;38(2):114–119. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01601.x>
68. Quiros JA, Heyman MB, Pohl JF, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of balsalazide in pediatric patients with mild-to-moderate active ulcerative colitis: results of a randomized, double-blind study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(5):571–579. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819bcac4>
69. Jois A, Alex G. Inflammatory Bowel Disease in Children. *Indian J Pediatr*. 2024;91(5):490–498. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04671-0>
70. Никонов Е.Л., Аксенов В.А., Скворцова Т.А., Жарова М.Е. Иммуноterapia воспалительных заболеваний кишечника // *Доктор.Ру*. — 2019. — № 10. — С. 31–37. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37> [Nikonov EL, Aksyonov VA, Skvortsova TA, Zharova ME. Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease. *Doctor.Ru*. 2019;(10):31–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37>]
71. Михайлова Т.Л., Макаrchук П.А., Головенко О.В., Веселов А.В. Лечение язвенного колита: опыт применения метотрексата в ГНЦ колопроктологии // *Фарматека*. — 2011. — № 2. — С. 47–49. [Mikhailova TL, Makarchuk PA, Golovenko OV, Veselov AV. Lechenie yavennogo kolita: opyt primeneniya metoreksata v GNTs koloproktologii. *Farmateka*. 2011;(2):47–49. (In Russ).]
72. Wang M, Zhao J, Wang H, et al. Methotrexate showed efficacy both in Crohn's disease and ulcerative colitis, predictors of surgery were identified in patients initially treated with methotrexate monotherapy. *Front Pharmacol*. 2022;13:996065. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.996065>
73. Jagt JZ, Galestin SE, Claesen J, et al. Safety of Accelerated Infliximab Infusions in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(3):373–380. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003865>
74. Liu J, Di B, Xu LL. Recent advances in the treatment of IBD: Targets, mechanisms and related therapies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023;71-72:1–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.07.001>
75. Jongsma MME, Aardoom MA, Cozijnsen MA, et al. First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2022;71(1):34–42. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322339>
76. Tsui JJ, Huynh HQ. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):413–424. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0253>
77. Lee YS, Baek SH, Kim MJ, et al. Efficacy of early infliximab treatment for pediatric Crohn's disease: a three-year follow-up. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012;15(4):243–249. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2012.15.4.243>
78. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource. *J Crohns Colitis*. 2024;18(6):790–800. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad203>
79. Scarallo L, Bolasco G, Barp J, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Withdrawal in Children With Inflammatory Bowel Disease in Endoscopic and Histologic Remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(2):183–191. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izab046>
80. Dragoni G, Le Grazie M, Orlandini B, Rogai F. Golimumab in inflammatory bowel diseases: present and future scenarios. *Clin J Gastroenterol*. 2019;12(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0906-9>
81. Ylisaukko-Oja T, Puttonen M, Jokelainen J, et al. Dose-escalation of adalimumab, golimumab or ustekinumab in inflammatory bowel diseases: characterization and implications in real-life clinical practice. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(4):415–423. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.2014950>
82. Chavannes M, Martinez-Vinson C, Hart L, et al. Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: A multi-centred cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):578–84. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy206>
83. Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1230–1237. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx082>
84. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017;66(2):199–209. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312912>
85. Tanida S, Mizoshita T, Ozeki K, et al. The first case of biological therapy discontinuation after a complete remission induced by maintenance therapy with adalimumab for refractory ulcerative colitis. *J Clin Med Res*. 2015;7(2):118–121. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr1991w>
86. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407–415. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
87. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1218–1228. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30182-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30182-4)
88. Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):213–224. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.14173>
89. Imdad A, Pandit NG, Zaman M, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2023;4(4):CD012774. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012774.pub3>
90. Kohli A, Moss AC. Personalizing therapy selection in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(4):431–438. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2185605>
91. Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, et al. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3817. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043817>
92. Лобаков А.И., Филижанко В.Н., Богомазов Ю.К. и др. Результаты хирургического лечения осложненных форм воспалительных заболеваний кишечника // *Колопроктология*. — 2011. — № S3. — С. 130–131. [Lobakov AI, Filizhanko VN, Bogomazov YuK, et al. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya oslozhnennykh form vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika. *Koloproktologiya*. 2011;(S3):130–131. (In Russ).]
93. Ullrich SJ, Frischer JS. Surgical management of complicated Crohn's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2024;33(2):151399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2024.151399>
94. Bachour SP, Click BH. Clinical Update on the Prevention and Management of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024;26(2):41–52. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00911-7>
95. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):1–16. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx061>
96. Яблокова Е.А., Хавкин А.И., Лохматов М.М. и др. Предикторы хирургического вмешательства в дебюте стенозирующей болезни Крона у подростка 15 лет // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — № 6. — С. 171–177. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-171-177> [Yablokova EA, Khavkin AI, Lokhmatov MM, et al. Predictors of surgical intervention in the onset of stenotic Crohn's disease in a 15-year-old teenager. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(6):171–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-171-177>]
97. Поддубный И.В., Алиева Э.И., Сытьков В.В. и др. Плановые лапароскопические резекции кишечника у детей с болезнью Крона // *Вопросы практической педиатрии*. — 2023. — Т. 18. — № 4. — С. 13–19. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-4-13-19> [Poddubny IV, Alieva EI, Sytkov VV, et al. Elective laparoscopic bowel resections in children with Crohn's disease. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(4):13–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-4-13-19>]
98. Boscarelli A, Bramuzzo M. Pediatric stricturing Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(12):1651–1654. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i12.1651>
99. Newton C, Fichera A. Anastomosis after Bowel Resection for Crohn's Disease: State of the Art Review. *Clin Colon Rectal Surg*. 2024;38(2):104–112. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1786534>
100. Gaertner WB, Burgess PL, Davids JS, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(8):964–985. doi: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002473>
101. ЩербакOVA О.В., Разумовский А.Ю., Шумилов П.В., Ионов А.Л. Выбор оптимальной стратегии лечения детей с болезнью Крона и кроноподобными иммунодефицитами с перианальными поражениями // *Вопросы детской диетологии*. — 2019. — Т. 17. — № 1. — С. 7–16. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-1-7-16> [Shcherbakova OV, Razumovskiy AY, Shumilov PV, Ionov AL. The choice of the optimal strategy for treatment of children with Crohn's disease and Crohn-like immunodeficiencies with perianal lesions. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2019;17(1):7–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-1-7-16>]
102. ЩербакOVA О.В., Разумовский А.Ю., Шумилов П.В., Сытьков В.В. Хирургические подходы к лечению детей и подростков с перианальной болезнью Крона // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. — 2019. — № 4. — С. 45–55. [Shcherbakova OV, Razumovskiy AY, Shumilov PV, Sytkov VV. Surgical Approaches to the Treatment of Children and Adolescents with Perianal Crohn's Disease. *Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii*. 2019;(4):45–55. (In Russ).]
103. Hansen R, Meade S, Beattie RM, et al. Adaptations to the current ECCO/ESPGHAN guidelines on the management of paediatric acute severe colitis in the context of the COVID-19 pandemic: a RAND appropriateness panel. *Gut*. 2021;70(6):1044–1052. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322449>
104. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):292–310. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002036>
105. Ochoa B, McMahon L. Surgery for ulcerative colitis. *Semin Pediatr Surg*. 2024;33(2):151404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2024.151404>
106. Marzo RR, Bhattacharya S, Ujang NB, et al. The impact of service quality provided by health-care centers and physicians on patient satisfaction. *J Educ Health Promot*. 2021;10:160. doi: https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_979_20
107. Tham SW, Rollins MD, Reeder RW, et al. Health-related quality of life in children with Hirschsprung disease and children with functional constipation: Parent-child variability. *J Pediatr Surg*. 2022;57(8):1694–1700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.04.009>
108. Park SK, Ko BM, Goong HJ, et al. Short health scale: A valid measure of health-related quality of life in Korean-speaking patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19):3530–3537. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i19.3530>
109. Vanhelst J, Béghin L, Dumez E, et al. Validation of the IMPACT-III Questionnaire in French Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(4):e71–e76. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003716>
110. Varni JW, Bendo CB, Nurko S, et al. Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *J Pediatr*. 2015;166(1):85–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.022>
111. Tan YH, Siew JX, Thomas B, Ng KC. Patient-reported outcome measures and value-based medicine in paediatrics: a timely review. *Singapore Med J*. 2023;64(5):285–293. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2021102>
112. Аракелян А.Л., Сурков А.Н., Баранов А.А. и др. Лингвистическая корректность и достоверность содержания русской версии модуля гастроинтестинальных симптомов опросника PedsQL™ для пациентов педиатрического профиля // *Педиатрическая фармакология*. — 2023. — Т. 20. — № 2. — С. 112–119. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2553> [Arakelyan AL, Surkov AN, Baranov AA, et al. Linguistic accuracy and authenticity of the content of the Russian version of the module of gastrointestinal symptoms of the PedsQL™ questionnaire for pediatric patients. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(2):112–119. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2553>]

**А.И. Хавкин^{1, 3}, А.В. Налетов², Е.В. Павловская^{4, 5}, Е.А. Яблокова^{1, 6},
В.А. Курьянинова⁷, А.Н. Султанова⁸, К.Д. Завражная¹**

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация

² Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

⁴ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи,
Москва, Российская Федерация

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

⁶ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

⁷ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

⁸ Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

Качество жизни пациентов с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету: обзор литературы

Контактная информация:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства, профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, тел.: +7 (499) 237-02-23, e-mail: nikid@gmail.ru

Статья поступила: 16.04.2025, принята к печати: 16.06.2025

Единственным эффективным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений в настоящее время является строгая пожизненная безглютеновая диета, соблюдение которой нередко представляется достаточно непростой задачей. В обзоре представлен анализ современных данных о качестве жизни (КЖ) пациентов с целиакией при проведении безглютеновой диеты. Отмечено значимое влияние на КЖ внекишечных проявлений болезни, возникающих на фоне диетотерапии. Вместе с тем, использование оценки КЖ для определения эффективности диетотерапии детей с целиакией изучено недостаточно. Обсуждается необходимость психологической коррекции и социальной адаптации больных целиакией.

Ключевые слова: целиакия, безглютеновая диета, качество жизни, внекишечные симптомы, опросник

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Павловская Е.В., Яблокова Е.А., Курьянинова В.А., Султанова А.Н., Завражная К.Д. Качество жизни пациентов с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету: обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(3):157–161. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2923>

**Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Andrew V. Nalyotov², Elena V. Pavlovskaya^{4, 5}, Ekaterina A. Yablokova^{1, 6},
Viktoriya A. Kur'yaninova⁷, Aklima N. Sultanova⁸, Kristina D. Zavrazhnaya¹**

¹ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

² Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation

³ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

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

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁷ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

⁸ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Quality of Life of Patients with Celiac Disease on Gluten-Free Diet: Narrative Review

Nowadays the only effective method of celiac disease management and preventing its complications is strict lifelong gluten-free diet. Compliance to it can be considerably difficult. This review provides the analysis of updated data on the quality of life (QoL) of patients with celiac disease on gluten-free diet. Significant impact of extraintestinal symptoms on QoL occurring during nutritional treatment was noted. However, the use of QoL assessment to determine the nutritional treatment efficacy in children with celiac disease has not been sufficiently studied. The need for psychological correction and social adaptation of patients with celiac disease is discussed.

Keywords: celiac disease, gluten-free diet, quality of life, extraintestinal symptoms, questionnaire

For citation: Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V., Pavlovskaya Elena V., Yablokova Ekaterina A., Kur'yaninova Viktoriya A., Sultanova Aklima N., Zavrazhnaya Kristina D. Quality of Life of Patients with Celiac Disease on Gluten-Free Diet: Narrative Review. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(3):157–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2923>

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее вследствие употребления глютена у людей с генетической предрасположенностью, характеризующееся воспалительным поражением тонкой кишки в результате иммунного ответа, опосредованного Т-клетками [1]. Распространенность целиакии в популяции достигает 1% [2]. Типичная форма заболевания характеризуется развитием синдрома мальабсорбции, который проявляется хронической диареей, вздутием живота и абдоминальным болевым синдромом, потерей массы тела и задержкой роста у младенцев [3]. Одновременно с этим у пациентов с целиакией часто регистрируются и внекишечные симптомы болезни, в том числе хроническая усталость, депрессия, тревожность, головная боль, остеопороз, бесплодие, гипотиреоз, поражения кожи (дерматит Дюринга и алопеция) [3]. У некоторых пациентов заболевание протекает бессимптомно при сохранении высокого риска развития осложнений по причине низкой приверженности терапии [4].

Единственным эффективным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений в настоящее время является строгая пожизненная безглютеновая диета [3]. Это достаточно сложная задача, поскольку требует изменения привычек питания на протяжении всей жизни. Кроме того, изменение рациона питания нередко осложняется отсутствием информации и рекомендаций по приготовлению блюд, не содержащих глютен, высокой стоимостью безглютеновых продуктов, риском контаминации глютенем этих продуктов или готовых безглютеновых блюд [5]. Указанные причины в некоторых случаях приводят к социальной изоляции лиц с непереносимостью глютена [6].

СОВРЕМЕННЫЕ ОПРОСНИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Сочетание клинических симптомов целиакии, сопутствующих психоэмоциональных нарушений, социальной дезадаптации напрямую связано с качеством жизни (КЖ) пациентов [4]. Оценка КЖ человека в современной системе здравоохранения рассматривается как интегральный показатель его физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, в основе которого лежит субъективное восприятие [7]. Специальные методики, используемые для оценки КЖ пациентов, страдающих целиакией, учитывают особенности течения заболевания, а также психологические и социальные трудности, возникающие в жизни больного при соблюдении безглютеновой диеты [4].

По данным систематического обзора A.L. Falcomer и соавт., разработано семь опросников для оценки КЖ у таких пациентов, из них чаще всего применяли «Опросник при целиакии» (Celiac Disease Questionnaire; CDQ) и «Качество жизни при целиакии» (Celiac Disease Specific Quality of Life; CDQL) — в 21 и 17 исследованиях из 43 изученных. CDQ в большей степени сфокусирован на оценке физических и психических симптомов болезни, а CDQL — на эмоциональных последствиях пожизненного соблюдения безглютеновой диеты [4].

S. Coburn и соавт. (2025) разработали еще один специализированный опросник для детей с целиакией (Celiac Disease Life Inventory of Family Experiences; CDLIFE). Опросник позволяет получить представление о КЖ детей в возрасте от 2 до 18 лет, охватывая важные аспекты физического и психологического здоровья. Авторы указывают, что использование CDLIFE поможет

выявить и отслеживать семьи, нуждающиеся в психологической поддержке [8].

КИШЕЧНЫЕ И ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ ПРИ СОБЛЮДЕНИИ БЕЗГЛУТЕНОВОЙ ДИЕТЫ

Следует понимать, что полное исключение глютена из рациона может оказаться недостижимой задачей [5], при этом поступление даже небольшого его количества способно привести к сохранению гастроинтестинальных и внекишечных симптомов целиакии. Так, даже при строгом соблюдении безглютеновой диеты у 20–40% взрослых пациентов сохраняются различные проявления заболевания [9–12], что может указывать в том числе и на наличие сопутствующей патологии — пищевой аллергии, синдрома раздраженного кишечника, нецелиакийной чувствительности к глютену, непереносимости других компонентов пищи [2]. Однако в ряде случаев причина неэффективности безглютеновой диеты остается неустановленной [10, 13, 14].

В исследовании S. Roos и соавт. (726 взрослых с целиакией) сохранение симптомов заболевания (диарея, боль в животе, заложенность носа) при соблюдении безглютеновой диеты отмечено у более 40% пациентов [11]. КЖ у таких пациентов ниже (по 5 из 9 пунктов опросника удовлетворенности жизнью — Life Satisfaction Questionnaire 9) в сравнении с пациентами, у которых отсутствовали клинические проявления заболевания [11].

О сохранении клинических симптомов целиакии более 6 мес у 15% детей на фоне строгого соблюдения безглютеновой диеты сообщили G. Veeraraghavan и соавт. [14]. Показано также, что предикторами сохранения симптомов заболевания при переходе на безглютеновую диету являются боль в животе, запор и отсутствие вздутия живота на момент установления диагноза целиакии. Среди причин сохранения симптомов болезни были непереносимость лактозы (у 9%), гастроэзофагеальный рефлюкс (у 8%), функциональная боль в животе (у 7%), синдром раздраженного кишечника (у 3%), депрессия/тревожность (у 3%), эозинофильный эзофагит (у 2%), пищевая аллергия (у 1%), расстройство пищевого поведения (у 1%), язва желудка, ассоциированная с *Helicobacter pylori* (у 1%), лимфоцитарный колит (у 1%) и аэрофагия (у 1%). В 13% случаев причина сохранения симптомов заболевания не была установлена [14].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Поддержание строгой безглютеновой диеты и минимизация потребления продуктов с высокой степенью переработки (так называемые ультрапереработанные продукты с высокой калорийностью, но с низким содержанием белка, пищевых волокон, микроэлементов и биологически активных веществ [15]) могут иметь важное значение для повышения КЖ подростков и молодых людей с целиакией [16].

В исследовании A.E. Ofli и соавт. было изучено КЖ 45 пациентов в возрасте 8–14 лет с целиакией. Группу контроля составили 48 здоровых детей. Установлено, что оценка КЖ пациентов, выполненная с использованием опросника Pediatric Quality of Life (PedsQL), была ниже, чем у детей группы контроля [17].

В систематический обзор Z. Nikniaz и соавт. были включены 26 работ, в которых изучали КЖ у детей и подростков с целиакией в сравнении со здоровыми детьми. Установлено, что оценка КЖ с использованием общего опросника PedsQL у больных не отличалась от таковой у здоровых. Только в 4 из 11 исследований подтверждена

корреляция между показателями КЖ и соблюдением безглютеновой диеты, а в 2 из 4 — отрицательная связь между параметрами КЖ и возрастом пациентов на момент верификации диагноза [18].

В исследовании с интервалом в 5 лет в 80 семьях проведена динамическая оценка КЖ родителей детей с целиакией [19]. В итоге не было выявлено существенных изменений в показателях Coeliac Disease Dutch Questionnaire (CDDUX) и PedsQL у детей и их родителей по сравнению с исходной оценкой, проведенной 5 годами ранее. Общий показатель CDDUX отражал удовлетворительное КЖ, в то время как для общего балла по PedsQL он соответствовал оценке «высокий — очень высокий». Существенное снижение баллов через 5 лет было установлено лишь по шкале «Эмоциональное функционирование» в анкете PedsQL. Более низкая оценка КЖ по опроснику CDDUX отмечена у пациентов, нарушавших безглютеновую диету (осознанно или неосознанно употреблявших в пищу продукты, содержащие глютен), по шкале «Физическое функционирование» опросника PedsQL — у пациентов с высоким титром антител к тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови или наличием сопутствующих заболеваний.

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительность заболевания оказывает незначительное негативное влияние на КЖ пациента. Кроме того, стабильно высокая оценка PedsQL может быть отражением постепенной адаптации семей больных целиакией к борьбе с этим хроническим заболеванием. Авторами подтверждено, что соблюдение безглютеновой диеты является определяющим фактором КЖ в долгосрочной перспективе [19].

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕЗАДАПТАЦИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Стойкие симптомы целиакии ведут не только к снижению физического функционирования и КЖ, но и с высокой вероятностью к возникновению тревоги и депрессии [20]. В то время как некоторым пациентам безглютеновая диета помогает справиться с тревогой и депрессией, у других психологическая напряженность сохраняется или проявляется даже после нормализации характера стула, исчезновения метеоризма и флатуленции, ликвидации дефицитных состояний, обусловленных мальабсорбцией [21, 22]. Строгое соблюдение безглютеновой диеты требует пристального внимания к режиму питания. У некоторых пациентов с целиакией могут развиться сильное беспокойство по поводу воздействия глютена, а иногда и нереалистичные представления о рационе питания и образе жизни, что реализуется в расстройства пищевого поведения [23].

В исследовании С. Dochat и соавт. была предпринята попытка выяснить связь выраженности клинических симптомов с приверженностью безглютеновой диете, психологическими характеристиками личности пациента и особенностями КЖ.

По итогам обследования 523 пациентов взрослого возраста было выделено четыре профиля течения заболевания:

- 1) с незначительными или отсутствующими симптомами и отличным субъективным здоровьем (37% выборки);
- 2) с нечастыми симптомами и хорошим субъективным здоровьем (33%);
- 3) со случайными симптомами и удовлетворительной или плохой субъективной оценкой состояния здоровья (24%);
- 4) с частыми или постоянными симптомами и плохой субъективной оценкой состояния здоровья (6%).

При этом выраженность клинических симптомов и приверженность безглютеновой диете не влияли на психоэмоциональное состояние пациента и его КЖ. Незначительная выраженность клинических симптомов не обязательно приводит к положительному влиянию на психическое здоровье и КЖ, что предполагает пользу от применения поведенческой терапии пациентов с целиакией [24].

В исследовании J.W. Cadenhead и соавт. участвовали 30 подростков с целиакией в возрасте от 13 до 17 лет, соблюдавших безглютеновую диету в течение как минимум одного года [25]. Более половины обследованных (53%) продемонстрировали неадаптивное пищевое поведение — модель питания, не соответствующую физиологическим потребностям организма, что сочеталось со снижением показателей КЖ. Авторы исследования рекомендовали постоянное наблюдение пациентов с целиакией у гастроэнтеролога и диетолога, а при возникновении психологических проблем и социальной дезадаптации — обеспечение психосоциального сопровождения подростков [25].

В исследовании И.Н. Захаровой и соавт. проведен анализ медико-социальных факторов, влияющих на доступность и приверженность безглютеновой диете. В исследование включены 200 семей, воспитывающих детей с целиакией и проживающих на юге России. Трудности в соблюдении диеты выявлены у 87% семей, 75% вынуждены отказаться от путешествий с детьми, 56% не имели возможности посещать места общественного питания (рестораны, кафе), 90% указали на сложности в приобретении безглютеновых продуктов. Установлено, что строгое соблюдение безглютеновой диеты в школьном возрасте наблюдается намного реже относительно детей дошкольного возраста.

Среди причин осознанного нарушения диеты — высокая стоимость безглютеновых продуктов. При этом строгое соблюдение безглютеновой диеты у детей, страдающих целиакией, ассоциировано с развитием агрессии, раздражительностью, высоким уровнем тревожности и даже депрессии. Главными проблемами семей, в которых воспитываются дети с целиакией, являются социально-психологическая дезадаптация больного, ограниченные финансовые возможности для приобретения безглютеновой продукции и перестройка режима питания в целом. Авторы приходят к выводу, что психологическая работа с больными целиакией и их семьями положительно отразится как на процессе адаптации пациента к заболеванию, так и на эффективности терапии [5].

В исследовании А. Belpinar и соавт. были включены 98 детей с целиакией (средний возраст — 12 лет), которые проходили обследование в 2021–2022 гг. Установлено, что пациенты с целиакией имели более высокие оценки тревожности и депрессии и более низкие оценки КЖ в сравнении со здоровыми детьми. При этом уровень тревожности отрицательно коррелировал с оценкой КЖ. Авторы приходят к выводу, что дети с целиакией испытывают высокий уровень депрессии и тревожности наряду с проблемами физической функциональности и психосоциального здоровья, что негативно влияет на их КЖ [26].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ ПО МНЕНИЮ РОДИТЕЛЕЙ

В исследовании М.М. Germone и соавт. приняли участие 246 детей с целиакией и их родители, которые заполнили шкалу оценки качества жизни детей

(PedsQL) для родителей. Установлено, что дети, страдающие целиакией, имели сниженные показатели КЖ в сравнении со здоровыми детьми, а также с детьми с другими органическими заболеваниями пищеварительной системы. Кроме того, наличие целиакии у ребенка оказывало влияние и на снижение КЖ родителей пациента [27].

В крупном многоцентровом исследовании М. Сроссо и соавт. проведена оценка КЖ у детей с целиакией (средний возраст — 13 лет), а также изучены факторы, оказывающие негативное влияние на этот параметр [28]. Для оценки КЖ в работе использовались специальный опросник CDDUX и общий опросник PedsQL. В исследовании приняли участие 11 педиатрических центров, обследована 871 семья. Оценка КЖ по шкале CDDUX свидетельствовала о средних значениях КЖ у пациентов с целиакией и хорошо или очень хорошо КЖ по шкале PedsQL. При этом оценка КЖ пациентов, данная их родителями, была ниже по обоим опросникам КЖ в сравнении с оценкой самих пациентов. Среди факторов, ассоциированных с более низкой оценкой КЖ пациентов с целиакией, были женский пол, низкий уровень образования родителей и установление диагноза лишь на основании повышения специфических антител. При использовании многофакторного анализа основным предиктором низкой оценки КЖ по опроснику CDDUX была постановка диагноза целиакии без проведения морфологического подтверждения. Авторы приходят к выводу, что КЖ у детей с целиакией в современных условиях является хорошим, что указывает на высокий уровень адаптивного поведения, несмотря на физические и психосоциальные проблемы, вызванные заболеванием. При этом родители склонны недооценивать КЖ своих детей [28]. Наличие ребенка с целиакией может негативно сказаться на матерях и их отношении к детям, включая повышенный уровень депрессии и тревожности, чрезмерную заботу о ребенке [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие сохраняющихся симптомов целиакии (и, в первую очередь, внекишечных проявлений заболевания) на фоне соблюдения безглютеновой диеты у пациентов, страдающих целиакией, оказывает значимое влияние на КЖ, связанное со здоровьем. Данный интегральный показатель эффективности проводимой терапии остается малоизученным в педиатрической когорте пациентов с целиакией. Психологическая коррекция и социальная адаптация больных целиакией являются важным этапом оптимизации их терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Куропятник П.И. Роль вирусов в патогенезе целиакии: современное состояние вопроса // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 4. — С. 369–374. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Kuropyatnik PI. The Role of Viruses in Celiac Disease Pathogenesis: Current Status. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):369–374. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771>]
2. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
3. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — Т. 188. — № 4. — С. 199–227. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227>

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — определение концепции.

А.В. Налетов — работа с данными.

Е.В. Павловская — работа с данными.

Е.А. Яблокова — пересмотр и редактирование рукописи.

В.А. Курьянинова — написание и редактирование рукописи.

А.Н. Султанова — редактирование рукописи.

К.Д. Завражная — написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — study concept.

Andrew V. Nalyotov — data processing.

Elena V. Pavlovskaya — data processing.

Ekaterina A. Yablokova — manuscript review and editing.

Viktoriya A. Kur'yaninova — manuscript writing and editing.

Aklima N. Sultanova — manuscript editing.

Kristina D. Zavrazhnaya — manuscript draft writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

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

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Е.В. Павловская

<https://orcid.org/0000-0002-4505-397X>

Е.А. Яблокова

<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

В.А. Курьянинова

<https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>

А.Н. Султанова

<https://orcid.org/0000-0001-6420-6591>

К.Д. Завражная

<https://orcid.org/0009-0005-7887-8168>

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227> [Roslavtseva EA, Dmitrieva YuA, Zakharova IN, et al. Celiac Disease in Children: Draft Clinical Guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):199–227. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227>]

4. Falcomer AL, de Lima BR, Farage P, et al. Enhancing life with celiac disease: unveiling effective tools for assessing health-related quality of life. *Front Immunol*. 2024;15:1396589. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1396589>

5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Кочнева Л.Д. и др. Социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты детьми и подростками с целиакией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 6. — С. 57–64. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-57-64> [Zakharova IN, Klimov LJ, Kochneva LD, et al. Social aspects of compliance with a gluten-free diet for children and adolescents with celiac dis-

ease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):57–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-57-64>

6. Harnett JE, Myers SP. Quality of life in people with ongoing symptoms of celiac disease despite adherence to a strict gluten-free diet. *Sci Rep*. 2020;10(1):1144. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58236-8>

7. Баринава А.С., Налетов А.В. Влияние родительской приверженности к проводимому детям лечению хронической гастродуоденальной патологии на показатели качества жизни пациента // *Педиатр*. — 2020. — Т. 11. — № 1. — С. 59–60. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED11159-64> [Barinova AS, Nalyotov AV. The influence of parental compliance to treatment of chronic gastroduodenal pathology in children on patient's quality of life. *Pediatrician*. 2020;11(1):59–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED11159-64>]

8. Coburn S, Trojanowski PJ, Vagadori J, et al. Development and validation of a pediatric celiac disease-specific quality of life measure. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(5):1116–1126. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000003132>

9. Schieppati A, Stiliano Maimaris S, Lusetti F, et al. High prevalence of functional gastrointestinal disorders in celiac patients with persistent symptoms on a gluten-free diet: A 20-year follow-up study. *Dig Dis Sci*. 2023;68(8):3374–3382. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07727-x>

10. Stasi E, Marafini I, Caruso R, et al. Frequency and cause of persistent symptoms in celiac disease patients on a long-term gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(3):239–243. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000392>

11. Roos S, Liedberg GM, Hellstrom I, et al. Persistent symptoms in people with celiac Disease despite gluten-free diet: a concern? *Gastroenterol Nurs*. 2019;42(6):496–503. doi: <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000377>

12. van Megen F, Skodje GI, Stendahl M, et al. High disease burden in treated celiac patients — a web-based survey. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(8):882–888. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1930146>

13. Burger JPW, de Brouwer B, Int'Hout J, et al. Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):399–406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.021>

14. Veeraraghavan G, Therrien A, Degroote M, et al. Nonresponsive celiac disease in children on a gluten free diet. *World J Gastroenterol*. 2021;27(13):1311–1320. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i13.1311>

15. Хавкин А.И., Налётов А.В., Шумилов П.В. и др. Ультрапереработанные продукты и микробиота кишечника // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 5. — С. 79–86. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-5-79-86> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, et al. Ultra-processed foods and gut microbiome. *Pediatric nutrition*. 2024;22(5):79–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-5-79-86>]

16. Cadenhead JW, Martínez-Steele E, Contento I, et al. Diet quality, ultra-processed food consumption, and quality of life in a cross-sectional cohort of adults and teens with celiac disease. *J Hum Nutr Diet*. 2023;36(4):1144–1158. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.13137>

17. Ofli AT, Bukulmez A, Icigen E, et al. Life quality and empathy in children with celiac disease. *North Clin Istanb*. 2020;7(6):557–562. doi: <https://doi.org/10.14744/nci.2020.75735>

18. Nikniaz Z, Abbasalizad Farhangi M, Nikniaz L. Systematic review with meta-analysis of the health-related quality of life in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(4):468–477. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002604>

19. Crocco M, Malerba F, Calvi A, et al. Predictive factors of health related quality of life in children and adolescents with celiac disease: An Italian multicenter study on behalf of the SIGENP. *Dig Liver Dis*. 2025;57(4):833–841. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.12.020>

20. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):1–20. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>

21. Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, et al. Extra-intestinal manifestations of celiac disease: what should we know in 2022? *J Clin Med*. 2022;11(1):258–273. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11010258>

22. Clappison E, Hadjivassiliou M, Zis P. Psychiatric manifestations of celiac disease, a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(1):142–158. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010142>

23. Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Налетов А.В. и др. Целиакия и расстройства пищевого поведения — двунаправленная взаимосвязь заболеваний // *Педиатрическая фармакология*. — 2025. — Т. 22. — № 2. — С. 135–140. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2882> [Khavkin AI, Odinaeva ND, Nalyotov AV, et al. Celiac disease and eating disorders are a bidirectional relationship of diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):135–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2882>]

24. Dochat C, Afari N, Satherley RS, et al. Celiac disease symptom profiles and their relationship to gluten-free diet adherence, mental health, and quality of life. *BMC Gastroenterology*. 2024;24(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03101-x>

25. Cadenhead JW, Wolf RL, Lebwohl B, et al. Diminished quality of life among adolescents with celiac disease using maladaptive eating behaviors to manage a gluten free diet: a cross-sectional, mixed-methods study. *J Hum Nutr Diet*. 2019;32(3):311–320. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12638>

26. Belpinar A, Dag YS, Ancioğlu Sulun A, et al. The effect of anxiety and depression levels of children with celiac disease on quality of life. *J Pediatr Nurs*. 2023;73:e260–e265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2023.09.019>

27. Germone MM, Ariefdjohan M, Stahl M, et al. Family ties: The impact of celiac disease on children and caregivers. *Qual Life Res*. 2022;31(7):2107–2118. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-021-03078-8>

28. Crocco M, Malerba F, Calvi A, et al. Health-related quality of life in children with celiac disease and in their families: A long-term follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(1):105–112. doi: <https://doi.org/10.1002/jpn3.12049>

29. Dogan G, Sapmaz SY, Appak YC, et al. Evaluation of the depression, anxiety levels and attitudes of mothers of children with celiac disease. *Med J Bakirkoy*. 2020;16:369–373. doi: <https://doi.org/10.5222/BMJ.2020.36035>

А.А. Яковлев, Т.Н. Никитина, М.М. Костик

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

Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современные подходы к терапии: обзор литературы

Контактная информация:*Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета***Адрес:** 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 416-52-96, **e-mail:** kost-mikhail@yandex.ru**Статья поступила:** 08.04.2025, **принята к печати:** 16.06.2025

Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) — это наиболее частое внесуставное проявление ЮИА. В настоящее время, несмотря на трудности в диагностике, был разработан общий подход к терапии этого состояния, что позволяет избежать многих долгосрочных осложнений и повысить качество жизни пациентов. Быстрое развитие фармакотерапии, в том числе появление новых иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов, расширяет терапевтический арсенал и повышает шансы на достижение стойкой ремиссии, хотя остается еще немало вопросов относительно безопасности многих генно-инженерных биологических препаратов, оптимального времени отмены терапии и долгосрочного катамнеза у пациентов с ЮИА. В представленном обзоре обобщены и проанализированы современные данные, касающиеся подходов к лечению, эффективности и безопасности терапии, а также перспектив ведения пациентов с увеитом при ЮИА.

Ключевые слова: увеит, иридоциклит, ювенильный идиопатический артрит, терапия, генно-инженерная биологическая терапия, антитела против фактора некроза опухоли альфа

Для цитирования: Яковлев А.А., Никитина Т.Н., Костик М.М. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современные подходы к терапии: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):162–177. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2910>

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это наиболее распространенное ревматологическое заболевание детского возраста [1]. Увеит является самым частым внесуставным проявлением ЮИА и при отсутствии адекватного лечения приводит к развитию серьезных осложнений со стороны орга-

на зрения, таких как катаракта, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, лентовидная дистрофия роговицы. С учетом угрозы прогрессирующего ухудшения зрения и стойкой инвалидизации ведение увеита при ЮИА должно основываться на раннем выявлении, своевременном и интенсивном противовоспалительном лечении, а также междисциплинарном подходе

Alexandr A. Yakovlev, Tatiana N. Nikitina, Mikhail M. Kostik

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

Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Modern Therapy Approaches: Narrative Review

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis is the most common extra-articular manifestation of JIA. Nowadays, unified approach for the management of this condition has been developed despite all the difficulties in diagnosis. It allows to avoid many long-term complications and improves patients' quality of life. Rapid development of pharmacotherapy (including appearance of new immunosuppressive and genetically engineered biologic drugs) expands the therapeutic methods and increases the chances in achieving sustained remission. However, still there are many questions regarding genetically engineered biologic drugs safety, optimal time to treatment cessation, and long-term follow-up in patients with JIA. This review summarizes and analyzes modern data regarding treatment approaches, therapy efficacy and safety, and perspectives for managing patients with uveitis and JIA.

Keywords: uveitis, iridocyclitis, juvenile idiopathic arthritis, therapy, genetically engineered biologic drugs, anti-tumor necrosis factor alpha antibodies

For citation: Yakovlev Alexandr A., Nikitina Tatiana N., Kostik Mikhail M. Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Modern Therapy Approaches: Narrative Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):162–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2910>

с участием как ревматолога, так и офтальмолога [2]. Во многих странах разработаны клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за увеитами, ассоциированными с ЮИА. Однако по мере накопления знаний о клиническом течении, патогенезе, терапевтических подходах и долгосрочных исходах данные рекомендации подлежат регулярному пересмотру и актуализации [3–5].

Таким образом, представляется актуальным и необходимым обобщить имеющиеся данные с учетом появления новых препаратов и накопления сведений об уже применяющихся лекарственных средствах.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Увеит, ассоциированный с ЮИА, несмотря на современные успехи в терапии, по-прежнему остается серьезным заболеванием, способным приводить к значимому снижению зрительных функций вплоть до полной их утраты. Увеит, ассоциированный с ЮИА, является сферой интересов ревматолога и офтальмолога, что требует формирования слаженной командной работы медицинских специалистов [2]. На современном этапе во многих странах разработаны рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за ЮИА-ассоциированными увеитами, однако в связи с появлением новых знаний о патогенезе, особенностях течения заболевания, подходах к терапии и долгосрочных исходах эти рекомендации требуют регулярного обновления [3–5]. В настоящее время в Российской Федерации действуют только клинические рекомендации по неинфекционным увеитам [6], отдельные рекомендации по увеитам, ассоциированным с ЮИА, были опубликованы ранее [7].

Ключевыми моментами в лечении увеита, ассоциированного с ЮИА, являются ранняя диагностика и адекватное определение активности, в связи с чем все руководства указывают на важность скрининговых мероприятий для пациентов — как подозрительных по ЮИА, так и с установленным диагнозом [8]. Целью лечения является достижение сначала медикаментозной, а затем, по возможности, безмедикаментозной ремиссии с активностью процесса = 0 [8, 9]. Активность процесса определяется по действующей стандартной номенклатуре увеитов и включает в себя оценку клеточной реакции передней камеры глаза и феномена Тиндаля [10].

При лечении увеитов применяется ступенчатый подход, который подразумевает постепенное усиление терапии при невозможности установления контроля или прогрессировании заболевания [3, 5, 8]. Препаратами первой линии выступают топические глюкокортикоиды (ГК) в форме глазных капель. По мере интенсификации терапии при недостаточной эффективности топических ГК применяются сначала синтетические (небиологические) болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (сБМПП), среди которых препаратом выбора является метотрексат, и биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (бБМПП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), среди которых препаратом выбора является адалимумаб. При неэффективности предыдущих терапевтических опций могут использоваться бБМПП из группы блокаторов интерлейкина (IL) 6, ингибиторы костимуляции лимфоцитов (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 — cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; CTLA-4) или антител к В-лимфоцитам (анти-CD-20), однако их эффективность и безопасность ограничены серией наблюдений. Ступенчатый подход к терапии представлен на рисунке.

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ И СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

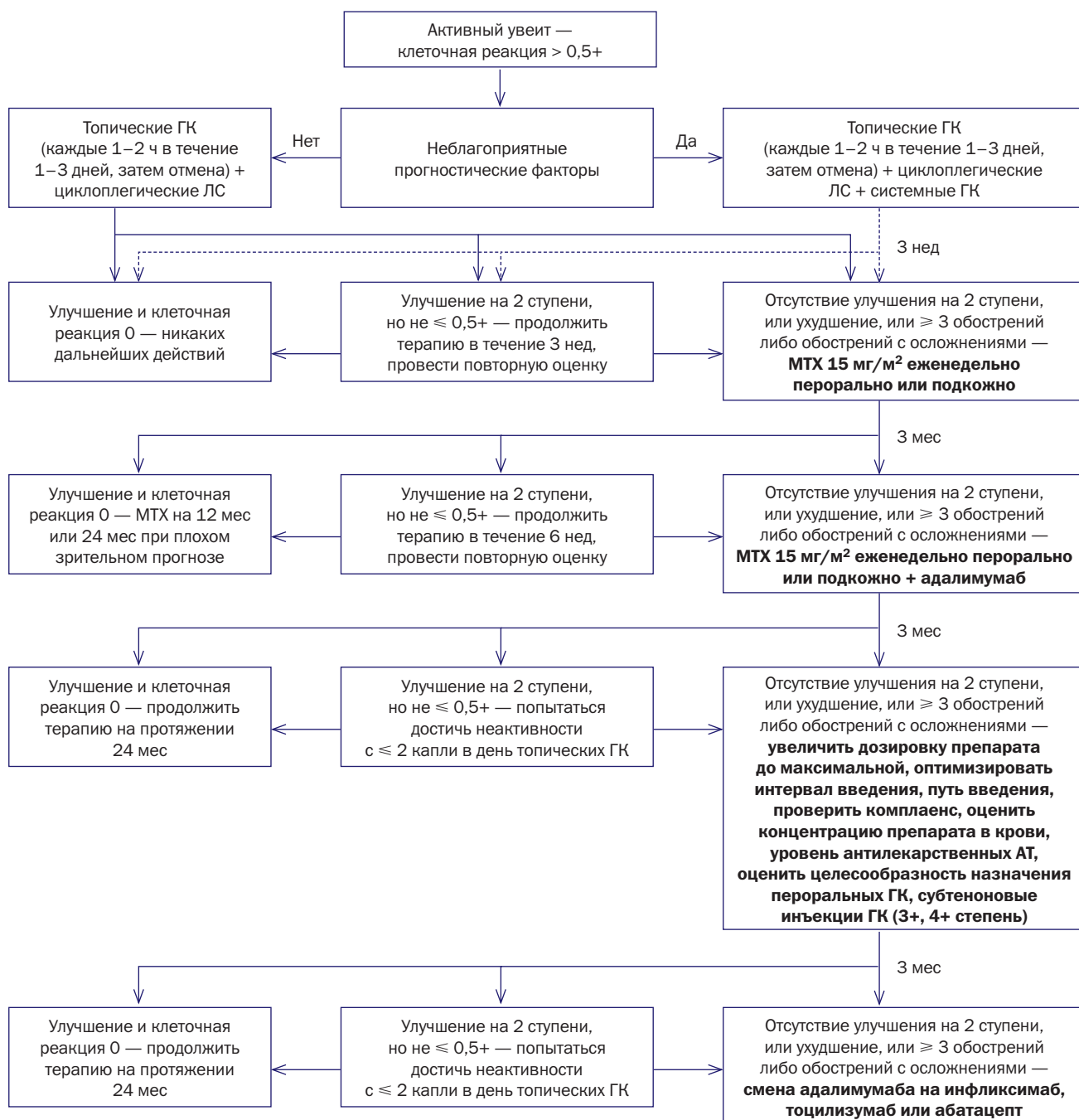
Имеющиеся рекомендации сходятся в позиции [3, 5, 6], что топические ГК являются препаратами первой линии терапии при лечении увеитов, ассоциированных с ЮИА. Количество инстилляций определяется степенью тяжести увеита и выраженностью клеточной реакции, однако в зависимости от региона отмечаются разные режимы введения: от одной инстилляции каждый час [11] до одной 1–2 раза в день [3]. Отечественными рекомендациями предлагается режим введения от 2 до 5 инстилляций в сутки [6]. Главные опасения этой терапии связаны с развитием нежелательных эффектов — в основном в виде офтальмогипертензии или глаукомы [12, 13], катаракты, реже — системных нежелательных эффектов, связанных с развитием синдрома Кушинга [13]. Риски нежелательных явлений увеличиваются при билатеральном применении топических ГК с высокой противовоспалительной активностью, в высоких дозах и у детей младше 4 лет [13]. Известные данные позволяют говорить о том, что инстилляция до 3 капель в сутки безопасны и не приводят к развитию стероид-ассоциированной катаракты [14]. В настоящее время предпочтение отдается дексаметазону 0,1% [13] или ацетату преднизолона 1% [3].

В контексте обсуждения применения ГК также необходимо затронуть еще два важных момента — применение интраокулярных инъекций и системную терапию высокими дозировками коротким курсом (пульс-терапию). В настоящее время в медицинском сообществе нет однозначного консенсуса по применению интраокулярных инъекций и системной терапии.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям [6], необходимо проведение параболбарных или субтеноновых инъекций ГК для установления контроля над тяжелыми увеитами (клеточная реакция $\geq 2+$ согласно стандартной номенклатуре [10]). Однако многие руководства подчеркивают, что интраокулярные инъекции можно рассматривать только как «спасительную терапию» (“rescue therapy”) [11, 13] в исключительных случаях — при наличии факторов риска [13] (массивное воспаление передней камеры, гипотония, макулярный отек, плотные опатиты стекловидного тела) или когда другие терапевтические опции исчерпаны. Инъекции дексаметазона обладают быстрым, но кратковременным эффектом [15], а также характеризуются более низкой вероятностью развития системных побочных явлений.

Системные ГК менее эффективны в снижении клеточной реакции передней камеры глаза, чем топические ГК [13], в связи с чем международные медицинские сообщества придерживаются единого мнения [3, 8, 13], что системная терапия ГК может быть использована в качестве переходной терапии (bridge therapy) на короткий период, до тех пор пока не будет достигнут эффект синтетических или биологических БМПП. Обычно системная терапия ГК назначается перорально в высоких дозах (1–2 мг/кг/сут), промежуточных дозах (0,15–1,0 мг/кг/сут) или низких дозах ($\leq 0,15$ мг/кг/сут) при расчете по преднизолону или его эквиваленту [16]. Однако использование системных ГК у детей может привести не только к развитию известных осложнений в виде офтальмогипертензии, набора массы тела, формирования стероидрезистентной катаракты, но и к задержке роста, в связи с чем в случае перорального применения рекомендовано снижение дозировки в течение 4 нед до менее чем 0,15 мг/кг, и суммарная продолжительность терапии не должна превышать 3 мес [13]. В тяжелых случаях возможно однократное назначение пульс-

Рисунок. Ступенчатый подход к терапии ЮИА-ассоциированных увеитов (адаптировано из [2])



Примечание. ЛС — лекарственные средства; ГК — глюкокортикоиды; АТ — антитела.

Note. MP (ЛС) — medicinal products; GC (ГК) — glucocorticoids; AB (АТ) — antibodies.

терапии метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг/сут в виде однократных инфузий в течение 3 дней [13, 17]. Согласно отечественным рекомендациям [6], системные ГК играют ключевую роль в терапии острой фазы воспаления и рекомендованы к назначению при неэффективности топических ГК как первая линия терапии, что входит в противоречие с рекомендациями American College of Rheumatology (ACR), которые указывают на предпочтительность использования и интенсификации терапии топическими ГК [3], нежели применения системной терапии.

При проведении топической терапии ГК нередко требуется сопроводительное лечение, направленное на про-

филлактику образования задних синехий — с этой целью применяются мидриатики [6,13], а в ряде случаев дополнительно назначаются препараты для снижения внутриглазного давления. Кроме того, все руководства подчеркивают недопустимость монотерапии топическими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в связи с их низкой эффективностью по сравнению с топическими ГК [6, 11, 13], однако возможно их использование в составе комбинированной терапии.

Возможно также применение интравитреального имплантата дексаметазона. Некоторые исследования показывают его эффективность для установления контроля над упорно текущим увеитом [18], а также

он может предотвращать развитие постоперационных осложнений [19]. Международные рекомендации [11, 13] допускают возможность применения интравитреальных имплантатов при тяжелых формах увеита. Однако использование данного метода может сопровождаться повышенным риском развития таких осложнений, как катаракта и офтальмогипертензия/глаукома [13]. Согласно отечественным рекомендациям, такой метод лечения применяется только у пациентов старше 18 лет [6].

Оценка эффективности терапии топическими ГК определяется в ходе регулярного мониторинга воспалительной активности врачом-офтальмологом. Прямым показанием к назначению системной терапии сБМПП является невозможность установить контроль над внутриглазным воспалением в течение 3 мес [2, 3, 13], в связи с чем, по мнению международного медицинского сообщества [3, 6, 13], при сохранении потребности в топических ГК (1–2 капли в сутки из расчета по 1% ацетату преднизолона) в течение 3 мес и более необходима эскалация терапии. В случае наличия факторов риска, угрожающих снижением/потерей зрения, при невозможности установить контроль над воспалением в течение 3 нед возможна более ранняя инициация системной иммуносупрессивной терапии сБМПП [11, 13]. В некоторых случаях при наличии прогностически неблагоприятных факторов возможна незамедлительная инициация системной цитостатической терапии сБМПП [8]. К прогностически неблагоприятным факторам, согласно консенсусу, относятся [8]:

- увеит, предшествовавший артриту;
- задние синехии;
- мужской пол;
- лентовидная кератопатия;
- глаукома;
- катаракта;
- снижение остроты зрения в дебюте;
- гипотония;
- макулярный отек;
- плотная опакитация стекловидного тела.

ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ СТУПЕНИ: СИСТЕМНАЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

К терапии второй ступени относится системная цитостатическая терапия, проводимая сБМПП, большинство из которых являются антиметаболитами (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил и другие) [2, 3, 20]. Системное использование ГК также относится ко второй ступени и обсуждалось в предыдущем разделе.

Метотрексат относится к первой линии второй ступени терапии, обладает стероидсберегающим эффектом и является наиболее часто применяемым препаратом у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом [21, 22]. Механизм действия метотрексата связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата в результате необратимого связывания с дигидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат. Стандартная дозировка составляет 10–15 мг/м² в неделю [3, 4, 13]. Однако часть исследований показывают, что лечение высокими дозами метотрексата способствует более быстрому установлению контроля над заболеванием при схожем профиле безопасности [23]. Несмотря на отсутствие рандомизированных placebo-контролируемых мультицентровых исследований, посвященных оценке эффективности метотрексата при увеите, ассоциированном с ЮИА, данные метаанализа существующих публикаций свидетельствуют о его достаточной эффективности в купировании внутриглазного воспаления [22], что

согласуется с результатами наблюдательных исследований, подтверждающих его эффективность при лечении неинфекционных увеитов в целом [24].

Единого мнения об оптимальном пути применения метотрексата не существует, однако предпочтительным для высоких дозировок является парентеральный путь введения в связи с особенностями биодоступности [25–27]. Некоторыми исследованиями показано, что при пероральном приеме метотрексата в высоких дозировках не происходит пропорционального повышения концентрации препарата в крови [25, 26], что может быть связано с эффектом первого прохождения (биоэлиминация и биотрансформация) через печень или ограниченным всасыванием в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в связи с тем, что часть метотрексата утилизируется микрофлорой кишечника [27].

Важным аспектом эффективности метотрексата при ЮИА-ассоциированных увеитах является его возможное протективное действие в отношении развития новых случаев увеита у детей с ЮИА [28]. В одноцентровом исследовании было показано, что монотерапия метотрексатом может отсрочить возникновение увеита, но не способна полностью остановить тяжелое течение заболевания, что подтверждается более коротким временем ремиссии и необходимостью дополнительной терапии сБМПП в связи с плохим контролем над внутриглазным воспалением [29]. Также было показано, что увеит чаще развивается у пациентов, получавших только НПВП или внутрисуставные введения ГК, поэтому часть авторов рассматривают отсутствие терапии метотрексатом в качестве предиктора возникновения увеита [30, 31]. Слабой частью этих исследований является тот факт, что увеит чаще встречается у пациентов с олигоартритом, которые реже получают терапию метотрексатом, — в отличие от пациентов с полиартритом, где частота увеита ниже, а частота применения метотрексата выше [30, 31].

Азатиоприн — еще один препарат из группы антиметаболитов. По механизму действия он является конкурентным антагонистом гипоксантина. Препарат нарушает синтез нуклеиновых кислот и конкурирует за гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазу. Азатиоприн назначается реже, чем метотрексат. Он может быть эффективен у детей, однако обладает более высоким риском развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ [32, 33]. Азатиоприн показал себя как стероидсберегающий агент в монотерапии увеитов, но для достижения значимого эффекта потребовалось несколько месяцев. Азатиоприн обычно применяется в суточной дозе 1–3 мг/кг 1–2 раза в день [34].

Микофенолата мофетил (ММФ) — иммуносупрессивный препарат с цитостатическим механизмом действия. Он нарушает синтез гуанозиновых нуклеотидов, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу. В настоящее время неясно, в какой оптимальной дозе использовать ММФ в терапии увеитов [35], обычно терапия начинается с разовой дозы 600 мг/м², которая применяется 2 раза в день, с максимальной суточной дозой 2000 мг/сут [13]. На сегодняшний день число исследований, посвященных использованию ММФ в терапии увеитов при ЮИА, ограничено, однако ряд источников показывают его эффективность при купировании внутриглазного воспаления, а также демонстрируют стероидсберегающий эффект [36–38]. Возможно, ММФ менее эффективен в отношении суставного воспаления [38], кроме того, препарат обладает выраженными побочными эффектами в виде потери волос, лейкопении, гастроинтестинальных проявлений [39].

Рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований эффективности СБМПП в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов не проводилось, однако есть ряд исследований, в ходе которых изучались сравнительная эффективность и стероидсберегающие эффекты препаратов из группы антиметаболитов при неинфекционных увеитах. Одним из наиболее значимых в этой области является исследование FAST (First-line Antimetabolites as Steroid-sparing Treatment) Uveitis Trial (Клиническое исследование антиметаболитов первой линии как стероидсберегающей терапии увеита). В ходе исследования было показано, что среди больных задним увеитом или панuveитом лучшие показатели эффективности были среди пациентов, получавших терапию метотрексатом ($n = 58$; 74,4%), в сравнении с таковыми у пациентов, получавших терапию ММФ ($n = 42$; 55,3%; разница 19,1% [95% доверительный интервал (ДИ): 3,6–30,6%]; отношение рисков (ОШ) = 2,35 [95% ДИ: 1,16–4,90]; $p = 0,02$); тогда как среди пациентов с параспланитом эффективность метотрексата была ниже ($n = 6$; 33,3%) по сравнению с ММФ ($n = 14$; 63,6%; разница –30,3% [95% ДИ: –51,6–1,1%]; ОШ = 0,29 [95% ДИ: 0,08–1,05]; $p = 0,07$; P для взаимодействия в смешанной регрессионной модели = 0,004). Таким образом, метотрексат был более эффективен в контроле внутриглазного воспаления, но не при всех локализациях увеита показал идентичную эффективность [40].

В ходе дополнительного анализа было установлено, что единственным предиктором недостаточной эффективности и метотрексата, и ММФ было наличие васкулита сетчатки (скорректированное ОШ = 8,6 [95% ДИ: 1,6–47]; $p = 0,014$) [41]. Необходимо учитывать, что исследование проводилось у взрослых с неинфекционными увеитами, среди которых наиболее часто встречались панuveит или задний увеит, в связи с чем нельзя экстраполировать полученные данные на детей с ЮИА-ассоциированными увеитами. Другое рандомизированное клиническое исследование не выявило статистически значимой разницы в эффективности ММФ и метотрексата при неинфекционных увеитах [42]. В связи с неоднозначными результатами исследований, а также отсутствием исследований с участием педиатрических пациентов роль и эффективность ММФ при лечении ЮИА-ассоциированных увеитов в детском возрасте остается неясной.

Сульфасалазин — противовоспалительный препарат, применяемый при лечении энтезит-ассоциированного артрита у детей, анкилозирующего спондилита у взрослых, воспалительных заболеваний кишечника и реже — ревматоидного артрита у взрослых [43]. Для пациентов с энтезит-ассоциированным артритом характерно наличие острого переднего увеита [44]. В настоящее время некоторые руководства рекомендуют применение сульфасалазина для лечения HLA-B27-позитивного острого переднего увеита у взрослых [13], поскольку было показано снижение частоты обострений острого переднего увеита [45, 46], вероятно, за счет снижения проницаемости гемеофтальмического барьера [46]. Однако необходимо внести поправку, что эти исследования проводились у взрослых пациентов. Единственное исследование эффективности сульфасалазина в терапии увеита у детей с хроническим артритом не позволяет однозначно говорить об этом показателе [47].

Циклоспорин А — это иммунодепрессант, воздействующий на Т-лимфоциты. Механизм действия препарата связан с подавлением образования и высвобождения

лимфокинов за счет ингибирования активности кальциневрина. К наиболее распространенным побочным эффектам относятся диспепсические явления, артериальная гипертензия, гипертрихоз, поражение печени и почек [2, 39]. Описано возникновение циклоспорин-ассоциированной нефропатии с фокальным интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией. Обычная доза препарата составляет 2,5–5,0 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема [48]. Несмотря на то, что это один из немногих препаратов, чья эффективность при терапии неинфекционных увеитов была доказана в рандомизированном двойном слепом исследовании [49], мультицентровое ретроспективное исследование показало, что циклоспорин А имеет невысокую эффективность в качестве монотерапии ЮИА-увеита [50], однако он может быть использован как дополнение к иммуносупрессивной терапии или в случаях непереносимости метотрексата. Циклоспорин А возможно применять в качестве препарата резерва при рефрактерном увеите, не ответившем на другие биологические и/или синтетические БМПП [13].

Такролимус — другой представитель группы блокаторов кальциневрина. Обладает схожим с циклоспорином А механизмом действия. В настоящее время нет крупных исследований применения такролимуса при ЮИА-ассоциированном увеите. В единственном когортном ретроспективном исследовании ($n = 62$) без контрольной группы и с преобладанием взрослых пациентов с идиопатическим увеитом терапия такролимусом позволила снизить дозу системных ГК и улучшить остроту зрения [51]. Побочные эффекты схожи с циклоспорином А. Разовая применяемая доза такролимуса — 50–150 мкг/кг 2 раза в день [2].

ТЕРАПИЯ ТРЕТЬЕЙ СТУПЕНИ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИНГИБИТОРЫ TNF- α

Следующим этапом терапии ЮИА-ассоциированных увеитов при неэффективности СБМПП является применение ББМПП [3, 5, 8].

Биологические БМПП — это относительно новый класс препаратов для лечения ревматических заболеваний, в том числе внутриглазного воспаления. Понятие «биологические» подразумевает сложное молекулярное строение, когда молекулы либо получены из живых организмов, либо созданы при помощи технологии с участием рекомбинантной ДНК [52], что привело к появлению термина «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Мишенью для этих препаратов являются медиаторы воспаления [33]. Известно, что уровни провоспалительных цитокинов, секретирующихся иммунными клетками, повышены как в плазме, так и в водянистой влаге глаза пациентов с увеитами [53, 54], а экспериментальная модель увеитов на мышах подтверждает роль TNF- α во внутриглазном воспалении [55, 56]. Препараты, применяемые в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов, включают в себя антитела, блокирующие TNF- α , IL-1, антитела против В-лимфоцитов, антитела, блокирующие активацию Т-лимфоцитов. За прошедшее время было выполнено множество исследований эффективности ГИБП при лечении ревматических заболеваний, в том числе суставного синдрома при ЮИА [57]. Эти же препараты используются и при лечении увеита. В настоящее время для лечения увеитов, ассоциированных с ЮИА, имеются следующие препараты, зарегистрированные на территории Российской Федерации:

- инфликсимаб*;
- адалимумаб;
- голимумаб**;
- тоцилизумаб**;
- абатацепт**;
- ритуксимаб*.

Перед инициацией БМПП необходимо в обязательном порядке провести скрининг на скрытые инфекции, в том числе туберкулез и гепатит, с целью избежать возможных осложнений или обострения заболеваний в ходе терапии [5, 6, 13].

Ингибиторы TNF- α — это ГИБП, способные прерывать сигнальную цепочку, опосредованную TNF- α , который относится к провоспалительным цитокинам, синтезирующимся моноцитами и макрофагами. TNF- α оказывает влияние на липидный обмен, коагуляцию, функционирование эндотелия, а также стимулирует продукцию IL-1, IL-6, IL-8, активирует лейкоциты [58].

Ингибиторы TNF- α — наиболее часто применяемые ГИБП при лечении увеитов, ассоциированных с ЮИА. В настоящее время они представлены следующими препаратами:

- 1) моноклональные антитела к TNF- α — адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол;
- 2) растворимый рецептор к TNF- α — этанерцепт.

Побочные эффекты ингибиторов TNF- α включают в себя головные боли, локальные реакции в месте инъекции, сыпи, анемии, повышение трансаминаз, частые острые респираторные инфекции, синуситы, боли в животе, диспепсические явления [58]. Применение моноклональных антител может приводить к реактивации латентного туберкулеза, развитию тяжелых бактериальных инфекций. Появление новообразований также вызывает некоторое беспокойство, однако крупные исследования не показывают увеличения частоты онкологических болезней в группах, получающих ингибиторы TNF- α [58]. Часть пациентов могут развить лекарственно-индуцированную системную красную волчанку. Также следует избегать применения ингибиторов TNF- α при демиелинизирующих заболеваниях [58].

Этанерцепт — это димерный протеин, являющийся растворимым рецептором к TNF- α . Механизм действия этанерцепта заключается в связывании свободного TNF. В настоящее время этанерцепт не рекомендован к применению при ЮИА-ассоциированном увеите в связи с отсутствием доказанной эффективности, а также случаями возникновения увеита *de novo* на фоне его применения [59, 60]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что эффект значимо не отличается от плацебо [61]. Эффективность и роль этанерцепта в терапии увеитов остается не до конца ясной [62, 63]. Несмотря на случаи развития увеита *de novo*, рядом одноцентровых исследований показан возможный профилактирующий эффект этанерцепта в отношении развития увеита [60].

Адалимумаб — это человеческое моноклональное антитело, единственный препарат из группы, получивший одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) для лечения неинфекционного увеита [64]. Механизм действия адалимумаба опосредован несколькими механизмами:

- 1) связывание TNF- α и блокирование его взаимодействия с рецептором;
- 2) комплемент-опосредованный лизис клеток, с которыми связан TNF- α [65].

В настоящее время показана эффективность адалимумаба как в составе монотерапии, так и в комбинации с БМПП [66–68], что было продемонстрировано в серии рандомизированных клинических исследований, два из которых были посвящены ЮИА-ассоциированным увеитам [66, 69, 70], а другие включали взрослых с неинфекционными увеитами [71]. Было проведено два метаанализа, один из которых оценивал эффективность адалимумаба при ЮИА-ассоциированных увеитах [63], а другой — при неинфекционных увеитах [72]. В настоящее время имеется серьезная доказательная база эффективности адалимумаба при неинфекционных, в том числе ЮИА-ассоциированных, увеитах. Ряд исследований демонстрируют выраженный стероидсберегающий эффект адалимумаба [67, 73, 74], а также улучшение качества жизни, связанного со зрительными функциями [75]. Было показано, что адалимумаб не только помогает установить контроль над воспалением, но и в долгосрочной перспективе способен его удерживать, снижая частоту рецидивов увеита [71, 76, 77], хотя ряд исследований этой способности не обнаружили [60, 78]. Стоит отметить, что наилучший эффект адалимумаб демонстрирует, когда назначается бионаивным пациентам, то есть в качестве препарата первой линии среди ГИБП. Если пациент до этого уже получал какой-либо другой ингибитор TNF- α , эффективность адалимумаба менее высока [72, 78, 79].

Также неясна роль противолечарственных антител к адалимумабу. Ряд исследований показывают, что их наличие может быть связано с более частыми рецидивами заболевания и более высокими показателями активности по визуальной аналоговой шкале [80, 81], однако другие исследователи не смогли подтвердить эту гипотезу [67]. Ряд исследований демонстрируют, что использование небиологических БМПП, в частности метотрексата, дополнительно к адалимумабу может уменьшать выработку противолечарственных антител к нему [81, 82], однако не все авторы смогли это подтвердить [80]. Согласно действующим рекомендациям, адалимумаб применяется в дозе 24 мг/м², но чаще 20 мг подкожно каждые 2 нед при массе тела < 30 кг и 40 мг подкожно каждые 2 нед при массе тела $\geq$ 30 кг [13, 83]. Возможно применение адалимумаба в терапии увеитов в интенсивном режиме — 1 раз в неделю, что также не противоречит действующим рекомендациям [3]. Исследования подтверждают безопасность и эффективность в таком режиме — аналогично стандартному режиму применения каждые 2 нед [84].

Профиль безопасности адалимумаба подробно исследовался с момента его появления и начала массового использования при иммуновоспалительных заболеваниях. В настоящее время все источники сходятся во мнении, что адалимумаб обладает хорошим профилем безопасности. Для него характерны в основном нетяжелые побочные эффекты, обычно локального характера в виде покраснения, боли в месте инъекции, и нетяжелые инфекции, чаще всего не требующие антибактериальной терапии [63, 72, 74], однако в одном рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что побочные эффекты чаще встречаются в группе пациентов, получавшей адалимумаб, чем в группе плацебо [70]. Один метаанализ указывает на возможность развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих адалимумаб [63], хотя в настоящее время достаточных подтверждающих данных не получено.

* Применение вне инструкции к препарату (off-label) по показанию ЮИА в детском возрасте.

** Разрешен у детей с ЮИА, ЮИА-ассоциированный увеит как отдельное показание в инструкции не оговаривается.

Остается неясным вопрос о взаимосвязи адалимумаба с риском развития демиелинизирующих заболеваний. Ряд исследователей рекомендуют МРТ-скрининг с целью выявления аномалий миелинизации до начала терапии адалимумабом в связи с тем, что терапия адалимумабом может быть ассоциирована с риском развития демиелинизации, хотя в их выборке случаев развития демиелинизирующих заболеваний выявлено не было [67]. В другом исследовании на фоне интенсивной терапии адалимумабом был выявлен один случай рассеянного склероза [85]. В мультицентровом исследовании было показано, что частота встречаемости демиелинизирующих заболеваний при терапии адалимумабом была выше описанной ранее, однако соответствовала общепопуляционной [71].

Ряд исследований были посвящены экономической оценке применения адалимумаба. Терапия адалимумабом является более выгодной с точки зрения фармакоэкономики по сравнению с инфликсимабом в связи с более быстрым достижением ответа, более хорошим уровнем контроля над заболеванием, повышением качества жизни [82]. Однако из-за высокой стоимости вероятность того, что лечение адалимумабом будет экономически оправданным, составляет менее 1%, что требует либо снижения цены препарата, либо появления биосимиляров [86].

Инфликсимаб — это химерное моноклональное антитело, ингибирующее как циркулирующий, так и свободный TNF- α [87]. В настоящее время имеется довольно большая доказательная база эффективности инфликсимаба в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов. Многие исследования показывают, что инфликсимаб обладает сравнимой эффективностью с адалимумабом. В ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что инфликсимаб и адалимумаб снижали частоту обострений увеита без значительных различий между группами [77]. Ряд других исследований показали аналогичные результаты [88] и продемонстрировали эффективность инфликсимаба при лечении увеитов — как идиопатических, так и ЮИА-ассоциированных [59, 89, 90]. Позже эти данные были подтверждены систематическими обзорами и метаанализами [91–93]. В метаанализе [63] демонстрируется более низкая способность инфликсимаба удерживать контроль над внутриглазным воспалением. Необходимо учитывать, что инфликсимаб может быть менее эффективным в случае, когда он применяется после других ингибиторов TNF- α [94], однако интерпретация может быть затруднена в связи с крайне маленькой выборкой.

Инфликсимаб, как и другие ингибиторы TNF- α , продемонстрировал выраженный стероидсберегающий эффект [94, 95], сравнимый с эффектом адалимумаба [93], что позволяет уменьшить риски известных побочных эффектов терапии ГК. Однако не все исследования смогли в равной степени доказать этот эффект [96].

Необходимо отметить, что результаты ряда работ не столь оптимистичны: вероятность достижения ремиссии на инфликсимабе значительно ниже, чем на адалимумабе [97], а также инфликсимаб хуже удерживает контроль над внутриглазным воспалением, нежели адалимумаб [97–99]. Исследователи предполагают, что меньшая эффективность инфликсимаба может объясняться наличием противолечательных антител [95]. Инфликсимаб характеризовался меньшим показателем drug retention rate в сравнении с адалимумабом [91]. Drug retention rate — это уровень удержания препарата или продолжительности терапии препаратом, то есть показатель, отражающий, как долго пациенты продолжают принимать препарат в клинической практике.

Согласно клиническим рекомендациям, инфликсимаб применяется в дозе 3–10 мг/кг на 0, 2, 6-й нед, а далее 1 раз каждые 8 нед [6]. Схожий режим введения предлагается и в зарубежных руководствах [3, 11, 13]. Согласно мнению ряда исследователей, это является преимуществом инфликсимаба над адалимумабом, так как предлагает более гибкие схемы лечения по кратности и вводимой дозировке [94]. В терапии увеитов инфликсимаб рекомендуется использовать вне инструкции к препарату в режиме дозирования 6–10 мг/кг на неделях 0–2–4 и далее каждые 4 нед [3]. Инфликсимаб характеризуется хорошим профилем безопасности, сравнимым с таковым у адалимумаба [97], однако часть исследователей отмечают, что терапия инфликсимабом сопряжена с более высокой частотой побочных эффектов [98], хотя математические модели со случайными эффектами не показывают подобных результатов [93]. Для инфликсимаба в основном были характерны нетяжелые побочные эффекты, а также инфузионные реакции [90, 92, 96].

Другим препаратом из класса ингибиторов TNF- α является голимумаб — полностью человеческое моноклональное антитело. Серия исследований продемонстрировала способность голимумаба надежно подавлять внутриглазное воспаление при неинфекционных увеитах [100, 101]. Он может быть эффективен при рефрактерных увеитах, не отвечающих на адалимумаб [102–104]. Голимумаб был эффективен у пациентов с потерей чувствительности к адалимумабу, но не у пациентов с первичной неэффективностью ингибиторов TNF- α [104]; показал способность контролировать увеит при болезни Бехчета у взрослых пациентов [105] и HLA-B27-позитивных увеитах [106], что подтверждается данными метаанализа и систематического обзора [63]. Препарат продемонстрировал также стероидсберегающий эффект [104, 105, 107]. Голимумаб обладает хорошим профилем безопасности, сопоставимым с другими ингибиторами TNF- α [107], однако в литературе описаны единичные побочные эффекты в виде генерализованной герпесвирусной инфекции и один случай первичной витреоретинальной лимфомы [105]. Стандартный режим дозирования голимумаба — 50 мг подкожно каждые 4 нед для пациентов с массой тела ≥ 40 кг, 30 мг/м² — с массой < 40 кг [6, 13].

ТЕРАПИЯ ЧЕТВЕРТОЙ СТУПЕНИ: ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРОТИВОВРЕМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В терапии увеитов могут применяться и другие классы ББМПП, такие как блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), рекомбинантное антитело к рецептору IL-6 (тоцилизумаб), химерное антитело против антигена CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаб), а также новейший класс БМПП — ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофациитиниб, упадацитиниб).

Абатацепт — это растворимый белок, связывающий с антигеном CD80/CD86 на мембране антигенпрезентирующих клеток, ингибирующий этот костимулирующий путь и тем самым блокирующий активацию Т-клеток. Некоторые исследования показывали его эффективность при лечении рефрактерных ЮИА-ассоциированных увеитов [108, 109]. С помощью этого препарата можно было установить хороший контроль над внутриглазным воспалением, снизив частоту обострений [108]. Необходимо отметить, что абатацепт был эффективным независимо от того, применялся ли он как препарат первой линии терапии или в качестве «терапии отчаяния» [110]. Другие исследователи не настолько оптимистичны. Ряд работ

подчеркивают невозможность достичь длительной ремиссии и полноценного контроля над внутриглазным воспалением на фоне применения абатацепта [110, 111]. При сравнении с тоцилизумабом абатацепт показал меньшую эффективность в отношении хронических увеитов детского возраста [112]. Большинство исследований либо вообще не обнаружили у абатацепта стероидсберегающего эффекта, либо этот эффект был слабее, чем у других биологических БМПП [110–112]. Абатацепт у детей применяется в дозе 10 мг/кг в/в по схеме 0–2–4 нед, затем каждые 4 нед [6, 13].

Другим представителем БМПП является тоцилизумаб — рекомбинантное антитело против IL-6, которое ингибирует активацию Т-клеток, секрецию иммуноглобулинов и ангиогенез [113]. В настоящее время опубликовано довольно много исследований эффективности тоцилизумаба у пациентов с рефрактерными ЮИА-ассоциированными увеитами и с васкулитом сетчатки. В ряде исследований показано, что тоцилизумаб был достаточно эффективен при лечении рефрактерных увеитов и характеризовался улучшением зрительных функций [114–116]. Сообщается, что терапия тоцилизумабом позволяла достичь контроля над внутриглазным воспалением в течение 2–4 нед [117]. Мультицентровое ретроспективное исследование, включившее 25 человек (47 пораженных глаз), продемонстрировало эффективность тоцилизумаба в виде установления контроля над увеитом, улучшения остроты зрения, разрешения кистозного макулярного отека [118]. Исследования подчеркивают способность тоцилизумаба купировать кистозный макулярный отек [114, 115, 119], что показывает важность этого препарата у группы пациентов с осложненным течением увеита. Необходимо отметить выраженный стероидсберегающий эффект тоцилизумаба, позволяющий снизить частоту встречаемости известных побочных эффектов терапии ГК [110, 112, 119]. Однако среди исследователей нет однозначного мнения о том, какой путь применения является оптимальным. Одни исследовательские группы утверждают, что при смене режима введения тоцилизумаба с внутривенных инфузий на подкожные инъекции препарат сохраняет свою эффективность в купировании кистозного макулярного отека, улучшении остроты зрения, а также в поддержании контроля над внутриглазным воспалением [114], другие же, наоборот, считают, что, несмотря на все преимущества, предлагаемые инъекционной формой, она менее эффективна и может быть связана с обострениями как увеита, так и артрита [120].

Важной особенностью тоцилизумаба является его способность контролировать васкулит сетчатки. Тоцилизумаб обладал сравнимой с инфликсимабом эффективностью и позволял купировать воспалительный процесс, что выражалось в улучшении результатов флуоресцентной ангиографии сетчатки [121].

Однако не все исследования показывают хорошую эффективность тоцилизумаба. Ряд публикаций демонстрируют довольно спорные результаты. Два ретроспективных исследования показывают, что только малая доля пациентов, получавших тоцилизумаб, достигла неактивного состояния болезни [113]. Среди тех, кто достиг неактивного заболевания, описаны случаи рецидива [122]. В мультицентровом нерандомизированном исследовании APTITUDE [123], целью которого было изучение эффективности тоцилизумаба у пациентов с рефрактерными ЮИА-увеитами, не ответившими на терапию адалимумабом, было показано, что к 12-й нед на лечение тоцилизумабом ответили 7 человек (34%, $p = 0,11$), одна-

ко в связи с недостижением предварительно заданного критерия эффективности фаза III исследования не проводилась. По итогам фазы II можно сделать вывод, что тоцилизумаб оказался недостаточно эффективным при лечении рефрактерных ЮИА-увеитов, что согласуется с результатами проведенного метаанализа, где доля ответивших на терапию составила 59% [92]. Несмотря на сложности в оценке эффективности тоцилизумаба, этот показатель является сравнительно низким (доля ответивших на этанерцепт составила 65%) [92].

Тоцилизумаб характеризуется хорошим профилем безопасности. При ЮИА-ассоциированных увеитах не описано значимых побочных эффектов [114, 123]. Однако для него могут быть характерны диспепсические расстройства, гиперферментемия, тошнота, аллергические реакции, а также повышенный риск инфекционных заболеваний [110]. Среди более специфических побочных реакций отмечаются аутоиммунные цитопении — тромбоцитопения или нейтропения [110, 113].

Тоцилизумаб применяется внутривенно в дозе 8 мг/кг каждые 2 нед, если масса тела пациента > 30 кг, 10 мг/кг каждые 4 нед, если масса тела пациента < 30 кг [11, 13]. Также возможно подкожное введение в дозе 162 мг 1 раз в неделю согласно клиническим рекомендациям по ведению увеита, однако нет указания, применима ли эта доза к детям [6]. В проводимом нерандомизированном исследовании APTITUDE для подкожного введения использовалась следующая схема введения: у детей с массой тела ≥ 30 кг — 162 мг каждые 2 нед, < 30 кг — 162 мг каждые 3 нед [124].

Ритуксимаб — это химерное антитело против антигена CD20 на поверхности В-клеток. Механизм действия препарата связан с индукцией апоптоза, комплемент-индуцированным лизисом клеток и клеточно-опосредованной цитотоксичностью [125]. Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности ритуксимаба в терапии ЮИА-ассоциированного увеита у детей не проводились [126], однако в целом ряде публикаций показано, что препарат может быть достаточно эффективным для лечения рефрактерных ЮИА-ассоциированных увеитов [127–129]. Эти выводы подтверждаются и в литературном обзоре [130]. Исследователи также отмечают, что обострение увеита на фоне приема ритуксимаба обычно происходит через 6–9 мес, что, вероятно, может быть связано с репопуляцией В-лимфоцитов, и, как правило, разрешается введением очередной инфузии препарата [110, 127]. Ритуксимаб характеризуется выраженным стероидсберегающим эффектом [110, 129, 130].

Многие исследователи сходятся во мнении, что ритуксимаб обладает хорошим профилем безопасности, наиболее распространенные побочные явления — диспепсический синдром, инфузионные реакции, тремор [110, 130]. Одни авторы отмечают, что у некоторых пациентов чаще развивались инфекционные заболевания [130], другие же делают вывод, что частота развития инфекций на фоне применения ритуксимаба остается невысокой [110]. Ритуксимаб применяется в дозе 375 мг/м² (максимально 1 г) на 0-й, 2-й нед, а затем каждые 6 мес [6, 13]. Ряд авторов считают, что у детей дозы могут быть сокращены, а промежутки увеличены без ущерба эффективности [131].

Ингибиторы янус-киназ — это новый класс БМПП. Описан единичный случай эффективного применения тофацитиниба у пациента с рефрактерным ЮИА-увеитом, осложненным кистозным макулярным отеком [132]. Другой случай описывает эффективный контроль над увеи-

том в ремиссии [133]. В этом же исследовании описана серия случаев применения другого ингибитора янус-киназ — барицитиниба [133]. Препарат оказался эффективным для установления контроля над увеитом и поддержания уже имеющегося контроля, а также продемонстрировал стероидсберегающий эффект [133]. Исследователи считают, что барицитиниб — это достаточно безопасный препарат, и не описывают каких-либо побочных эффектов [133]. В настоящее время проходят исследования барицитиниба [134–136]. Первые результаты были представлены на 31-м ежегодном Конгрессе Европейского общества детских ревматологов в 2024 г. [137]. Первичная конечная точка не была достигнута, только у 33% участников, получавших барицитиниб, был достигнут ответ к 24-й нед терапии, при этом отмечалась 1,03% апостериорная вероятность частоты ответа > 57%, что показывает низкую вероятность, что реальная частота ответа превышает 57%. У 83,3% отмечался как минимум один нежелательный эффект от терапии, у 12,5% — тяжелые нежелательные явления. Необходимо подчеркнуть, что сравниваемые группы были неоднородным по возрастному и этническому составу, что могло повлиять на результаты исследования.

НАБЛЮДЕНИЕ И КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ

Пациенты с ЮИА-увеитом нуждаются в тщательном мониторинге с целью профилактики осложнений, угрожающих зрению. Частота осмотра офтальмологом зависит от степени выраженности воспаления в передней камере по классификации SUN [3, 11, 138]. Так, при степени 3+ и 4+ необходим еженедельный осмотр до улучшения, при степени 1+ или 2+ (стабильное состояние на протяжении двух последовательных визитов) наблюдение рекомендовано каждые 2 нед или не реже одного раза в 6 нед. При степени 0,5+ рекомендуется наблюдение каждые 6 нед или не реже одного раза в 3 мес. Эти интервалы являются ориентировочными. В случае неконтролируемого течения увеита офтальмологическое наблюдение должно быть индивидуализировано с учетом таких клинических факторов, как частота применения топических ГК, внутриглазное давление, наличие осложнений со стороны органа зрения [3].

Пациенты, находящиеся на постепенном снижении дозы лекарственных препаратов, нуждаются в тщательном мониторинге в силу необходимости вовремя определить обострение увеита. В настоящее время таким пациентам рекомендован ежемесячный контроль офтальмологом при снижении дозы или отмене топических ГК, 1 раз в 2 мес — при снижении дозы или отмене системной терапии, 1 раз в 3 мес — при стабильной терапии (как системной, так и топической). Необходимо уточ-

нять офтальмологический статус пациента перед каждым этапом снижения дозировки [11, 138].

В Российской Федерации, согласно действующим клиническим рекомендациям, принята следующая схема диспансерного наблюдения за детьми с увеитами, ассоциированными с ЮИА (см. таблицу).

ОТМЕНА ТЕРАПИИ

В настоящее время нет четкой позиции, когда следует отменять терапию после достижения ремиссии увеита, ассоциированного с ЮИА. Если медикаментозная ремиссия длится в течение 24 мес без применения топических ГК, то возможна постепенная отмена базисной терапии [8, 9, 13]. Порядок отмены ГИБП и других противоревматических препаратов неясен. В исследовании SYCAMORE было продемонстрировано, что, даже несмотря на длительное ремиссию на фоне ингибиторов TNF-α (в частности, адалимумаба), у большинства пациентов после отмены терапии отмечалось обострение увеита в среднем через 150 дней [139]. Ретроспективное исследование [74] с 10-летним периодом наблюдения продемонстрировало другие результаты. Все пациенты смогли сначала снизить, а в дальнейшем и отменить терапию местными ГК, в то время как 7 человек (36,8%) смогли полностью отменить терапию после 3-летней ремиссии. У 2 пациентов (10,5%) отмечалось обострение увеита после отмены системной терапии спустя 3 мес. Другое исследование показало, что обострение увеита может наступать в среднем через 8 мес после отмены препарата [67].

В 2025 г. было завершено первое рандомизированное контролируемое исследование, целью которого являлось изучение эффективности и безопасности отмены адалимумаба у пациентов с ЮИА-ассоциированными увеитами [140]. В исследование были включены пациенты, находившиеся в ремиссии на фоне терапии адалимумабом на протяжении не менее 12 мес. Далее участники были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 в группы адалимумаба или плацебо, вводимого подкожно каждые 2 нед до 48-й нед или до возникновения признаков неэффективности лечения. В ходе исследования было показано, что из 87 участников 6/43 (14%) в группе адалимумаба и 30/44 (68%) в группе плацебо развили рецидив увеита или артрита (ОШ = 8,7; 95% ДИ: 3,6–21,2; $p < 0,0001$) с медианой времени в группе плацебо 119 дней ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$: 84–243). Ранняя отмена адалимумаба приводила к быстрому развитию обострения как артрита, так и увеита. В ходе исследования также было показано, что восстановить утраченный контроль над заболеванием возможно. После возобновления терапии адалимумабом медиана времени до восстановления

Таблица. Схема диспансерного наблюдения врачом-офтальмологом при увеитах, ассоциированных с ЮИА [6]

Table. Ophthalmologist follow-up for JIA-associated uveitis [6]

Подтип ЮИА	Длительность заболевания	Частота наблюдения	
Возраст дебюта ЮИА		До 6 лет	После 6 лет
Олигоартрит, серонегативный полиартрит, псориатический артрит	До 4 лет	Каждые 2–3 мес	Каждые 6 мес
	От 4 до 7 лет	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес
	Более 7 лет	Каждые 12 мес	
Системный артрит, серопозитивный полиартрит	До 4 лет	Каждые 3–6 мес	Каждые 12 мес
	Более 4 лет	Каждые 12 мес	
Энтезит-ассоциированный артрит	Любая	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis.

устойчивого контроля над воспалением в группе плацебо составила 105 дней ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$: 63–196). Другой важный вывод этого исследования: терапия сБМПП не оказывала протективного эффекта — не удлиняла времени до развития обострения.

Некоторые исследования сравнивали частоту рецидива увеита на фоне применения и после отмены разных бБМПП [141]. В ретроспективное исследование были включены 50 участников, достигших ремиссии на фоне терапии ингибиторами TNF- α . В ходе анализа было показано, что вероятность рецидива увеита при отмене терапии бБМПП была значимо выше у пациентов, получавших адалимумаб, по сравнению с пациентами, получавшими инфликсимаб. Более старший возраст начала увеита был предиктором его рецидива после отмены терапии. Авторы делают вывод, что сохранение ремиссии в течение $\geq 1,5$ лет не влияет на вероятность развития рецидива после отмены препарата, что противоречит текущим рекомендациям.

Похожие исследования проводились и для сБМПП, в частности метотрексата. В ретроспективном исследовании по изучению предикторов долгосрочной безлекарственной ремиссии принимали участие 22 человека, метотрексат был отменен у 13 пациентов. После отмены препарата безрецидивный промежуток был значительно длиннее у пациентов, получавших метотрексат более 3 лет ($p = 0,009$), у детей, чей возраст был старше 8 лет на момент отмены ($p = 0,003$), и у пациентов, у которых не было активного увеита более 2 лет до отмены ($p = 0,033$). Более длительная медикаментозная ремиссия на фоне терапии метотрексатом защищала от рецидивов после отмены [142].

ОСЛОЖНЕНИЯ УВЕИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЮИА

У многих пациентов увеит протекает с развитием осложнений, которые становятся основной причиной нарушения зрения [35]. Наиболее часто встречающимися осложнениями являются лентовидная кератопатия, передние и задние синехии, катаракта, повышение внутриглазного давления (офтальмогипертензия) и глаукома, а также гипотония и кистозный макулярный отек. Лентовидная кератопатия нередко развивается на фоне активного хронического воспаления, однако изменение pH слезной пленки также может способствовать ее формированию. Такие осложнения, как лентовидная кератопатия, катаракта, синехии и глаукома, при отсутствии признаков воспаления не требуют назначения противовоспалительной терапии [35].

Другим часто встречающимся осложнением являются передние и задние синехии. Задние синехии встречаются в 50% глаз с увеитом, их частота обратно пропорциональна возрасту дебюта увеита [143]. Наличие синехий при первом осмотре рассматривается как отягчающий фактор и является предиктором более тяжелого течения увеита [144]. От свежих синехий можно избавиться путем применения циклоплегиков, однако в некоторых случаях может потребоваться хирургическое лечение. Задние синехии могут способствовать развитию катаракты и, в условиях офтальмогипотонии, могут ухудшать как анатомический, так и функциональный прогноз [145, 146].

Катаракта у пациентов с увеитом может формироваться и как следствие хронического воспаления, и в результате побочного действия терапии ГК. Часто эти факторы сочетаются, что увеличивает риск ее развития [14]. В связи с этим использование стероидсберегающих агентов, позволяющих контролировать воспаление и одновременно снижать вероятность осложнений, связанных с длительным применением ГК, строго необходимо в случае

рецидивирующего/персистирующего течения увеита, требующего пролонгированной терапии ГК.

Глаукома и повышение внутриглазного давления могут быть обусловлены как самим воспалительным процессом внутри глаза, так и побочным эффектом терапии топическими ГК и встречаются примерно у каждого четвертого пациента [147]. Применение стероидсберегающих агентов и препаратов, снижающих внутриглазное давление, препятствует повреждению зрительного нерва, однако при выборе терапии необходимо учитывать, что некоторые гипотензивные средства, такие как адренергические агонисты и аналоги простагландинов, способны усиливать воспаление и требуют осторожности при использовании у пациентов с активным увеитом [35].

Офтальмогипотензия — это редкое, но клинически значимое осложнение увеита, которое наблюдается у 3–9% пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА [148]. Развитие гипотонии обусловлено длительным хроническим воспалением, которое может приводить к формированию мембран на цилиарном теле, вторичной тракции и атрофии цилиарного тела и его эпителия. Дополнительным механизмом является простагландин-опосредованное увеличение увеосклерального оттока, что в совокупности снижает продукцию водянистой влаги и способствует падению внутриглазного давления [149–151].

Кистозный макулярный отек является одной из ведущих причин снижения остроты зрения у детей с увеитом. Это осложнение чаще всего сопровождается срединным и задним увеитом и отражает выраженную воспалительную активность в заднем сегменте глаза. Среди установленных факторов риска развития кистозного макулярного отека выделяют [152]:

- повышение уровня IL-6;
- повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста;
- наличие псевдофакии;
- повышение уровня простагландинов.

Учет этих факторов риска имеет ключевое значение для своевременного выявления и эффективного лечения данного осложнения, а также для подбора противовоспалительной терапии, направленной на стабилизацию макулярной зоны.

ПРОГНОЗ

В настоящее время доступно ограниченное количество данных о долгосрочных эффектах ГИБП у детей с увеитами, ассоциированными с ЮИА, и большая часть доступных наблюдений приведена в разделах, посвященных терапии. Однако также стоит отметить особенности долгосрочного катамнеза пациентов, страдающих ЮИА-ассоциированным увеитом. В связи с тем, что поражение глаз характерно именно для ЮИА, терапией этого заболевания занимаются мультидисциплинарные команды детских офтальмологов и ревматологов. С переходом во взрослую сеть под наблюдение специалистов взрослых ревматологических центров ряд пациентов могут испытывать трудности из-за недостаточной осведомленности взрослых специалистов об особенностях течения заболевания. Исследования, которые посвящены катамнезу увеитов, ассоциированных с ЮИА, у взрослых пациентов весьма актуальны.

Одним из ранних исследований долгосрочного катамнеза является работа К. Kotaniemi и соавт. 2005 г. [153]. В исследовании приняли участие 123 пациента с ЮИА, получившие диагноз и лечение с 1976 по 1995 г. Среди 123 пациентов у 25 человек был установлен диагноз ЮИА-ассоциированного увеита. В ходе повторного клинического обследования спустя в среднем 16 лет было

выявлено, что у 19 пациентов с бессимптомным увеитом артрит чаще сохранялся в активной форме по сравнению с 98 пациентами без увеита ($p = 0,032$), что может говорить о том, что наличие увеита является предиктором более тяжелого и персистирующего артрита [154]. У 8/19 (42,1%) пациентов сохранялся бессимптомный увеит на момент осмотра, что указывает на персистенцию внутриглазного воспаления в течение длительного времени у взрослых пациентов с ЮИА-ассоциированными увеитами, что может приводить к развитию осложнений. Вторичная глаукома была выявлена у 4 пациентов (одному из них был имплантирован дренаж Molteno), а осложненная катаракта — у 5 (4 проведена операция, в 3 случаях с имплантацией интраокулярной линзы). Несмотря на это, зрительные функции в целом были сохранены: снижение остроты зрения ниже 0,1 на один глаз отмечено лишь у 3 пациентов, при этом все пациенты с увеитом сохранили нормальное бинокулярное зрение (острота зрения не менее 0,8). Симптомы сухого глаза и снижение значений теста Ширмера (< 10 мм/5 мин хотя бы на одном глазу после топической анестезии) наблюдались у 40% пациентов с увеитом и у 26% пациентов без увеита, однако различие не достигло статистической значимости ($p = 0,15$).

Другими важными исследованиями, посвященными долгосрочному катамнезу пациентов с ЮИА-увеитами, являются ряд работ A. Skarin и соавт. [155, 156]. Это единственные в своем роде исследования, которые наблюдали когорту пациентов на протяжении 7, 24 и 40 лет.

В первой работе описаны результаты наблюдения за 55 участниками спустя 7 и 24 года [156]. Спустя в среднем 7,2 года (после начала увеита) офтальмологические осложнения были обнаружены у 32/55 (58%) пациентов. У 21 пациента (38%) было 3 и более осложнений. При этом 25/55 (45%) пациентов с увеитом имели полную остроту зрения (1,0 на оба глаза), 27/55 (49%) — хорошую остроту зрения (от 0,1 до 1,0), и 3/55 (6%) пациента практически полностью потеряли зрение ($\leq 0,1$ на лучшем глазу). Была построена логистическая регрессия, при помощи которой не было обнаружено взаимосвязи между такими исходными, как острота зрения, наличие синехий, лентовидная кератопатия, катаракта, число офтальмологических осложнений, и возрастом начала увеита, возрастом начала артрита, полом, наличием антинуклеарного фактора, наличием HLA-B27 или подтипом ЮИА.

Следующее наблюдение состоялось в среднем спустя 24 года от дебюта увеита. На этом этапе только 49 пациентов смогли принять участие в исследовании. У ряда участников отмечалось ухудшение остроты зрения. С течением времени отмечалось статистически значимое увеличение количества пациентов с катарактой ($p = 0,002$) и глаукомой ($p = 0,004$). Если катаракта уже встречалась при предыдущем осмотре, то она встречалась и при последующем. Из 49 участников только 36 (73,5%) проходили регулярные осмотры у офтальмолога, у 27/36 (75%) отмечались признаки внутриглазного воспаления, и/или эти пациенты все еще регулярно получали топические ГК. Примерно половина (49%) изначальной когорты спустя 24 года после дебюта увеита все еще не могла достичь стойкой ремиссии или сталкивалась с периодическими обострениями увеита. В данном исследовании модель логистической регрессии выявила, что более старший возраст дебюта поражения суставов был положительно взаимосвязан с наличием активного внутриглазного воспаления спустя 24 года ($p = 0,01$).

Заключительным этапом явилась работа, посвященная наблюдению за той же когортой спустя 40 лет с момента дебюта увеита [155]. В этом исследовании при-

няли участие 30 пациентов из оригинальной когорты, при этом у 26 пациентов были офтальмологические документы, которые можно было изучить. На момент наблюдения увеит оставался активным у 13/30 (43,3%) пациентов, или 13/55 (23,6%) от исходной когорты. У 20/30 участников (66,6%) была диагностирована катаракта или была проведена операция по удалению катаракты на одном или обоих глазах. С учетом всех зарегистрированных случаев катаракты у 34/55 (61,8%) пациентов исходной когорты была катаракта или проводилась операция по ее удалению на каком-либо из трех этапов наблюдения. Новых случаев катаракты между 24-м и 40-м годами наблюдения не зарегистрировано. Четверо пациентов с глаукомой/офтальмогипертензией на 24-летнем этапе наблюдения скончались до начала этого этапа исследования, и еще у четверых (4/55 — 7,27%) пациентов была зафиксирована глаукома/офтальмогипертензия на этом этапе. В общей сложности у 16/55 (29,0%) пациентов исходной когорты была зарегистрирована глаукома/офтальмогипертензия на каком-либо из трех этапов наблюдения. Оценивая остроту зрения, можно сказать, что в ходе наблюдения при объединении результатов предыдущих двух этапов у 7,55 (12,7%) пациента исходной когорты было зафиксировано тяжелое нарушение зрения на оба глаза хотя бы на одном из трех этапов наблюдения.

Учитывая длительность наблюдения, в этой работе также оценивалась летальность. Ревматическое заболевание было указано как основная причина смерти в 4 (4/55, 7,3%) случаях. Всего до начала 40-летнего этапа умерли 11 пациентов. Двое из них скончались до 24-летнего наблюдения. Медианный возраст на момент смерти составил 48 лет, и 8 из 11 (72,7%) умерших были женщинами. 7 человек (63,6%) относились к олигоартикулярной форме ЮИА, 3 (27,3%) — к полиартикулярной, 1 пациент (9,1%) имел системную форму ЮИА (согласно критериям EULAR). В 4 случаях основная причина смерти была указана как ревматическое заболевание. В еще 3 случаях ЮИА был зарегистрирован как сопутствующее состояние. При учете всех сопутствующих факторов для каждого пациента только одна смерть была интерпретирована как вызванная прямым осложнением ЮИА. Злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания не рассматривались как осложнения ЮИА.

Исходя из имеющихся данных, можно с определенной уверенностью сказать, что пациенты с увеитами, ассоциированными с ЮИА, во взрослом возрасте продолжают страдать от обострений заболевания и могут нуждаться в терапии топическими ГК, что, в свою очередь, может приводить к снижению остроты зрения и развитию осложнений, угрожающих зрению, в связи с чем этим пациентам необходимо пожизненное регулярное наблюдение у офтальмолога с целью профилактики ухудшения состояния глаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЮИА-ассоциированный увеит — это сложная задача для междисциплинарной команды специалистов, состоящей по меньшей мере из офтальмолога и детского ревматолога. Несмотря на появление новых препаратов, у большого количества детей все равно развиваются осложнения, угрожающие потерей зрения, как из-за естественного течения заболевания, так и по причине неэффективности уже имеющейся терапии. Возможно, в дальнейшем усилия будут сконцентрированы на выявлении биомаркеров, которые помогут определить, каким ГИБП лучше пользоваться в зависимости от складывающейся клинической ситуации. Современные руководства подчеркивают важность раннего применения системной терапии стероидсберегающими

агентами. Лучшее понимание патогенеза позволило бы не только более оптимально подбирать мишень для лекарственной терапии, тем самым снижая риски тяжелого течения, осложнений и инвалидизации, но и лучше оценивать группы риска развития заболевания, позволяя начинать раннюю и агрессивную терапию.

Информации об эффективности и безопасности ГИБП в долгосрочной перспективе также недостаточно. Формирование противолечательных антител создает угрозу снижения эффективности ГИБП и уменьшения доступности пула препаратов для последующего применения. Не совсем ясны факторы, способствующие выработке этих антител, а также не до конца изучены предикторы неэффективности терапии у пациентов с увеитом. Необходимы проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности и безопасности существующих лекарственных препаратов и разработка новых агентов, являющихся альтернативой ингибиторам TNF- α , для лечения пациентов с увеитами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Яковлев — концептуализация, написание текста исследования, рецензирование и редактирование, подготовка оригинального исследования.

Т.Н. Никитина — рецензирование и редактирование.

М.М. Костик — концептуализация, написание текста исследования, рецензирование и редактирование, подготовка оригинального исследования, контроль и управление исследованием.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alexandr A. Yakovlev — conceptualization, manuscript writing, review and editing, original study preparation.

Tatiana N. Nikitina — review and editing.

Mikhail M. Kostik — pluralization, manuscript writing, review and editing, original study preparation, study control and management.

ORCID

А.А. Яковлев

<https://orcid.org/0000-0002-1061-6074>

Т.Н. Никитина

<https://orcid.org/0000-0001-6758-6999>

М.М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8)
2. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108322>
3. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):703–716. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23871>
4. Chen WD, Wu CH, Wu PY, et al. Taiwan ocular inflammation society consensus recommendations for the management of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Formos Med Assoc*. 2024;123(12):1218–1227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.02.010>
5. Foeldvari I, Maccora I, Petrushkin H, et al. New and Updated Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(5):975–982. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.24963>
6. Увеиты неинфекционные: клинические рекомендации / Ассоциация врачей-офтальмологов; Общество офтальмологов России // Рубрикатор клинических рекомендаций: официальный сайт. [Uveity neinfektsionnye: Clinical guidelines. Association of ophthalmologists, Society of ophthalmologists of Russia. In: *Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/787_1. Ссылка активна на 03.03.2025.
7. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом: клинические рекомендации / Ассоциация врачей-офтальмологов. — Минздрав России; 2017. [Uveity, assotsirovannyye s yuvenil'nyim idiopaticheskim artritom: Clinical guidelines. Association of ophthalmologists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. (In Russ.)] Доступно по: <https://eyepress.ru/sbornik.aspx?668>. Ссылка активна на 03.03.2025.
8. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1107–1117. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213131>
9. Bou R, Adán A, Borrás F, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015;35(5):777–785. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3231-3>
10. Neves LM, Haefeli LM, Hopker LM, et al. Monitoring and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis: Brazilian Evidence-based Practice Guidelines. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(6):1384–1398. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1876886>
11. Kothari S, Foster CS, Pistilli M, et al. The Risk of Intraocular Pressure Elevation in Pediatric Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2015;122(10):1987–2001. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opht.2015.06.041>
12. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):43–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.004>
13. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1436–1441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opht.2009.12.003>
14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–516. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>
15. Roessel M, Gutfleisch M, Heinz C, et al. Intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injections in noninfectious uveitis: a comparative study. *Ophthalmic Res*. 2009;42(2):81–86. doi: <https://doi.org/10.1159/000220600>

16. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12(3):169–192. doi: <https://doi.org/10.1080/092739490500192>
17. Wakefield D, McCluskey P, Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(6):847–851. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1986.01050180081035>
18. Pichi F, Nucci P, Baynes K, et al. Sustained-release dexamethasone intravitreal implant in juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol.* 2017;37(1):221–228. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0265-9>
19. Cordero-Coma M, Garzo I, Calleja S, et al. Preoperative cataract surgery use of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in a patient with juvenile idiopathic arthritis and chronic anterior uveitis. *J AAPOS.* 2013;17(6):632–634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2013.07.014>
20. Carlsson E, Beresford MW, Ramanan AV, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Children (Basel).* 2021;8(8):646. doi: <https://doi.org/10.3390/children8080646>
21. Kim L, Li A, Angeles-Han S, et al. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician. *Expert Rev Ophthalmol.* 2019;14(4-5):211–218. doi: <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1663731>
22. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(5):825–831. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes186>
23. Wieringa WG, Armbrust W, Legger GE, Los LI. Efficacy of High-Dose Methotrexate in Pediatric Non-Infectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(8):1305–1313. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1529800>
24. Zu Hoerste MM, Walscheid K, Tappeiner C, et al. The effect of methotrexate and sulfasalazine on the course of HLA-B27-positive anterior uveitis: results from a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(10):1985–1992. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4082-x>
25. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):563–571.
26. Tuková J, Chládek J, Nemcová D, et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):1047–1053.
27. van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S27–S32.
28. van Straalen JW, Akay G, Kouwenberg CV, et al. Methotrexate therapy associated with a reduced rate of new-onset uveitis in patients with biological-naïve juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open.* 2023;9(2):e003010. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003010>
29. Tirelli F, Zannin ME, Vittadello F, et al. Methotrexate Monotherapy in Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis: Myth or Reality? *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30(7-8):1763–1767. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1951303>
30. Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4):714–718.
31. Papadopoulou C, Kostik M, Böhm M, et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2013;163(3):879–884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.047>
32. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, et al. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(2):209–213. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.173542>
33. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):500–509.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.05.008>
34. Savolainen HA, Kautiainen H, Isomäki H, et al. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *J Rheumatol.* 1997;24(12):2444–2450.
35. Maleki A, Anesi SD, Look-Why S, et al. Pediatric uveitis: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(2):510–529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.06.006>
36. Chang PY, Giuliari GP, Shaikh M, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis. *Eye (Lond).* 2011;25(4):427–435. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2011.23>
37. Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(2):180–184. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.094698>
38. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1416–1421.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.12.011>
39. Cantarini L, Simonini G, Frediani B, et al. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.636350>
40. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(10):936–945. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12618>
41. Reddy AK, Miller DC, Sura AA, et al. Risk of failing both methotrexate and mycophenolate mofetil from the First-line Antimetabolites as Steroid-sparing Treatment (FAST) uveitis trial. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023;13(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12348-023-00350-5>
42. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1863–1870. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.023>
43. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(6):717–734. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23870>
44. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(11):1839–1846. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3029-4>
45. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1277–1279.
46. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond).* 2000;14(Pt 3A):340–343. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2000.84>
47. Huang JL, Hung IJ, Hsieh KH. Sulphasalazine therapy in chronic uveitis of children with chronic arthritis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1997;15(2):71–75.
48. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med.* 1992;326(25):1654–1660. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199206183262502>
49. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(2):138–146. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)76692-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76692-9)
50. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, et al. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye (Lond).* 2009;23(5):1192–1198. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2008.174>
51. Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD, Lee RW. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis. *Ophthalmology.* 2007;114(5):1000–1006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.026>
52. Dini G, Dell'Isola GB, Beccasio A, et al. Biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Front Ophthalmol (Lausanne).* 2022;2:954901. doi: <https://doi.org/10.3389/fopht.2022.954901>
53. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor- α in clinical uveitis. *Ophthalmic Res.* 2001;33(5):251–255. doi: <https://doi.org/10.1159/000055677>

54. Pérez-Guijo V, Santos-Lacombe M, Sánchez-Hernández M, et al. Tumour necrosis factor- α levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2):155–157. doi: <https://doi.org/10.1185/030079903125002847>
55. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF- α) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(6):617–637. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.06.005>
56. Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, et al. The role of tumor necrosis factor- α in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(11):3884–3889.
57. Sen ES, Ramanan AV. New age of biological therapies in paediatric rheumatology. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):679–685. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304396>
58. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425>. Accessed on Marth 05, 2023.
59. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1529–1535. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22613>
60. Simonini G, Druce K, Cimaz R, et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1073–1084. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22214>
61. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):18–23. doi: <https://doi.org/10.1002/art.20904>
62. Renton WD, Jung J, Palestine AG. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;10(10):CD013818. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013818.pub2>
63. Li Y, Mao X, Tang X, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-TNF α Therapy for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):711–727. doi: <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00296-x>
64. U.S. Food and Drug Administration. *Highlights of Prescribing Information: HUMIRA (Adalimumab)*. FDA; 2023. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf. Accessed on May 03, 2025.
65. Balevic SJ, Rabinovich CE. Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2997–3003. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S94188>
66. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT. *Health Technol Assess.* 2019;23(15):1–140. doi: <https://doi.org/10.3310/hta23150>
67. Kouwenberg CV, Koopman-Kalinina Ayuso V, de Boer JH. Clinical benefits and potential risks of adalimumab in non-JIA chronic paediatric uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(4):e994–e1001. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.15012>
68. Choe S, Heo JW, Oh BL. Quiescence and Subsequent Anterior Chamber Inflammation in Adalimumab-treated Pediatric Noninfectious Uveitis. *Korean J Ophthalmol.* 2020;34(4):274–280. doi: <https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0005>
69. Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1003–1011. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212089>
70. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1637–1646. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614160>
71. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology.* 2018;125(7):1075–1087. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.12.039>
72. Ming S, Xie K, He H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2005–2016. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S160431>
73. Diaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1575–1581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2012.02.018>
74. Lazarević D, Ratković Janković M, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis. *Acta Med Medianae.* 2021;60(3):30–36. doi: <https://doi.org/10.5633/amm.2021.0304>
75. Sheppard J, Joshi A, Betts KA, et al. Effect of Adalimumab on Visual Functioning in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis in the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):511–518. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0603>
76. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10050):1183–1192. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31339-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31339-3)
77. Ucan Gunduz G, Yalcinbayir O, Cekic S, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment in the Management of Pediatric Noninfectious Uveitis: Infliximab Versus Adalimumab. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2021;37(4):236–240. doi: <https://doi.org/10.1089/jop.2020.0081>
78. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(3):339–344. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem356>
79. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:16. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-16>
80. Marino A, Real-Fernández F, Rovero P, et al. Anti-adalimumab antibodies in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: incidence and clinical correlations. *Clin Rheumatol.* 2018;37(5):1407–1411. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4057-7>
81. Brunelli JB, Silva CA, Pasoto SG, et al. Anti-adalimumab antibodies kinetics: an early guide for juvenile idiopathic arthritis (JIA) switching. *Clin Rheumatol.* 2020;39(2):515–521. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04798-6>
82. Phatak S, Agrawal R, Pavesio C. Adalimumab: viable treatment option for pediatric refractory uveitis? *Expert Rev Ophthalmol.* 2014;9(3):175–184. doi: <https://doi.org/10.1586/17469899.2014.903801>
83. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(4):482–491. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23610>
84. Huard J, Mihailescu SD, Muraine M, et al. Effectiveness and Safety of Weekly Adalimumab for Non-Infectious Chronic Anterior Uveitis in Children. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31(10):2039–2049. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2023.2279682>
85. Correll CK, Bullock DR, Cafferty RM, Vehe RK. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):549–553. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3890-4>
86. Hughes DA, Culeddu G, Plumpton CO, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adalimumab for the Treatment of Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ophthalmology.* 2019;126(3):415–424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2018.09.043>
87. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(6):575–589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.06.004>
88. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(3):319–324. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.103721>
89. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(5):461–468. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2005.01062.x>

90. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):612–618. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20404>
91. Mase O, Qasem M, Beare N. Systematic review of studies comparing infliximab and adalimumab in autoimmune uveitis. *BMJ Open Ophthalmol*. 2023;8(1):e001303. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2023-001303>
92. Jari M, Shiari R, Salehpour O, Rahmani K. Epidemiological and advanced therapeutic approaches to treatment of uveitis in pediatric rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1324-x>
93. Liu W, Bai D, Kou L. Comparison of infliximab with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):240. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-023-02987-1>
94. Kreps EO, Epps SJ, Consejo A, et al. Infliximab in chronic non-infectious paediatric uveitis refractory to previous biologic therapy. *Eye (Lond)*. 2024;38(5):871–876. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02795-3>
95. Miraldi Utz V, Bulas S, Lopper S, et al. Effectiveness of long-term infliximab use and impact of treatment adherence on disease control in refractory, non-infectious pediatric uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):79. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0383-9>
96. Ardoin SP, Kredich D, Rabinovich E, et al. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):844–849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.018>
97. Zannin ME, Biolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013;40(1):74–79. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.120583>
98. Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, et al. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1167–1172. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.171006>
99. Maccora I, Fusco E, Marrani E, et al. Changing evidence over time: updated meta-analysis regarding anti-TNF efficacy in childhood chronic uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):568–587. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa595>
100. Jin Y, Lu S, Lin Y, Mou X. The efficacy and safety of TNF inhibitor (golimumab) as salvage treatment in patients with refractory noninfectious uveitis. *Inflammopharmacology*. 2022;30(4):1363–1368. doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01019-6>
101. Okada K, Zhou Y, Hashida N, et al. The Efficacy of Golimumab Against Non-Infectious Uveitis: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(5):1013–1023. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2081584>
102. William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2(4):231–233. doi: <https://doi.org/10.1007/s12348-012-0081-y>
103. Palmou-Fontana N, Calvo-Rio V, Martín-Varillas JL, et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):652–657.
104. Lanz S, Seidel G, Skrabl-Baumgartner A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00630-1>
105. Tungsattayathitthan U, Tesavibul N, Choopong P, et al. Efficacy of golimumab in patients with refractory non-infectious panuveitis. *Sci Rep*. 2024;14(1):2179. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52526-1>
106. Yazgan S, Celik U, Işık M, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):139–145. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0239-y>
107. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, et al. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(2):90–95. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2013.844265>
108. Zulian F, Balzarini M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):821–825. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20115>
109. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, et al. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(2):297–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1523-6>
110. Gaggiano C, Rigante D, Tosi GM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis (JIA)-related uveitis beyond TNF- α inhibition: a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):327–337. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04763-3>
111. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(4):706–711. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140410>
112. Maccora I, Abu Rumeileh S, Curci F, et al. Tocilizumab and Abatacept for the Treatment of Childhood Chronic Uveitis: A Monocentric Comparison Experience. *Front Pediatr*. 2022;10:851453. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.851453>
113. Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):e400–e406. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13015>
114. Adán A, Moll-Udina A, Ramirez J, Llorenç V. Subcutaneous Tocilizumab for Cystoid Macular Edema Secondary to Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)-associated Uveitis: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(1):6–8. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1644350>
115. Adán A, Mesquida M, Llorenç V, et al. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(11):2627–2632. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2436-y>
116. Maleki A, Manhapra A, Asgari S, et al. Tocilizumab Employment in the Treatment of Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(1):14–20. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1817501>
117. Dipasquale V, Atteritano M, Fresta J, et al. Tocilizumab for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: A report of two cases. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(3):482–485. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12821>
118. Calvo-Rio V, Santos-Gómez M, Calvo I, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):668–675. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39940>
119. Vegas-Revenaga N, Calvo-Rio V, Mesquida M, et al. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:85–94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.12.019>
120. Quesada-Masachs E, Caballero CM. Subcutaneous Tocilizumab May Be Less Effective than Intravenous Tocilizumab in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis. *J Rheumatol*. 2017;44(2):260–261. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160908>
121. Karaca I, Uludag G, Matsumiya W, et al. Six-month outcomes of infliximab and tocilizumab therapy in non-infectious retinal vasculitis. *Eye (Lond)*. 2023;37(11):2197–2203. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02315-9>
122. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(12):2183–2188. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160231>
123. Ramanan AV, Dick AD, Guly C, et al. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(3):e135–e141. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30008-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30008-4)
124. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC Rheumatol*. 2018;2:4. doi: <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0010-2>
125. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003;22(47):7359–7368. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206939>

126. Welzel T, Winskill C, Zhang N, et al. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology — what we know and what we do not know from randomized controlled trials. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):46. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00514-4>
127. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1390–1394. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker107>
128. Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G, et al. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):35–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.07.001>
129. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):782–786. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306790>
130. Cao H, Ma X. Rituximab in the Treatment of Non-Infectious Uveitis: A Review. *J Inflamm Res*. 2024;17:6765–6780. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S477708>
131. Ilizaliturri-Guerra O, Uriarte-Botello R, Pineda-Sic RÁ, et al. Low-dose rituximab therapy in steroid-refractory thrombocytopenia due to systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1717–1724. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04668-4>
132. Bauermann P, Heiligenhaus A, Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(8):1232–1234. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1605453>
133. Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, et al. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):847–851. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04875-w>
134. Eli Lilly and Company. A study of baricitinib (LY3009104) in participants from 2 years to less than 18 years old with active JIA-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis. Last Update Posted 2025-04-20. In: *ClinicalTrials.gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04088409>. Accessed on March 09, 2023.
135. Ramanan AV, Guly CM, Keller SY, et al. Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT). *Trials*. 2021;22(1):689. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05651-5>
136. Wen J, Hu H, Chen M, et al. Role of Janus Kinase (JAK) Inhibitor in Autoimmune Ocular Inflammation: A Systematic Review. *J Immunol Res*. 2021;2021:2324400. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/2324400>
137. Proceedings of the 31st European Paediatric Rheumatology Congress: part 1. *Pediatr Rheumatol*. 2024;22(S2):82. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-024-01004-z>
138. Neves LM, Alves M. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Evidence-Based Screening, Monitoring, and Treatment. In: *Uveitis — Basics, Diagnosis, and Treatment [Working Title]*. Feizi S, ed. 2023. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.110274>
139. Horton S, Jones AP, Guly CM, et al. Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: 5-Year Follow-up of the Bristol Participants of the SYCAMORE Trial. *Am J Ophthalmol*. 2019;207:170–174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.06.007>
140. Acharya NR, Ramanan AV, Coyne AB, et al. Stopping of adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (ADJUST): a multicentre, double-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2025;405(10475):303–313. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02468-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02468-1)
141. Lerman MA, Lewen MD, Kempen JH, Mills MD. Uveitis Reactivation in Children Treated With Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):193–200.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.016>
142. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):217–222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.08.021>
143. Al-Haddad C, BouGhannam A, Abdul Fattah M, et al. Patterns of uveitis in children according to age: comparison of visual outcomes and complications in a tertiary center. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1139-5>
144. Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):186–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2012.07.052>
145. Blum-Hareuveni T, Seguin-Greenstein S, Kramer M, et al. Risk Factors for the Development of Cataract in Children with Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:139–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.02.023>
146. Oray M, Khachatryan N, Ebrahimiadib N, et al. Ocular morbidities of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in adulthood: results from a tertiary center study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(9):1841–1849. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3340-z>
147. Gautam Seth N, Yangzes S, Thattaruthody F, et al. Glaucoma Secondary to Uveitis in Children in a Tertiary Care Referral Center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(3):456–464. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1411517>
148. Böhm MRR, Tappeiner C, Breitbach MA, et al. Ocular hypotony in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:45–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.018>
149. Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(4):534–542.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.031>
150. Sen HN, Drye LT, Goldstein DA, et al. Hypotony in patients with uveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(2):104–112. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2011.647228>
151. Tran VT, Mermoud A, Herbolt CP. Appraisal and management of ocular hypotony and glaucoma associated with uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2000;40(2):175–203. doi: <https://doi.org/10.1097/00004397-200004000-00014>
152. Yangzes S, Seth NG, Singh R, et al. Long-term outcomes of cataract surgery in children with uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(4):490–495. doi: https://doi.org/10.4103/ijjo.IJO_846_18
153. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):871–874. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.026955>
154. Яковлев А.А., Гайдар Е.В., Белозеров К.Е. и др. Наличие увеита как показатель тяжести течения ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного когортного исследования // *Педиатр*. — 2023. — Т. 14. — № 2. — С. 37–47. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED14237-47> [Yakovlev AA, Gaidar EV, Belozarov KE, et al. Presence of uveitis as indicator of juvenile idiopathic arthritis severity: results of a retrospective cohort study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):37–47. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED14237-47>]
155. Skarin A, Berthold E, Rauer O, Bengtsson-Stigmar E. Uveitis associated with juvenile arthritis: a continued cohort study 40 years after uveitis onset. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00704-8>
156. Skarin A, Elborgh R, Edlund E, Bengtsson-Stigmar E. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(2):104–108. doi: <https://doi.org/10.1080/09273940802650398>

О.А. Клочкова^{1, 2}, Е.И. Смолянкина³, Д.Ю. Зиненко³, А.М. Мамедьяров¹, У.Ш. Ашрафова¹¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² «Внимание и забота», Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Применение ботулинотерапии и ортопедических вмешательств после селективной дорсальной ризотомии у детей с церебральным параличом: когортное исследование

Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97; e-mail: dc.klochkova@gmail.com

Статья поступила: 06.04.2025, принята к печати: 16.06.2025

Обоснование. Селективная дорсальная ризотомия (СДР) — эффективный нейрохирургический метод снижения спастичности при детском церебральном параличе (ДЦП). Потребность в других медикаментозных (антиспастических) и хирургических методах лечения после СДР остается недостаточно изученной. **Цель исследования** — оценить частоту применения ботулинотерапии и ортопедических вмешательств, а также выбор целевых мышц для инъекций у пациентов с ДЦП после СДР. **Методы.** В проспективное когортное исследование включали пациентов в возрасте до 18 лет после СДР, выполненной в период с января 2021 по июнь 2023 г. Путем опроса (дистанционного или очного) законных представителей пациентов определяли частоту, сроки, целевые мышцы для проведения ботулинотерапии, применение пероральных антиспастических препаратов, а также частоту, сроки и тип ортопедических операций после года реабилитации в связи с перенесенной СДР. **Результаты.** В исследование включены данные 107 детей со спастическими формами ДЦП (GMFCS I — 2, GMFCS II — 14, GMFCS III — 68, GMFCS IV — 22, GMFCS V — 1), перенесших СДР в возрасте (медиана) 5,0 (3,9; 6,9) лет. Период наблюдения после СДР — 12–41 мес, медиана — 20,8 (16,5; 26,7) мес. После СДР ботулинотерапия была проведена 24 (22,4%) пациентам (у 4 — впервые), сроки инициации — 1,5–36 мес после СДР, медиана — 10,7 (6,9; 16,4) мес. У 4 детей инъекции выполнены только в мышцы рук, у 10 — только в мышцы ног, у остальных 10 — в верхние и нижние конечности, в 1 случае — в слюнные железы. Ортопедические операции были выполнены в 26 (24,3%) случаях через 3,5–34 мес после СДР, медиана — 14,8 (8,0; 22,6) мес. У 17 пациентов проведены мягкотканые вмешательства на нижних конечностях, у 9 — сочетанные мягкотканые и костные операции. Возраст на момент операций составил 3,3–12,7 года, медиана — 5,9 (5,0; 8,5) года. Пероральный миорелаксант после СДР принимал (продолжил принимать) только один пациент. **Заключение.** После СДР у части пациентов с ДЦП в связи с ростом ребенка сохраняется или формируется необходимость применения других методов коррекции спастичности и ортопедических деформаций.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, селективная дорсальная ризотомия, спастичность, ботулинотерапия, ортопедическая хирургия

Для цитирования: Клочкова О.А., Смолянкина Е.И., Зиненко Д.Ю., Мамедьяров А.М., Ашрафова У.Ш. Применение ботулинотерапии и ортопедических вмешательств после селективной дорсальной ризотомии у детей с церебральным параличом: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):178–185. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2906>

ОБОСНОВАНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) развивается у 15–35 детей на 10 тыс. живых новорожденных и является наиболее частой причиной детской неврологической инвалидности по всему миру [1, 2]. Повышение мышечного тонуса по спастическому типу — одно из самых распространенных проявлений ДЦП: на долю спастических форм приходится до 90% всех случаев болезни [3]. Спастичность может быть сопутствующим симптомом еще и у почти 70% больных с дискинетическим церебральным параличом [4]. Спастичность ограничивает объем движений в суставах, препятствует

пропорциональному росту опорно-двигательного аппарата, вызывает боль и формирование контрактур, что в совокупности нарушает двигательное развитие ребенка и ограничивает его функциональные возможности [5, 6]. Снижения спастичности при ДЦП можно добиться консервативными и хирургическими методами, степень инвазивности которых, эффективность и стабильность результатов сильно варьируют [7–9].

Селективная дорсальная ризотомия (СДР) — нейрохирургический метод снижения спастичности за счет пересечения части задних (чувствительных) корешков спинного мозга на уровне поясничного или (реже) шей-

ного отделов с целью коррекции афферентного звена рефлекторной регуляции мышечного тонуса при сохранении моторной регуляции [10]. СДР имеет высокий уровень доказанной эффективности в коррекции спастичности при ДЦП, в первую очередь, у пациентов с двусторонними формами болезни, способных к самостоятельному перемещению (уровни I–III по Системе классификации больших моторных функций — Gross Motor Function Classification System; GMFCS) [9, 11]. Эффективность СДР продемонстрирована и у пациентов с односторонними формами ДЦП [12], а также у неходячих пациентов с GMFCS IV–V [13]. В итоге СДР позволяет добиться значимого и долгосрочного снижения спастичности в нижних конечностях [14], что потенциально благоприятно влияет на двигательное развитие и функциональные результаты пациентов с GMFCS I–III [15, 16], а также уменьшает болевой синдром и повышает качество жизни и ухода у пациентов с GMFCS IV–V [17, 18]. Необходимость и частота применения других антиспастических методов и ортопедических вмешательств после СДР остается предметом обсуждения.

В зарубежных публикациях, посвященных ближайшим и отдаленным результатам СДР, описаны вероятность частичного возвращения спастичности в мышцах ног, а также необходимость последующего дополнительного медикаментозного (антиспастического) и хирургического (ортопедического) лечения пациентов [16, 19, 20]. В российских работах также упоминается о вероятности частичного или полного рецидива спастического синдрома после СДР и необходимости ботулинотерапии [21, 22]. Частота случаев продолжения ботулинотерапии после СДР варьирует и, по разным данным, может составлять от 10 до 53% в зависимости от сроков послеоперационного наблюдения, техники проведения операции и исходных параметров пациентов [15, 20, 23]. В некоторых

работах необходимость продолжения ботулинотерапии после СДР не анализируется с учетом целевых мышц [19, 20, 24], в других сообщается о выявлении спастичности преимущественно в икроножных [15], реже — приводящих или полусухожильных/полуперепончатых мышцах бедер [21–23]. Однако и эти данные не дают полного представления обо всех потенциальных целевых мышцах для ботулинотерапии после СДР.

Данные об ортопедических операциях после СДР также неоднородны. Частота таких вмешательств, согласно результатам разных исследований, варьирует в диапазоне от почти 30 до 74% и более и зависит от исходных характеристик пациентов и длительности наблюдения [19, 20]. В России, несмотря на активное применение метода СДР, опубликованы данные лишь единичных исследований со сравнительно небольшим числом наблюдений отдаленных результатов операции и показаний к сопутствующим методам терапии [21, 22]. Кроме того, в них не представлен подробный анализ целевых мышц для ботулинотерапии, типов и сроков ортопедических вмешательств. Вместе с тем, на наш взгляд, именно эта информация представляет интерес для специалистов, занимающихся лечением и реабилитацией пациентов после СДР, с точки зрения планирования послеоперационного ведения и выбора оптимальных методов вмешательства. Для нейрохирургов и специалистов, занимающихся отбором пациентов на СДР, анализ указанной информации необходим для обсуждения с пациентами и их законными представителями отдаленных результатов СДР и необходимости других антиспастических и хирургических вмешательств.

Цель исследования

Оценить частоту проведения ботулинотерапии и ортопедических вмешательств, а также выбор целевых мышц для инъекций у пациентов с ДЦП после СДР.

Olga A. Klochkova^{1, 2}, Ekaterina I. Smolyankina³, Dmitriy Yu. Zinenko³, Ayaz M. Mamedyarov¹, Ulviya Sh. Ashrafova¹

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

² "Attention and Care", Moscow, Russian Federation

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

Botulinotherapy and Orthopedic Interventions After Selective Dorsal Rhizotomy in Children with Cerebral Palsy: Cohort Study

Background. Selective dorsal rhizotomy (SDR) is an effective neurosurgical method for reducing spasticity in children with cerebral palsy (CP). The need for other medical (anti-spastic) and surgical treatment methods after SDR remains poorly studied. **Objective. Aim of the study is** to evaluate the frequency of using botulinum therapy and orthopedic interventions, as well as target muscles selection for injection in patients with cerebral palsy after SDR. **Methods.** Prospective cohort study included patients under the age of 18 years after SDR performed between January 2021 and June 2023. Frequency, timing, target muscles for botulinotherapy, oral anti-spastic drugs administration, as well as frequency, timing, and type of orthopedic surgeries (year after rehabilitation due to performed SDR) were determined via interviewing (remote or face-to-face) of patients' legal representatives. **Results.** The study included data from 107 children with spastic cerebral palsy (GMFCS I — 2, GMFCS II — 14, GMFCS III — 68, GMFCS IV — 22, GMFCS V — 1) who underwent SDR at median age of 5.0 (3.9; 6.9) years. The follow-up period after SDR was 12–41 months, median was 20.8 (16.5; 26.7) months. Botulinotherapy was performed in 24 (22.4%) patients (4 for the first time) after SDR, the initiation period was 1.5–36 months after SDR, the median was 10.7 (6.9; 16.4) months. Injections were performed only in the arm's muscles in 4 children, only in leg's muscles — in 10, in upper and lower limbs — in 10, in salivary glands — in 1 case. Orthopedic surgeries were performed in 26 (24.3%) cases 3.5–34 months after SDR, median — 14.8 (8.0; 22.6) months. Procedures on soft-tissues of lower limbs were performed in 17 patients, 9 patients had combined soft tissue and bone surgery. Age at surgery was 3.3–12.7 years, median age — 5.9 (5.0; 8.5) years. Oral myorelaxant administration after SDR (continued) was reported only in one patient. **Conclusion.** Some patients with cerebral palsy require implementation of other methods for spasticity and orthopedic deformities correction even after SDR due to the child growth.

Keywords: cerebral palsy, selective dorsal rhizotomy, spasticity, botulinotherapy, orthopedic surgery

For citation: Klochkova Olga A., Smolyankina Ekaterina I., Zinenko Dmitriy Yu., Mamedyarov Ayaz M., Ashrafova Ulviya Sh. Botulinotherapy and Orthopedic Interventions After Selective Dorsal Rhizotomy in Children with Cerebral Palsy: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):178–185. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2906>

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное (в части отслеживания результатов лечения) когортное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали пациентов, госпитализированных в нейрохирургическое отделение НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва) в период с января 2021 г. (начало регулярного проведения СДР по далее описанной методике в отделении) по июнь 2023 г. Сведения о пациентах (пол, возраст, форма ДЦП, уровень GMFCS до СДР, время СДР, контактные данные законного представителя) извлекали из историй болезни пациентов в июне 2024 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

- Спастическая форма ДЦП.
- Не менее одного года после СДР (для достижения функционального восстановления после операции [10]).

СДР в период исследования проводила одна бригада нейрохирургов по методике Д.Ю. Зиненко и соавт. [25]. СДР осуществлялась с применением одноуровневого интраламнарного доступа на уровне LI–LII, LIII–LIV или LV–S1. Выбор уровня доступа и пересекаемых чувствительных спинномозговых корешков определяли по клинической картине — выраженности спастичности мышц нижних конечностей в соответствии с ранее описанными приемами осмотра пациентов с ДЦП и спастичностью [26]. Оперативное вмешательство проводили под контролем нейрофизиологического мониторинга. Постепенная вертикализация и начало реабилитации разрешались со 2–3-х постоперационных суток после стихания болевого синдрома.

Критерии невключения

Наличие преимущественно дискинетической формы ДЦП.

Критерии исключения

Отсутствие данных о ботулинотерапии и других антиспастических методах терапии после СДР (незаполненный пункт опросника или неполучение этой информации при общении с пациентом).

Целевые показатели исследования

Анализировали частоту и сроки проведения ботулинотерапии после СДР, в том числе с учетом исходного уровня GMFCS и возраста пациента на момент операции, целевые мышцы для ботулинотерапии, использование других антиспастических методов, а также частоту, сроки и типы ортопедических операций после СДР.

Проведение опроса

Приглашения принять участие в опросе в целях исследования рассылали по электронной почте в июле 2024 г. всем пациентам, соответствовавшим критериям включения и невключения. Приглашение включало анкету, содержавшую вопросы о вмешательствах после СДР: ботулинотерапия (даты инъекций, целевые мышцы / протокол ботулинотерапии, субъективная оценка результатов родителями), пероральные антиспастические препараты (сроки применения, дозы), хирургические (ортопедические) операции (даты и тип операции). Пациентам, не ответившим в течение месяца после рассылки анкет

или ответившим неполным образом, дополнительно звонил сотрудник нейрохирургического отделения с напоминанием об анкете и/или уточнением недостающих данных. Часть анкет были заполнены пациентами во время амбулаторного приема лечащего нейрохирурга, проведенного с целью контроля результатов СДР. В исследование включали анкеты, полученные в период с 1 июля по 1 сентября 2024 г. При отсутствии в анкетах информации о протоколе ботулинотерапии после СДР с указанием целевых мышц отмечали только сам факт применения инъекций и у родителей уточняли примерную локализацию (верхние/нижние конечности).

Статистические процедуры

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). При описании количественных показателей указывали минимальное и максимальное значения, медиану (Q_1 ; Q_3).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 6 от 31.05.2024). Контактные данные законных представителей пациентов извлекали из медицинской документации на основании подписанного ими при госпитализации информированного добровольного согласия на обработку и использование данных. При рассылке приглашений по электронной почте законных представителей пациентов информировали о целях, задачах и методах исследования, о возможности согласия или отказа от участия в исследовании. Заполнение и ответная высылка анкеты обозначались как согласие на участие, отсутствие ответа или письменный/устный (по телефону) отказ — как отказ от участия в исследовании. Полученные данные сохраняли в обезличенном виде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В период исследования в нейрохирургическом отделении проведена 271 СДР. В соответствии с критериями отбора приглашения были разосланы 253 (93,4%) контактным лицам. Анкета с ответом хотя бы на один вопрос исследования получена от 125 (49,4%) родителей, из них 118 получены по электронной почте, 7 — во время амбулаторного приема. Для анализа были отобраны 107 анкет (39,5% от всех прооперированных, или 42,3% от всех соответствовавших критериям отбора), 18 исключены из анализа в связи с отсутствием в анкете необходимых данных (сведений о ботулинотерапии, другом антиспастическом и/или ортопедическом лечении) и невозможностью получить необходимые сведения при опросе представителей пациента.

Характеристики выборки (групп) исследования

Из 107 пациентов мальчиков было 68 (63,6%). Возраст на момент СДР составил от 2,4 до 18 лет, медиана — 5,0 (3,9; 6,9) лет. На момент проведения опроса после СДР прошло от 12 до 41 мес, медиана — 20,8 (16,5; 26,7) мес. У 106 (99,1%) детей были двусторонние формы ДЦП: спастическая диплегия или спастический тетрапарез, у 1 ребенка — левосторонний гемипарез. Распределение пациентов по уровням двигательной активности до операции было следующим:

GMFCS I — 2, GMFCS II — 14, GMFCS III — 68, GMFCS IV — 22, GMFCS V — 1 ребенок. До СДР ботулинотерапия (хотя бы одна инъекция) была проведена у 71 (66,4%) ребенка. Сроки от последней ботулинотерапии до СДР составили от 3 до 108 мес, медиана — 12 (8; 24) мес.

Основные результаты исследования

Ботулинотерапия

В послеоперационном периоде ботулинотерапия была проведена 24 (22,4%) пациентам, из них 4 ботулотоксин типа А (БТА) введен впервые (возраст на момент операции — от 2,4 до 2,6 года у 3 детей и 17 лет у одного пациента). Сроки от СДР до ботулинотерапии варьировали от 1,5 до 36 мес, медиана — 10,7 (6,9; 16,4) мес. Инъекции БТА после СДР только в мышцы верхних конечностей выполнены у 4 детей, только в мышцы ног — у 10, одновременно в мышцы рук и ног — еще у 10, в слюнные железы для коррекции хронической саливации — у одного ребенка (табл. 1). Распределение пациентов по уровню функциональной активности по классификации GMFCS среди получивших инъекции БТА после СДР соответствовало таковому до операции (большинство с GMFCS III). Родители 9 (45%) из 20 пациентов сообщили, что не заметили значимого эффекта от инъекций в мышцы ног.

Прием миорелаксантов

На момент операции только один ребенок с GMFCS V принимал перорально миорелаксант центрального действия — баклофен. До и после СДР этот пациент не получал инъекций БТА. После проведения СДР прием баклофена отмечен в анкете только у этого же пациента, остальные сообщили, что пероральные миорелаксанты за указанный период наблюдения не использовали.

Ортопедические операции

После СДР ортопедические операции были проведены у 26 (24,3%) детей. Возраст проведения ортопедических операций варьировал от 3,3 до 12,7 года, медиана — 5,9 (5,0; 8,5) года. Время от СДР до ортопедической операции варьировало от 3,5 до 34 мес, медиана — 14,8 (8,0; 22,6) мес. У двух третей детей проведены только мягкотканые ортопедические вмешательства на нижних конечностях (удлинение и пластика сухожильно-мышечных структур) (табл. 2), из них в 11 случаях выполнены малоинвазивные операции (по методу Ульзибата, селективное чрескожное миофасциальное удлинение (SPML — selective percutaneous miofascial lengthening), подкожная ахиллотомия), в 2 — применены классические методы оперативного вмешательства, еще в 4 случаях данные о методе операции установить не удалось. Одному

Таблица 1. Распределение количества инъекций БТА в целевые мышцы после СДР

Table 1. Distribution of BTA injections into target muscles after SDR

Мышцы ног	GMFCS I	GMFCS II	GMFCS III	GMFCS IV	GMFCS V	Всего*
Инъекции в мышцы ног						20 (83%)
Икроножные		2	11			13
Камбаловидная		2	2	1		5
Задняя большеберцовая				2		2
Тонкая			8			8
Полусухожильная и полуперепончатая		1	6	1		8
Аддукторы бедер			3	1		4
Прямая мышца бедра				1		1
Подвздошно-поясничная				1		1
Средняя ягодичная			1			1
Длинная малоберцовая			1			1
Инъекции в мышцы рук						14 (58%)
Большая грудная			2	2		4
Двуглавая и/или плечевая		1	6	2		9
Трехглавая плеча			1	1		2
Плечелучевая			3	1		4
Круглый пронатор		1	7	2		10
Сгибатели пальцев кисти			1	1		2
Приводящая 1-й палец кисти				1		1
Инъекции в слюнные железы			1			1 (4%)
Всего пациентов	2	14	68	22	1	107
Получили БТА после СДР**	0	3 (21%)	17 (25%)	4 (18%)	0	24 (22%)

Примечание. <*> — доля рассчитана от числа детей, получивших БТА после СДР (24 пациента); <*> — доля рассчитана от числа всех детей с данным уровнем двигательной активности до СДР. БТА — ботулотоксин типа А; СДР — селективная дорзальная ризотомия; GMFCS — Gross Motor Function Classification System (система классификации больших моторных функций).

Note. <*> — ratio calculated from all children who received BTA after SDR (24 patients); <*> — ratio calculated from all children with this level of motor activity before SDR. BTA (BTA) — botulinum toxin A; SDR (SDR) — selective dorsal rhizotomy; GMFCS — Gross Motor Function Classification System.

Таблица 2. Ортопедические вмешательства после СДР у пациентов с разным дооперационным уровнем GMFCS**Table 2.** Orthopedic interventions after SDR in patients with different preoperative GMFCS levels

Уровень GMFCS	Всего пациентов	Любая ортопедическая операция*	Мягкотканые операции**	Мягкотканые + костные операции**
I	2	1 (50%)	1 (100%)	0
II	14	6 (43%)	6 (100%)	0
III	68	14 (21%)	6 (43%)	8 (57%)
IV	22	5 (23%)	4 (80%)	1 (20%)
V	1	0	0	0
Всего	107	26 (24%)	17 (65%)	9 (35%)

Примечание. <*> — доля рассчитана от числа пациентов с уровнем GMFCS до СДР; <***> — доля рассчитана от числа пациентов с ортопедической операцией после СДР. СДР — селективная дорзальная ризотомия; GMFCS — Gross Motor Function Classification System (система классификации больших моторных функций).

Note. <*> — ratio calculated from patients with different GMFCS levels before SDR; <***> — ratio calculated from patients with different GMFCS levels after SDR. SDR (СДР) — selective dorsal rhizotomy; GMFCS — Gross Motor Function Classification System.

пациенту после СДР ортопедические операции были проведены дважды (удлинение мышц по методу Ульзибата). У каждого третьего пациента проведены сочетанные мягкотканые и костные операции для коррекции вторичной деформации стоп и/или тазобедренных суставов. Операции на тазобедренных суставах выполнены 4 детям: у 3 — деторсионные и деторсионно-варизирующие остеотомии (ДВО) бедер, у одного — ДВО с остеотомией костей таза. Родители еще 3 пациентов сообщили о планируемом ортопедическом вмешательстве. У пациентов с сохраненной способностью к самостоятельной ходьбе (GMFCS I–II) выполнены только мягкотканые операции, у пациентов с выраженными двигательными ограничениями (GMFCS III–IV) — как мягкотканые, так и комбинированные вмешательства (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При наблюдении детей с церебральным параличом, перенесших СДР, определено, что после операции у части пациентов сохраняется или формируется необходимость применения других методов коррекции спастичности и ортопедических деформаций.

Ограничения исследования

Ограничения, связанные с выборкой исследования, обусловлены его проведением в одном клиническом центре, а также высокой долей пациентов, подходящих под критерии отбора, но не включенных в исследование или анализ данных по разным причинам. В связи с этим невозможно судить о репрезентативности выборки и генерализуемости полученных результатов.

Сбор данных преимущественно путем анкетирования и телефонного опроса не позволяет проконтролировать объективность назначения и эффективность ботулинотерапии. Вероятно, часть пациентов, продолжавших получать ботулинотерапию и не увидевших значимого эффекта, уже имели показания к хирургической коррекции, тогда как другие пациенты могли не получать необходимую ботулинотерапию из-за организационных и иных ограничений оказания медицинской помощи по месту жительства.

Ведение пациентов после СДР в различных центрах страны не позволило обеспечить единый подход к определению показаний и выбору мышц для ботулинотерапии, а также к хирургическому лечению. Авторы могли лишь констатировать наличие или отсутствие вме-

шательств после СДР, но не могли контролировать эти вмешательства на предмет их соответствия имеющимся показаниям и противопоказаниям.

Авторы не оценивали дозы БТА для каждой целевой мышцы, поскольку не все пациенты получали подробные протоколы инъекций от специалистов. Кроме того, были использованы три различных препарата БТА, что не позволяет сопоставить использованные дозы.

Интерпретация результатов исследования

В исследование были включены пациенты преимущественно с двусторонними формами ДЦП (106 из 107 детей), большинство (78,5%) — способные к самостоятельной или ассистированной ходьбе (GMFCS I–III), что соответствует распространенным на сегодняшний день критериям отбора пациентов для СДР [8, 10]. Именно у таких пациентов операция позволяет добиться более равномерного, значимого и длительного снижения спастичности, чем терапевтические стратегии, и избежать ботулинотерапии у ряда пациентов или существенно снизить частоту инъекций и количество целевых мышц [14, 16]. Вместе с тем, накоплены данные о возможном сохранении или рецидиве спастичности в отдельных группах мышц после СДР, что может потребовать продолжения использования других антиспастических методов, включая ботулинотерапию, пероральные миорелаксанты и установку баклофеновой помпы [11, 14, 27]. В проспективном 15-летнем наблюдении R.W. Dudley и соавт. ботулинотерапия после СДР потребовалась 11 (12,5%) из 88 пациентов [19], в работе E.A. Hurvitz и соавт. — 47 (53%) из 88 пациентов в течение в среднем 19 лет после операции [20]. По данным P.E. van Schie и соавт., 13 (39,4%) из 33 пациентов с GMFCS II и III в связи с сохранением остаточной спастичности после СДР инъекции БТА проводились в икроножные и/или полусухожильные и полуперепончатые мышцы. Сроки между СДР и ботулинотерапией составили от 1 до 8 лет (в среднем 3,5 года) [15]. В наблюдении E.A. Bolster и соавт. 13 из 29 (44,8%) детей, перенесших СДР, впоследствии требовали инъекций БТА преимущественно в икроножные мышцы [23]. В исследовании A.B. Декопова и соавт. рецидив спастичности описан у 4 (8,5%) из 47 пациентов в сроки от 1 до 7 лет после операции: в 2 случаях до дооперационного уровня, в 2 — только частично в икроножных и приводящих мышцах, при этом применение ботулинотерапии после СДР не упоминалось [21]. В проспективном наблюдении за результатами СДР у 10 паци-

ентов со спастической диплегией (GMFCS III) в сроки от 6 до 12 мес после операции также отмечены нарастание спастичности в отдельных мышцах ног у 6 из них и появление показаний к ботулинотерапии у 1 пациентки [22]. По нашим данным, в сроки от 1,5 до 36 мес после СДР ботулинотерапия потребовалась каждому пятому (22,4%) ребенку, что втрое ниже потребности в БТА до СДР (66,4%). Таким образом, наши результаты подтверждают сохранение потребности в проведении антиспастического лечения после СДР, хотя и у меньшей доли больных. Большой разброс в публикациях сведений о частоте применения ботулинотерапии после СДР, по всей видимости, связан с различиями в возрасте проведения и технике операции, исходных параметрах пациентов и сроках наблюдения.

СДР затрагивает преимущественно тонус мышц ног, тогда как для большинства пациентов с двусторонними формами ДЦП характерно вовлечение в патологический паттерн и мышц рук [28]. Однако, по нашим данным, у большинства пациентов (83,3%), получивших ботулинотерапию после СДР, инъекции БТА были выполнены в мышцы ног. При этом около половины родителей этих пациентов (45%) отметили неэффективность ботулинотерапии. В числе причин можно выделить несовпадение ожиданий родителей с объективными возможностями метода, погрешности в выборе мышц-мишеней и доз препарата, неоптимальную технику проведения инъекций. Вместе с тем, наиболее значимым, на наш взгляд, является фактор формирования и накопления вторичных изменений в мышцах и ортопедических деформаций на фоне предшествующей спастичности [6]. Медиана возраста пациентов в исследовании на момент СДР составляла 5 лет, что означает, что у части пациентов к операции уже могли быть сформированы укорочения мышц, наиболее часто вовлекаемых в паттерн спастичности (икроножные и камбаловидные мышцы, медиальные хамстринги (полусухожильная и полуперепончатая мышцы), тонкая мышца) [29]. У детей в нашем исследовании именно эти мышцы были чаще других целевыми для ботулинотерапии, редко — аддукторы бедер. Иными словами, инъекции БТА в мышцы ног после СДР не могут быть абсолютно объективным критерием рецидива спастичности после операции, поскольку не только спастичность, но и вторичные изменения мышц способны приводить к патологическим установкам. Это подразумевает необходимость тщательной дифференциации динамического и фиксированного компонентов двигательных ограничений в мышцах ног у пациентов, перенесших СДР, во избежание неоправданного назначения ботулинотерапии и для своевременного перехода к ортопедическим хирургическим методам коррекции.

В большинстве ранее опубликованных работ целевые мышцы для ботулинотерапии после СДР либо не упоминаются [19, 20, 24], либо упоминаются икроножные, полусухожильная и полуперепончатая мышцы [15, 23]. Также отмечаются случаи рецидива спастичности в аддукторах бедер и прямой мышце бедра [21, 22]. Мы не обнаружили сообщений об инъекциях БТА в верхние конечности с анализом целевых мышц для ботулинотерапии, хотя именно мышцы рук, на наш взгляд, могут оставаться потенциальными мишенями для продолжения коррекции спастичности у пациентов с ДЦП, перенесших СДР.

В работе Е.А. Hurvitz и соавт. миорелаксанты после СДР назначали 38% больных, баклофеновая помпа была установлена 15% пациентов [20]. В наблюдении за 95 пациентами после СДР в течение 20–28 лет Т.С. Park и соавт. отметили использование антиспастиче-

ских пероральных препаратов у 22% больных, установку баклофеновой помпы в 3% случаев [14]. В нашей выборке пациентов только один продолжил принимать ранее (до СДР) назначенный баклофен. Учитывая высокую долю детей с GMFCS IV–V (23; 21,5%), можно констатировать, что пациенты, нуждающиеся в системном антиспастическом лечении [30], в период настоящего исследования не получали его в полной мере. С другой стороны, различия в частоте использования пероральных и интратекального миорелаксантов в нашей и ранее описанных группах пациентов могут быть связаны с разницей в возрасте. В нашем исследовании медиана возраста составляла 5 лет, тогда как в упомянутых выше работах изучали лечение подростков и взрослых с ДЦП.

Известно, что после СДР у детей с ДЦП сохраняется потребность и в ортопедической коррекции. В нашем исследовании после СДР хотя бы одна ортопедическая операция была проведена в течение от 3,5 до 34 мес (медиана — 14,8 мес) у каждого четвертого ребенка (24,3%), в большинстве случаев (65,4%) на мягких тканях (удлинение или пластика мышц и сухожилий нижних конечностей), в каждом третьем случае (34,6%) для коррекции вторичной деформации стоп и/или тазобедренных суставов проведены сочетанные мягкотканые и костные операции. В исследовании Е.А. Bolster и соавт. ортопедические операции требовались 16 (55%) из 29 пациентов в течение от 2 до 9 лет после СДР (в среднем через 4 года 11 мес). Четверым детям потребовались две повторные операции [23]. В наблюдении P.E. van Schie и соавт. ортопедические вмешательства были проведены 10 (30%) из 33 пациентов спустя 2–7 лет после СДР (в среднем 4 года 4 мес). Большинство из них (8 из 10) были с GMFCS III [15]. По данным R.W. Dudley и соавт., мягкотканые операции после СДР были выполнены у 17 (19,3%) из 88 пациентов, сочетанные мягкотканые и костные операции — еще у 8 (9,1%) [19]. В исследовании T.S. Park и соавт. после СДР ортопедические вмешательства потребовались 57% пациентов [14]. Е.А. Hurvitz и соавт. упоминают еще больший процент ортопедических операций после СДР — 74%, из которых 63% — мягкотканые и 36% — с вовлечением бедра [20]. Высокая частота ортопедических операций в последнем исследовании, вероятно, обусловлена как более старшим возрастом пациентов ($6 \pm 3,9$ года), когда у части из них уже успевают сформироваться вторичные ортопедические деформации, так и длительным сроком послеоперационного наблюдения (в среднем около 20 лет). В своем исследовании мы не оценивали наличие показаний к ортопедическим операциям до СДР, но относительно ранние сроки ортопедических вмешательств свидетельствуют о том, что пациенты проходили СДР, уже имея сформированные контрактуры и откладывая вмешательство до устранения выраженной спастичности. Таким образом, как по нашим данным, так и по наблюдениям зарубежных коллег, СДР не избавляет от необходимости проведения ортопедических операций, но, вероятно, снижает их количество и увеличивает возраст первого вмешательства, что потенциально уменьшает риск рецидива [7, 24]. Операции включают в себя как удлинение сухожильно-мышечного аппарата нижних конечностей, так и корректирующие остеотомии стоп, костей голени, бедер и таза.

Особенностью выборки нашего исследования является высокая доля среди мягкотканых операций (в 11 из 17 случаев) малоинвазивных вмешательств (по методу Ульзибата, SPML, подкожной ахиллотомии). С одной стороны, эти методы привлекательны для пациентов своей

малой травматичностью и быстрыми сроками послеоперационного восстановления. С другой — они не позволяют одномоментно скорректировать костные деформации (подвывихи и вывихи, патологические ротации костей), что не обеспечивает оптимального результата для ряда пациентов и, вероятно, повышает риск рецидива и повторных вмешательств, что отмечено нами в одном случае у пациента, перенесшего две повторные операции по методу Ульзибата за короткий срок наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что СДР обеспечивает снижение спастичности в нижних конечностях у пациентов с ДЦП. Нами показано, что у части пациентов после СДР сохраняется или формируется необходимость применения дополнительных методов коррекции спастичности и ортопедических деформаций, в том числе в связи с ростом ребенка. По нашим данным, наиболее частыми мышцами-мишенями для ботулинотерапии в нижние конечности после СДР были: икроножная, тонкая, полусухожильная и полуперепончатая, реже — камбаловидная мышца и аддукторы бедра; в верхние конечности: круглый пронатор и двуглавая и/или плечевая мышцы. Из ортопедических операций после СДР преимущественно проводились мягкотканые вмешательства, реже — сочетанные мягкотканые и костные операции. Таким образом, после СДР сохраняется актуальность контроля спастичности и ортопедического статуса пациентов. Полученные данные могут служить ориентиром при планировании ортопедического наблюдения и ботулинотерапии у пациентов, перенесших СДР.

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

О.А. Ключкова — определение концепции, разработка методологии, анализ данных, написание черновика рукописи.

Е.И. Смолянкина — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

Д.Ю. Зиненко — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи.

А.М. Мамедьяров — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

У.Ш. Ашрафова — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga A. Klochkova — concept, methodology development, data analysis, manuscript draft writing.

Ekaterina I. Smolyankina — concept, methodology development, data processing, manuscript revision and editing.

Dmitriy Yu. Zinenko — concept, manuscript revision and editing.

Ayaz M. Mamedyarov — data analysis, manuscript revision and editing.

Ulviya Sh. Ashrafova — data processing, manuscript revision and editing.

ORCID

О.А. Ключкова

<https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

Е.И. Смолянкина

<https://orcid.org/0009-0007-3867-9273>

Д.Ю. Зиненко

<https://orcid.org/0000-0002-5406-6772>

А.М. Мамедьяров

<https://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

У.Ш. Ашрафова

<https://orcid.org/0000-0003-1721-5609>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Australian Cerebral Palsy Register Report 2023. Available online: <https://cpregister.com/wp-content/uploads/2023/01/2023-ACPR-Report.pdf>. Accessed on May 19, 2024.
2. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1505–1518. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>
3. Hollung SJ, Bakken IJ, Vik T, et al. Comorbidities in cerebral palsy: a patient registry study. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):97–103. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14307>
4. Himmelmann K, Hagberg G, Wiklund LM, et al. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(4):246–251. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00246.x>
5. Hägglund G, Hollung SJ, Ahonen M, et al. Treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy in Northern Europe: a CP-North registry study. *BMC Neurol*. 2021;21(1):276. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02289-3>
6. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Кенис В.М. Формирование контрактур при спастических формах детского церебрального паралича: вопросы патогенеза // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. — 2018. — Т. 6. — № 1. — С. 58–66. — doi: <https://doi.org/10.17816/PTORS6158-66> [Klochkova OA, Kurenkov AL, Kenis VM. Development of contractures in spastic forms of cerebral palsy:

- Pathogenesis and prevention. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2018;6(1):58–66. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.17816/PTORS6158-66>]
7. Graham D, Aquilina K, Mankad K, Wimalasundera N. Selective dorsal rhizotomy: current state of practice and the role of imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(2):209–218. doi: <https://doi.org/10.21037/qims.2018.01.08>
 8. Ключкова О.А., Колесникова Е.П., Зиненко Д.Ю., Бердичевская Е.М. Селективная дорзальная ризотомия в лечении спастичности у пациентов с детским церебральным параличом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 19–28. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2382> [Klochkova OA, Kolesnikova EP, Zinenko DYU, Berdichevskaya EM. Selective Dorsal Rhizotomy in Treatment of Spasticity in Patients with Cerebral Palsy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(1):19–28. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2382>]
 9. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(2):3. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
 10. Nicolini-Panisson RD, Tedesco AP, Folle MR, et al. Selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: selection criteria and postoperative physical protocols. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(1):9. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462;2018;36;1;00005>

11. Tedroff K, Hägglund G, Miller F. Long-term effects of selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(5):554–562. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14320>
12. Park TS, Joh S, Walter DM, et al. Selective Dorsal Rhizotomy for the Treatment of Spastic Hemiplegic Cerebral Palsy. *Cureus.* 2020;12(8):e9605. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.9605>
13. Gillespie CS, Hall BJ, George AM, et al. Selective dorsal rhizotomy in non-ambulant children with cerebral palsy: a multi-center prospective study. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(1):171–180. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-023-06062-4>
14. Park TS, Liu JL, Edwards C, et al. Functional Outcomes of Childhood Selective Dorsal Rhizotomy 20 to 28 Years Later. *Cureus.* 2017;9(5):e1256. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.1256>
15. van Schie PE, Schothorst M, Dallmeijer AJ, et al. Short- and long-term effects of selective dorsal rhizotomy on gross motor function in ambulatory children with spastic diplegia. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;7(5):557–562. doi: <https://doi.org/10.3171/2011.2.PEDS10452>
16. Wang KK, Munger ME, Chen BP, et al. Selective dorsal rhizotomy in ambulant children with cerebral palsy. *J Child Orthop.* 2018;12(5):413–427. doi: <https://doi.org/10.1302/1863-2548.12.180123>
17. Meyer-Sauvage J, Krouma M, Klovian C, et al. The effect of selective dorsal rhizotomy on the improvement of the quality of life of children with stage GMFCS IV and V cerebral palsy: Pain, nursing, positioning, and dressing. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(4):987–995. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06321-y>
18. Assumpcao de Monaco B, Alves Du Rocher Candido A, Jacobsen Teixeira M, Lopes Alho EJ. Impact of selective dorsal rhizotomy to cerebral palsy children caregivers' burden. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(5):1461–1469. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06291-1>
19. Dudley RW, Parolin M, Gagnon B, et al. Long-term functional benefits of selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(2):142–150. doi: <https://doi.org/10.3171/2013.4.PEDS12539>
20. Hurvitz EA, Marciniak CM, Daunter AK, et al. Functional outcomes of childhood dorsal rhizotomy in adults and adolescents with cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(4):380–388. doi: <https://doi.org/10.3171/2013.1.PEDS12311>
21. Декопов А.В., Томский А.А., Гаевый И.О. и др. Отдаленные результаты задней селективной ризотомии у больных со спастическими формами детского церебрального паралича // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко.* — 2015. — Т. 79. — № 6. — С. 29–37. — doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201579629-37> [Dekopov AV, Tomskii AA, Gaevyi IO, et al. Long-term outcomes of SDR in various groups of cerebral palsy (CP) patients. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2015;79(6):29–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201579629-37>]
22. Ключкова О.А., Колесникова Е.П., Зиненко Д.Ю., Бердичевская Е.М. Ближайшие результаты операции селективной дорзальной ризотомии у пациентов с детским церебральным параличом, получавших комплексное мультидисциплинарное сопровождение // *Детская и подростковая реабилитация.* — 2023. — № 2. — С. 16–28. [Klochkova OA, Kolesnikova EP, Zinenko DY, Berdichevskaya EM. Early results of selective dorsal rhizotomy and complex multidisciplinary rehabilitation approach in patients with cerebral palsy. *Child and adolescent rehabilitation.* 2023;(2):16–28. (In Russ).]
23. Bolster EA, van Schie PE, Becher JG, et al. Long-term effect of selective dorsal rhizotomy on gross motor function in ambulant children with spastic bilateral cerebral palsy, compared with reference centiles. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(7):610–616. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.12148>
24. Munger ME, Aldahondo N, Krach LE, et al. Long-term outcomes after selective dorsal rhizotomy: a retrospective matched cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(11):1196–1203. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13500>
25. Патент № 2806874 Российская Федерация, МПК А61В 17/56 (2006.01). Способ осуществления малоинвазивного оперативного доступа при селективной дорзальной ризотомии: № 2022126489: заявл. 2022.10.11: опубл. 2023.11.08 / Зиненко Д.Ю., Смолянкина Е.И., Хафизов Ф.Ф. и др. [Patent No. 2806874 Russian Federation, IPC A61B 17/56 (2006.01). *Method for less invasive surgical access for selective dorsal rhizotomy:* No. 2022126489: declare 2022.10.11: publ. 2023.11.08. Zinenko DY, Smolyankina EI, Khafizov FF, et al. (In Russ).]
26. Ключкова О.А., Куренков А.Л. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ; 2023. — 272 с. [Klochkova OA, Kurenkov AL. *Botulinoterapiya pri detskom tsebrebral'nom paraliche: prakticheskie sovety i ul'trazvukovoi kontrol'.* 2nd edn, rev. and upd. Moscow.: MEDpress-inform; 2023. 272 p. (In Russ).]
27. Gillespie CS, George AM, Hall B, et al. The effect of GMFCS level, age, sex, and dystonia on multi-dimensional outcomes after selective dorsal rhizotomy: prospective observational study. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(5):1729–1740.
28. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М. Паттерны спастичности мышц верхних конечностей и применение ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом с поражением рук // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т. 10. — № 5. — С. 31–39. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.820> [Klochkova OA, Kurenkov AL, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM. Spasticity patterns of hand muscles and botulinum toxin therapy application in patients with cerebral palsy with upper limb involvement. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2013;10(5):31–39. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.820>]
29. Handsfield GG, Williams S, Khoo S, et al. Muscle architecture, growth, and biological Remodelling in cerebral palsy: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):233. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05110-5>
30. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(1):45–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.09.005>

О.Б. Гордеева^{1, 2}, А.В. Доброток¹, Е.А. Болотина², А.Ю. Бабко², Н.Ф. Ждановская²

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Поздняя диагностика болезни Виллебранда у ребенка и членов его семьи: клинический случай

Контактная информация:

Болотина Елизавета Анатольевна, студентка педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (985) 006-32-94, e-mail: bolotinae04@gmail.com

Статья поступила: 25.03.2024, принята к печати: 16.06.2025

Обоснование. Болезнь Виллебранда — патология системы гемостаза, характеризующаяся дефицитом или функциональной аномалией белка, участвующего в процессе свертывания крови. Основным проявлением всех форм болезни является геморрагический синдром. В случае минимальных клинических проявлений диагностика заболевания затруднительна. **Описание клинического случая.** У 9-летней девочки имелись жалобы на частые носовые кровотечения с 3-летнего возраста. В возрасте 7 лет проведены аденэктомия и тонзиллэктомия. Через сутки возникло некупируемое кровотечение из постоперационной раны, для остановки которого потребовалось переливание свежезамороженной плазмы. Из семейного анамнеза известно, что у матери длительные обильные меноррагии, эпизод умеренного кровотечения в возрасте 18 лет после тонзиллэктомии, эпизод кровотечения во время родов, купированный переливанием свежезамороженной плазмы, а также появляются спонтанные экхимозы. У бабушки по материнской линии был эпизод отсроченного обильного кровотечения из лунки через сутки после экстракции зуба. Исследования для выявления причин геморрагического синдрома у близких родственников не проводили. В результате обследования у девочки выявлен дефицит антигена фактора Виллебранда (снижение до 19%, норма 74–111%).

Заключение. Детям с отягощенным семейным анамнезом и с/без проявлениями геморрагического синдрома показано проведение лабораторного обследования с определением антигена фактора Виллебранда, дефицит или аномалия которого являются одними из наиболее частых причин нарушения свертываемости крови в детском возрасте.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, носовые кровотечения, геморрагический синдром, семейный случай, Pediatric Bleeding Questionnaire

Для цитирования: Гордеева О.Б., Доброток А.В., Болотина Е.А., Бабко А.Ю., Ждановская Н.Ф. Поздняя диагностика болезни Виллебранда у ребенка и членов его семьи: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(3):186–192. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2907>

Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Albina V. Dobrotok¹, Elizaveta A. Bolotina², Alexander Yu. Babko², Nadezhda F. Zhdanovskaya²

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

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

Late Diagnosis of von Willebrand Disease in a Child and His Relatives: Case Study

Background. Von Willebrand disease is a pathology of hemostatic system characterized by deficiency or functional abnormality of the protein involved in blood clotting process. Hemorrhagic syndrome is the major clinical sign for all disease forms. Its diagnosis can be difficult in cases of minimal clinical manifestations. **Case presentation.** A girl, 9 years old, had complaints on frequent nasal hemorrhages since the age of 3. Adenectomy and tonsillectomy were performed at the age of 7 years. Uncontrollable hemorrhage from the postoperative wound has occurred on the next day, that required fresh frozen plasma transfusion for hemostasis. Family medical history has shown that patient's mother has long-term heavy menorrhagia, episode of moderate bleeding at the age of 18 after tonsillectomy, episode of bleeding during delivery (stopped by fresh frozen plasma transfusion), and spontaneous ecchymoses. The maternal grandmother had episode of delayed profuse bleeding from alveolar socket the day after dental extraction. No studies to identify hemorrhagic syndrome causes in close relatives were conducted. Examination has revealed deficiency in von Willebrand factor antigen (up to 19%, normal values are 74–111%). **Conclusion.** Children burdened family history and with/no hemorrhagic syndrome signs and are indicated for laboratory examination to determine the von Willebrand factor antigen, whereas its deficiency or abnormality is one of the most common causes of bleeding disorders in children.

Keywords: von Willebrand disease, nasal hemorrhage, hemorrhagic syndrome, familial case, Pediatric Bleeding Questionnaire

For citation: Gordeeva Olga B., Dobrotok Albina V., Bolotina Elizaveta A., Babko Alexander Yu., Zhdanovskaya Nadezhda F. Late Diagnosis of von Willebrand Disease in a Child and His Relatives: Case Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(3):186–192. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2907>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Виллебранда — распространенное наследственное нарушение свертываемости крови, характеризующееся дефицитом или функциональной аномалией одноименного белка — фактора Виллебранда. Распространенность болезни в детской популяции — 1 на 10 тыс. [1]. Впервые заболевание описал финский врач Эрик фон Виллебранд (E. von Willebrand) в 1926 г., наблюдавший у нескольких близких родственников симптомы повышенной кровоточивости (носовые, десневые, луночковые кровотечения, обильные меноррагии, длительные кровотечения из ран) [2].

В настоящее время выделяют три основных типа болезни: тип 1 — частичный количественный дефицит фактора Виллебранда; тип 2 — качественные структурные изменения фактора (описано около 20 подтипов, наиболее распространенные — 2A, 2B, 2M, 2N); тип 3 — полное отсутствие фактора [3]. Типичное проявление болезни Виллебранда — геморрагический синдром микроциркуляторного или смешанного типа. Симптомы могут возникать как спонтанно, так и в результате травмы. Для типов 1, 2B и 2M болезни Виллебранда характерна кровоточивость по микроциркуляторному типу (экхимозы, кровотечения из слизистых оболочек, обильные меноррагии, кровотечения в результате инвазивных процедур и после травм), для типов 2A, 2N, 3 — по смешанному типу (крупные гематомы мягких тканей и гемартрозы в сочетании с кровотечениями по микроциркуляторному типу) [4].

При частичном количественном дефиците фактора Виллебранда картина болезни может быть выражена минимально, а методы стандартной лабораторной диагностики (общий анализ крови, анализ коагулограммы) малоинформативны. По этой причине заболевание диагностируют со значительной задержкой, в некоторых случаях в связи с развитием геморрагического синдрома после оперативного вмешательства вплоть до жизнеугрожающего кровотечения как первого клинического проявления болезни Виллебранда [5]. Вследствие этого большинство случаев болезни Виллебранда диагностируют при поступлении пациентов в стационар с признаками длительного отсроченного кровотечения после хирургических вмешательств [6]. Также актуальным является вопрос поздней диагностики болезни Виллебранда у девочек подросткового возраста, имеющих нарушения менструального цикла в виде меноррагий, особенно при отягощенном семейном анамнезе по геморрагическому синдрому. В этой связи представляется актуальным описание случая поздней диагностики болезни Виллебранда у нескольких членов семьи с целью повышения осведомленности врачей в вопросах раннего выявления и профилактики геморрагических осложнений заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Э., возраст 9 лет 7 мес, обратилась на амбулаторный прием с жалобами на частые (до 5 раз в месяц) спонтанные обильные носовые кровотечения, купируемые тампонадой носовых ходов.

Анамнез болезни

Дебют эпистаксиса в возрасте 3 лет, спонтанный, умеренного характера, купирующийся с помощью механического надавливания. Многократно консультирована оториноларингологом по месту жительства, патологии со стороны верхних дыхательных путей и лор-органов не выявлено. В возрасте 9 лет в условиях стационара проводились адензэктомия и тонзиллэктомия под местной анестезией без осложнений. Через сутки после хирургического вмешательства возникло выраженное некупируемое кровотечение из послеоперационной раны. В отделении реанимации по жизненным показаниям проведено переливание свежезамороженной плазмы крови. Причина геморрагического синдрома не была установлена.

Анамнез жизни

Девочка от второй беременности, протекавшей без патологии. Роды на 39-й нед путем кесарева сечения. При рождении масса тела — 3050 г, длина тела — 52 см, оценку по APGAR мать ребенка не помнит. Аллергические реакции у девочки отсутствуют. Вакцинирована в соответствии с национальным календарем по возрасту. На первом году жизни росла и развивалась без особенностей.

Семейный анамнез

У матери ребенка длительные меноррагии (обильные, более 7 сут), эпизод умеренного кровотечения в возрасте 18 лет (после тонзиллэктомии) и эпизод кровотечения во время родов путем кесарева сечения, купированный переливанием свежезамороженной плазмы, периодически возникающие спонтанно экхимозы. У бабушки по материнской линии эпизод отсроченного обильного кровотечения через сутки после экстракции зуба, периодически возникающие экхимозы. У старшей сестры и отца жалобы на геморрагический синдром отсутствуют. Родственники пациентки на предмет патологии системы гемостаза ранее не обследованы.

Физикальная диагностика

При клиническом осмотре в рамках амбулаторного приема физическое развитие пациентки соответствует возрасту. Наблюдались единичные экхимозы размером до 3 см в диаметре на нижних конечностях. Маме девочки было предложено заполнить совместно с врачом форму педиатрической шкалы кровоточивости PBQ (Pediatric Bleeding Questionnaire) (см. Приложение), включающую вопросы о возрасте, группе крови, количестве эпизодов кровоточивости, их локализации, длительности, кожно-слизистых проявлениях, мероприятиях, требующихся для остановки кровотечения. Оценка по шкале кровоточивости составила 11 баллов, что соответствует высокому риску кровотечения (устанавливается при оценке > 2 баллов) [7]. На момент осмотра хирургических вмешательств не проводилось, однако осуществлялась венопункция для взятия крови на исследования.

Предварительный диагноз

Дефицит фактора Виллебранда.

Динамика и исходы

Исследование параметров системы гемостаза при поступлении выявило увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 48 с (норма 26–40 с), снижение уровня VIII фактора до 25% (норма 60–150%) и антигена фактора Виллебранда до 19% (норма 74–111%). Уровень других факторов свертывания (VII, X, XI, XII) в пределах референсных значений. При исследовании агрегации тромбоцитов с ристомисином (0,77 мг/мл) отклонений не выявлено.

Проведено исследование параметров системы гемостаза у родственников. У матери выявлено снижение фактора VIII до 21% (норма 60–150%), антигена фактора Виллебранда до 13% (норма 52–152%) и увеличение АЧТВ до 44 с (норма 26–40 с). Уровень других факторов свертывания (VII, X, XI, XII) в пределах референсных значений. У сестры пациентки уровень антигена фактора Виллебранда 100% (норма 58–136%), фактор VIII 70% (норма 60–150%), у отца — антиген фактора Виллебранда 156% (норма 52–152%), фактор VIII 100% (норма 60–150%). На основании жалоб, данных анамнеза пациентки и родственников и результатов лабораторного обследования у пациентки диагностирована болезнь Виллебранда, тип 1.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный при следовании пациенткой рекомендациям по предотвращению кровотечений, в частности при соблюдении подобранной заместительной терапии препаратами фактора Виллебранда и VIII фактора свертываемости крови. Заместительная терапия должна проводиться как можно раньше при травматических повреждениях или появлении признаков кровотечения. Хирургическое лечение допустимо только при наличии всего необходимого объема препарата, содержащего фактор Виллебранда и/или VIII фактор свертываемости, а также возможности лабораторного и клинического контроля эффективности гемостаза.

Временная шкала

Хронология основных событий у пациентки Э. представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

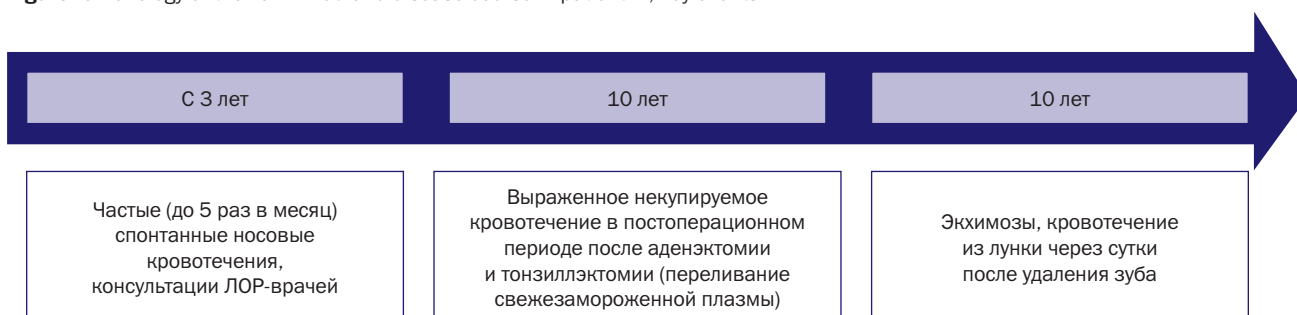
Представленный клинический случай показывает важность своевременной диагностики болезни Виллебранда,

так как рецидив геморрагического синдрома может быть внезапным, с развитием жизнеугрожающего кровотечения и необходимостью экстренной госпитализации и хирургического вмешательства. Ранняя диагностика необходима в том числе и с целью профилактики рецидивов геморрагического синдрома. Дифференциальную диагностику следует проводить с гемофилиями, наследственными тромбоцитопатиями, тромбоцитопениями, дефицитами других факторов свертываемости крови (VII, X, XI, XII, XIII). Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению болезни Виллебранда [8], а также зарубежным источникам [9], в качестве мер профилактики рекомендуется осмотр пациентов гематологом, стоматологом, гинекологом и ортопедом дважды в год, остальными специалистами — по необходимости.

Медикаментозное лечение показано пациентам с эпизодами умеренных или тяжелых спонтанных или посттравматических кровотечений либо с рецидивирующими кровотечениями любой степени тяжести, снижающими качество жизни ребенка, а также в случаях, когда планируется хирургическое вмешательство [8]. С этой целью предлагается использовать синтетический аналог вазопрессина (десмопрессин), ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота, аминокaproно-вая кислота), концентрат FVIII с добавлением фактора Виллебранда [8]. Пациентам с тяжелой формой болезни Виллебранда с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы может быть рекомендовано профилактическое введение препаратов заместительной терапии в домашних условиях [9]. С профилактической целью раз в год рекомендуется контролировать показатели АЧТВ, ристотетин-кофакторную активность (von Willebrand Factor ristocetin cofactor activity, VWF:RCo), активность фактора VIII, клинического анализа крови [8, 9].

При планировании хирургического лечения пациентов с болезнью Виллебранда по поводу сопутствующих заболеваний необходимы участие хирурга, анестезиолога, гематолога и любых других врачей, участвующих в лечении пациента, а также контроль вышеперечисленных показателей коагулограммы и факторов свертывания крови [8, 9]. В таких случаях в зависимости от лабораторных и клинических данных (проявления кровоточивости в момент исследования) индивидуально решается вопрос о проведении периоперационной профилактики путем введения концентратов факторов свертывания (FVIII + FW) и использования десмопрес-

Рисунок. Хронология течения болезни Виллебранда у пациентки Э., ключевые события
Figure. Chronology of the von Willebrand disease course in patient E., key events



сина при развитии кровотечения в послеоперационном периоде [10]. Так, например, у пациентов с незначительным риском кровотечения по шкале PBQ или при малых хирургических операциях (например, оральные, стоматологические, вагинальные) часто можно использовать только антифибринолитическую терапию [10]. При подготовке пациентов к полостным хирургическим вмешательствам или при массивных кровотечениях рекомендуется введение концентратов факторов свертывания (FVIII + FW) с сопроводительной терапией ингибиторами фибринолиза [10].

Среди передовых методов лечения болезни Виллебранда 1-го и 2-го типов в качестве препарата первой линии у пациентов старше 2 лет применяется десмопрессин, который стимулирует высвобождение фактора Виллебранда и может способствовать увеличению концентрации FVIII [10]. У пациентов с нетяжелыми формами болезни Виллебранда возможно применение препаратов десмопрессина внутривенно, подкожно или в виде назального спрея [10]. Применение у детей в возрасте до 4 лет противопоказано. Десмопрессин также противопоказан при болезни Виллебранда 3-го типа из-за недостаточной эффективности и при типе 2В из-за повышенного связывания с тромбоцитами с последующей тромбоцитопенией [10]. Многие пациенты с болезнью Виллебранда 2-го типа не реагируют на десмопрессин и нуждаются в других методах лечения [10]. Таким больным, а также пациентам с болезнью Виллебранда 3-го типа показана инфузия концентрата фактора свертывания VIII, который содержит и компоненты фактора Виллебранда [10]. Предпочтительно использовать препараты, в которых содержание фактора VIII не превышает концентрацию фактора Виллебранда, так как избыточная активность фактора VIII в крови больных с болезнью Виллебранда может привести к развитию тромбозов [10]. Препараты, которые содержат высокомолекулярные мультимеры фактора Виллебранда, обладают более выраженным гемостатическим эффектом [10]. Для патогенетической терапии пациентов с болезнью Виллебранда 3-го типа в настоящее время доступны только очищенные вирусинактивированные препараты из группы «Факторы свертывания крови» — FVIII, фактор Виллебранда, FVIII + фактор Виллебранда, изготовленные из донорской плазмы человека [10]. При применении изолированного концентрата фактора Виллебранда для остановки кровотечения у пациентов с 3-м типом или тяжелым 1-м типом болезни дополнительно показано введение концентрата FVIII [11]. Целевая доза препарата перед хирургическим вмешательством должна определяться индивидуально — в зависимости от типа процедуры и кровотечений в анамнезе [11].

Решение о применении гемостатического препарата принимают пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога. Пациентам с болезнью Виллебранда регулярное профилактическое лечение назначают реже, чем пациентам с гемофилией [11]. Однако при рецидивирующих кровоизлияниях в суставы, желудочно-кишечных и маточных кровотечениях профилактический режим оптимален. Профилактическое применение концентрата факторов свертывания (FVIII + FW)

рекомендовано пациентам с тяжелым клиническим течением болезни Виллебранда (как правило, 3-го типа) с рецидивирующими кровотечениями из слизистых оболочек или с кровоизлияниями в суставы [11]. При профилактической терапии рекомендовано контролировать фактор Виллебранда по ситуации, а также в плановом порядке 1 раз в год [11]. Об улучшении состояния здоровья и повышении качества жизни пациентов с болезнью Виллебранда можно судить по отсутствию случаев геморрагического синдрома, регрессу или остановке прогрессирования костно-суставных и мышечных дегенеративных изменений, отсутствию спонтанных кровоизлияний [10, 11].

В настоящее время активно исследуют клинические перспективы генной терапии (векторная технология или редактирование генома при помощи трансдукции и трансфекции аутологичных клеток *ex vivo* с последующей трансплантацией реципиенту [12]). Разработка генной терапии, вероятно, позволит устранить ограничения современной заместительной терапии и тем самым положительно повлиять на качества жизни пациентов с болезнью Виллебранда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для своевременной диагностики болезни Виллебранда необходимо соотносить клинические проявления геморрагического синдрома у пациента с данными опросника PBQ и тщательно собранным семейным анамнезом для исключения наследственного характера патологии гемостаза. Необходимо помнить о том, что за «обычными» носовыми кровотечениями могут скрываться серьезные нарушения в системе гемостаза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное добровольное согласие на публикацию результатов лабораторного и инструментального обследования ребенка от его законного представителя не получали. Работа не содержит сведений, на основании которых ребенок может быть идентифицирован.

INFORMED CONSENT

No informed voluntary consent on publishing the laboratory and instrumental examination results of the child was received from his legal representative. This work does not contain any data according to which the child can be identified.

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

О.Б. Гордеева — определение концепции, формулирование и развитие идеи написания клинического случая, обеспечение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Доброток — анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.А. Болотина — анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Ю. Бабко — анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.Ф. Ждановская — анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga B. Gordeeva — study concept, formulating and developing the idea of clinical case writing, study provision, data processing, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

Albina V. Dobrotok — data analysis, conducting the study, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

Elizaveta A. Bolotina — data analysis, conducting the study, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

Alexander Yu. Babko — data analysis, conducting the study, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

Nadezhda F. Zhdanovskaya — data analysis, conducting the study, writing manuscript draft, manuscript revision and editing.

ORCID

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

А.В. Доброток

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

Е.А. Болотина

<https://orcid.org/0009-0008-9990-2843>

А.Ю. Бабко

<https://orcid.org/0009-0005-6544-7385>

Н.Ф. Ждановская

<https://orcid.org/0009-0008-2903-5617>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н. и др. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2022. — № 4. — С. 10–24. — doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002> [Okhota SD, Kozlov SG, Avtaeva YN, et al. Von Willebrand factor and cardiovascular pathology. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;(4):10–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002>]
2. Папаян Л.П. Болезнь Виллебранда: этиология, патогенез, особенности лабораторной диагностики (лекция) // *Вестник гематологии*. — 2021. — Т. 7. — № 4. — С. 32–41. [Papayan LP. Von Willebrand disease: etiology, pathogenesis, peculiarity of laboratory diagnostics (lecture). *Vestnik gematologii*. 2021;7(4): 32–41. (In Russ).]
3. Рождественская Ю.О., Вавин Г.В., Болгова И.В. и др. Алгоритм диагностики болезни Виллебранда // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2022. — № 2. — С. 25–28. — doi: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-2-25-28> [Rozhdestvenskaya YuO, Vavin GV, Bolgova IV, et al. Algorithm for diagnosing Willebrand's disease. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2022;(2): 25–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-2-25-28>]
4. Liang Q, Li R. Recent advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *LabMed Discovery*. 2024;1(2):100020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lmd.2024.100020>
5. Newman MF, Walker D, Flanders A. Management of von Willebrand disease for orthognathic surgery: Evidenced-based recommendations and scoping review of the literature. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*. 2024;16:100498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adoms.2024.100498>
6. Corrales-Medina FF, Federici AB, Srivastava A, et al. A need to increase von Willebrand disease awareness: vwdtest.com — A global

initiative to help address this gap. *Blood Rev*. 2023;58:101018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.101018>

7. Biss TT, Blanchette VS. Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: use of a standardized pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):950–956. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03796.x>

8. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Лихачева Е.А., Свиринов П.В. *Клинические рекомендации по лечению и диагностике болезни Виллебранда* / Национальное общество гематологов. — 2018. — С. 30. [Zozulya NI, Kumsikova MA, Likhacheva EA, Svirin PV. *Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu i diagnostike bolezni Villebranda*. National Society of Hematology. 2018. p. 30. (In Russ).] Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/287/847cfff-3420-4475-93ee-b1832519bb46.pdf. Ссылка активна на 20.04.2025.

9. von Willebrand disease (VWD): Treatment of minor bleeding, use of DDAVP, and routine preventive care. In: *UpToDate*. 2024. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/von-willebrand-disease-vwd-treatment-of-minor-bleeding-use-of-ddavp-and-routine-preventive-care>. Accessed on November 11, 2024.

10. *Детская гематология: клинические рекомендации* / под ред. А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Жуковской. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 656 с. [*Detskaya gematologiya: Clinical guidelines*. Rumyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 656 p. (In Russ).]

11. Castaman G, Linari S. Human von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the management of pediatric patients with von Willebrand disease/hemophilia A. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1029–1037. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S87543>

12. Barbon E, Kawecky C, Marmier S, et al. Development of a dual hybrid AAV vector for endothelial-targeted expression of von Willebrand factor. *Gene Ther*. 2023;30(3-4):245–254. doi: <https://doi.org/10.1038/s41434-020-00218-6>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) — педиатрический опросник кровоточивости (перевод авторов)

Баллы						
Симптомы	-1	0	1	2	3	4
Носовые кровотечения	–	Нет или тривиальные (≤ 5 эпизодов в год)	Более 5 раз в год или продолжительностью более 10 мин	Только консультация	Тампонада носовых ходов или коагуляция сосудов зоны Киссельбаха, антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина
Кожный геморрагический синдром	–	Нет или тривиальный (диаметр экхимозов ≤ 1 см)	Диаметр экхимозов > 1 см без явной травмы	Только консультация	–	–
Кровотечения из незначительных ран	–	Нет или тривиальные (≤ 5 эпизодов в год)	Более 5 раз в год или продолжительностью более 5 мин	Только консультация или наложение пластырного шва	Хирургический гемостаз или антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина
Кровотечения из слизистой оболочки ротовой полости	–	Нет	Было хотя бы 1 раз	Только консультация	Хирургический гемостаз или антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина
Кровотечения из желудочно-кишечного тракта	–	Нет	Ассоциировано с анатомической причиной	Только консультация или без идентифицированной причины	Хирургический гемостаз или антифибринолитики, трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина	–
Кровотечения при удалении зубов	Отсутствие кровотечения при удалении ≥ 2 зубов	Нет или не было при удалении одного зуба	Было, за консультацией не обращались	Только консультация	Тампонада или ушивание лунки	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина
Кровотечения при хирургических операциях	Отсутствие кровотечения при операциях	Нет или не было при одной операции	Было, за консультацией не обращались	Только консультация	Хирургический гемостаз, антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина

Симптомы	Баллы					
	-1	0	1	2	3	4
Меноррагии	-	Нет	Есть жалобы или только консультация	Антифибринолитики или комбинированные оральные контрацептивы	Коретаж или прием препарата железа	Трансфузии компонентов крови, использование концентратов факторов свертывания, десмопрессина или гистерэктомия
Послеродовые кровотечения	Не было при ≥ 2 родах	Не было родов или не было кровотечения при одних родах	Было, за консультацией не обращались	Коретаж либо препараты железа или антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови, использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина	-
Межмышечные гематомы	-	Не было	Посттравматические, за консультацией не обращались	Спонтанные, за консультацией не обращались	Спонтанные или посттравматические, требующие использования концентратов факторов свертывания или десмопрессина	Спонтанные или посттравматические, требующие хирургического вмешательства или гемотрансфузий
Гемартрозы	-	Никогда	Посттравматические, не требующие специальной терапии	Спонтанные, не требующие специальной терапии	Спонтанные или посттравматические, требующие использования концентратов факторов свертывания или десмопрессина	Спонтанные или посттравматические, требующие вмешательства или гемотрансфузий
Кровотечения в центральной нервной системе	-	Никогда	-	-	Субдуральные, любая терапия	Интрацеребральные, любая терапия
Другие кровотечения: после циркумизии, из пуповинного остатка, кефалогематома, макрогематурия, после венопункций, субконъюнктивальные кровоизлияния	-	Нет	Были	Только консультация	Хирургический гемостаз, антифибринолитики	Трансфузии компонентов крови либо использование концентратов факторов свертывания или десмопрессина

Л.А. Балыкова^{1, 4}, И.В. Леонтьева^{2, 3}, И.М. Миклашевич^{2, 3}, С.А. Термосесов^{2, 3},
А.В. Краснопольская¹, М.В. Ширманкина^{1, 4}, Н.В. Щёкина⁴, Ю.С. Исаева^{2, 3}, П.А. Шкурин⁴

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация

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

⁴ Детская республиканская клиническая больница, Саранск, Российская Федерация

«Мышечный мостик» как возможный фактор риска внезапной сердечной смерти ребенка с гипертрофической кардиомиопатией: клинический случай

Контактная информация:

Балыкова Лариса Александровна, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва

Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел.: +7 (8342) 27-27-88, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Статья поступила: 22.01.2025, принята к печати: 16.06.2025

Обоснование. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одной из наиболее частых причин внезапной сердечной смерти (ВСС) молодых людей в возрасте до 35 лет. При этом ВСС может быть первым и единственным клиническим проявлением заболевания у детей. **Описание клинического случая.** Пациентка с ГКМП и низким риском сердечных событий перенесла первый эпизод ВСС в возрасте 12 лет 4 мес на фоне физической нагрузки. Заподозрена острая ишемия миокарда вследствие аномалии коронарных артерий — «мышечного мостика», которая явилась триггером злокачественных желудочковых аритмий, приведших к остановке сердца. Для вторичной профилактики ВСС проведена установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Однако заболевание прогрессировало, ребенок перенес еще два эпизода остановки кровообращения вследствие фибрилляции желудочков, купированных разрядом ИКД и реанимационными мероприятиями. Проведена коррекция лекарственной терапии и режимов ИКД. Реваскуляризация миокарда не проведена на основании высокого операционного риска. **Заключение.** Показаны трудности ведения пациентки с ГКМП, осложненной развитием острой ишемии миокарда вследствие врожденной аномалии коронарных артерий. Согласно традиционной оценке, ишемия миокарда у детей не считается «большим» фактором риска ВСС. Однако, как показало наше наблюдение, она может быть триггером жизнеугрожающих желудочковых аритмий и неблагоприятно влиять на прогноз ГКМП.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, синкопальные состояния, внезапная сердечная смерть, «мышечные мостики»

Для цитирования: Балыкова Л.А., Леонтьева И.В., Миклашевич И.М., Термосесов С.А., Краснопольская А.В., Ширманкина М.В., Щёкина Н.В., Исаева Ю.С., Шкурин П.А. «Мышечный мостик» как возможный фактор риска внезапной сердечной смерти ребенка с гипертрофической кардиомиопатией: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):193–202. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2908>

ОБОСНОВАНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетическое заболевание, характеризующееся гипертрофией миокарда левого (ЛЖ) и/или правого желудочков (ПЖ), не связанное с повышением постнагрузки на миокард, клапанной патологией, пороками сердца и аномалиями коронарных артерий [1, 2]. Годовая заболеваемость ГКМП в детской популяции варьирует в пределах от 0,24 до 0,47 на 100 тыс. детей [3]. Пик заболеваемости приходится на возраст до 1 года; во всех возрастных группах, кроме младенцев, ГКМП чаще диагностируют у мальчиков [4]. В 60–80% случаев развитие ГКМП связано с патогенными генетическими вариантами: у 35–50% пациентов — гена тяжелой цепи β -миозина (MYH7), у 25–39% — миозин-связывающего белка С

(MYBPC3), реже — генов сердечных тропонинов Т и I, а также α -тропомиеозина (TNNT2, TNNI3, TPM1) [2, 5].

У детей ГКМП предлагается диагностировать при увеличении толщины миокарда ЛЖ более 2 (для детей с семейным анамнезом заболевания или положительным генетическим тестом) или 2,5 (у детей без симптомов и без семейного анамнеза болезни) стандартных отклонений (z-score) от значений в популяции соответствующего возраста и пола [2]. В последнее время, учитывая, что пороговые значения толщины миокарда ЛЖ у детей не определены, для диагностики ГКМП рекомендуется использовать показатели, эквивалентные критериям толщины стенок у взрослых — 6–7 z-score [6]. Гипертрофия миокарда при ГКМП обычно асимметрична и затрагивает по большей части базальную часть

межжелудочковой перегородки (МЖП) [1, 4]. Иногда гипертрофия распространяется на другие области миокарда (верхушку, заднюю стенку ЛЖ, стенки ПЖ — бивентрикулярная гипертрофия), чем продиктована необходимость сегментарного анализа при визуализации как ЛЖ, так и ПЖ [7].

Клинические проявления ГКМП широко варьируют: от бессимптомного течения до внезапной сердечной смерти (ВСС) [8]. В основе симптомов, как правило, диастолическая дисфункция желудочков с формированием синдрома низкого сердечного выброса, обструкция выносящих трактов обоих желудочков, относительная коронарная недостаточность из-за несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, а также перестройка проводящей системы сердца вследствие выраженной гипертрофии с последующим развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [9, 10]. В терминальной стадии к диастолической дисфункции миокарда присоединяется систолическая. Обмороки отмечают у каждого шестого взрослого с ГКМП (~15%) [11], тогда как среди детей с ГКМП распространенность синкопе ниже и варьирует в диапазоне от 3 до 10% [12]. Возникновение обмороков при ГКМП связывают с развитием злокачественной желудочковой тахикардии с высоким риском трансформации в фибрилляцию желудочков и ВСС, а также с динамической обструкцией путей оттока крови из выводного отдела ЛЖ (ВОЛЖ) вследствие движения удлиненной передней створки митрального клапана к утолщенной МЖП во время систолы, что создает препятствие сердечному выбросу в аорту — SAM-феномен (systolic anterior motion) [13]. Различают необструктивную и обструктивную ГКМП, последнюю диагностируют при значениях пикового градиента выше 30 мм рт. ст. (в покое или при нагрузке) [14]. Можно предположить, что обструктивный вариант ГКМП ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом, однако в когортном исследовании связь обструкции ВОЛЖ с риском ВСС была подтверждена

только для лиц старше 18 лет [15]. Максимальный риск смерти детей с ГКМП отмечен в первые 2 года после постановки диагноза, второй пик приходится на подростковый возраст [16]. Смертность детей с ГКМП за 5-летний период составляет около 3% [1, 4, 6].

Факторами риска ВСС у детей с ГКМП считают останков сердца в анамнезе (прерванный эпизод ВСС в результате успешной сердечно-легочной реанимации, срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) или развития спонтанной устойчивой желудочковой тахикардии), наличие выраженной гипертрофии миокарда с толщиной стенки ЛЖ в любом сегменте более 30 мм или более 6 z-score, эпизоды синкопе в анамнезе (у пациентов с недавними необъяснимыми обмороками риск ВСС в 5 раз выше, чем у пациентов без синкопе), эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (≥ 3 последовательных желудочковых сокращений с частотой ≥ 100 уд./мин или ≥ 120 уд./мин продолжительностью < 30 с), увеличение левого предсердия (максимальный переднезадний линейный диаметр левого предсердия, измеренный в конце систолы по парастеральной продольной оси, > 2 z-score) [2, 17, 18]. Дополнительными факторами риска ВСС у детей с ГКМП (прогностическое значение установлено у взрослых) считают фиброз миокарда, выявляемый по отсроченному накоплению контраста ($\geq 2\%$) — гадолиния — при проведении магнитно-резонансной томографии сердца [19], и генетические факторы (патогенные варианты гена тяжелой цепи β -миозина) [5, 18, 20]. В руководстве Европейского кардиологического общества по ведению взрослых пациентов с кардиомиопатией в числе возможных факторов риска обсуждаются семейный анамнез ВСС, обструкция ВОЛЖ, апикальная аневризма и систолическая дисфункция ЛЖ, фибрилляция предсердий и ишемия миокарда, однако их прогностическое значение у детей не установлено [21]. Таким образом, можно констатировать, что вероятность ВСС у детей с ГКМП не поддается точной оценке. Известные факторы риска

Larisa A. Balykova^{1, 4}, Irina V. Leontyeva^{2, 3}, Irina M. Miklashevich^{2, 3}, Sergey A. Thermosesov^{2, 3}, Anna V. Krasnopolskaya¹, Marina V. Shirmankina^{1, 4}, Natalya V. Shchekina⁴, Yuliya S. Isaeva^{2, 3}, Pavel A. Shkurin⁴

¹ N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation, Saransk, Russian Federation

² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Republican Children's Clinical Hospital, Saransk, Russian Federation

“Muscle Bridge” as a Possible Risk Factor for Sudden Cardiac Death in a Child with Hypertrophic Cardiomyopathy: Case Study

Background. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common causes of sudden cardiac death (SCD) in young adults under the age of 35. SCD may be the first and only clinical manifestation of the disease in children. **Case presentation.** Female patient with HCM and low risk of cardiac events suffered the first episode of SCD associated with physical activity at the age of 12 years 4 months. Acute myocardial ischemia was suspected due to abnormal coronary arteries, “muscle bridge”, that was the trigger of malignant ventricular arrhythmias leading to cardiac arrest. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) was installed for secondary SCD prevention. However, the disease has progressed, and the child suffered two more episodes due to ventricular fibrillation, managed by ICD and resuscitation measures. Drug therapy and ICD regimens were adjusted. Myocardial revascularization was not performed due to high surgical risk. **Conclusion.** Difficulties in management of patient with HCM complicated with acute myocardial ischemia due to congenital coronary arteries anomaly are presented. Myocardial ischemia is not considered as “large” risk factor for SCD in children (according to traditional evaluation). However, it can be a trigger for life-threatening ventricular arrhythmias and negatively affect HCM prognosis as it has been shown in our observation.

Keywords: children, hypertrophic cardiomyopathy, syncope, sudden cardiac death, “muscle bridges”

For citation: Balykova Larisa A., Leontyeva Irina V., Miklashevich Irina M., Thermosesov Sergey A., Krasnopolskaya Anna V., Shirmankina Marina V., Shchekina Natalya V., Isaeva Yuliya S., Shkurin Pavel A. “Muscle Bridge” as a Possible Risk Factor for Sudden Cardiac Death in a Child with Hypertrophic Cardiomyopathy: Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):193–202. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2908>

у детей с ГКМП не охватывают всей полноты клинических ситуаций, в частности, не ясна роль в наступлении ВСС ишемии миокарда (в том числе вследствие врожденных аномалий коронарных артерий) и аневризмы верхушки ЛЖ. Поэтому клинические наблюдения, описывающие неблагоприятные варианты прогноза заболевания при, казалось бы, низкой агрегации доказанных факторов риска, представляют несомненный интерес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка М., возраст 8 лет 11 мес, впервые госпитализирована в профильное отделение республиканской клинической больницы для комплексного обследования и лечения с диагнозом «Необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, феномен WPW».

Анамнез болезни

С 3-летнего возраста ребенок находится под наблюдением кардиолога по поводу транзиторного синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW). В возрасте 6,5 лет диагностирована ГКМП, необструктивная форма (толщина задней стенки ЛЖ и МЖП составляла 5–8 мм). Жалоб девочка не предъявляла. Находилась под наблюдением в амбулаторных условиях (эхокардиография (ЭхоКГ) 1 раз в год, курсы метаболической терапии). За 2 года наблюдения размеры полостей сердца, показатели центральной гемодинамики оставались в пределах возрастной нормы, но толщина стенок миокарда ЛЖ увеличилась максимально до 12 мм, появились жалобы на незначительную одышку при подъеме по лестнице на 4-й этаж, что стало поводом для госпитализации в стационар по месту жительства.

Анамнез жизни

Ребенок от первой беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, первых срочных родов. Закричала сразу. Масса тела при рождении — 3150 г, длина тела — 50 см. К груди приложена в 1-е сут. Период новорожденности протекал без особенностей. На грудном вскармливании до 1 года. Физическое и нервно-психическое развитие — по возрасту. Профилактические прививки — по возрасту. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа. Контакт с больным туберкулезом отрицает.

Семейный анамнез

У мамы ребенка гипертрофическая кардиомиопатия, синдром WPW, у кардиолога наблюдается нерегулярно, лечения не получает, у отца — желудочковая экстрасистолия (у кардиолога не наблюдается), бабушка по линии папы умерла в возрасте 49 лет от сердечной недостаточности, дедушка по линии мамы умер в возрасте 48 лет от инфаркта миокарда.

Физикальная диагностика

На момент поступления в стационар рост — 132 см, масса тела — 28 кг. Состояние ребенка средней степени тяжести. Сознание ясное, эмоциональный статус положительный. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Астенического телосложения. Слизистые оболочки влажные. Кожные покровы чистые. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Носовое дыхание свободное. Лимфатические узлы: подчелюстные до 1–1,5 см, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Щитовидная железа не пальпируется. Аускультативно в легких дыхание везикулярное. Хрипов

нет. Перкуторный звук легочный. Частота дыхания — 19/мин. Тоны сердца ясные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 уд./мин, ритм правильный, выслушивается негрубый систолический шум во 2–3-м межреберье слева от грудины, усиливается после 5 приседаний, не проводится за пределы сердца. Верхушечный толчок в 5-м межреберье слева. Перкуторно границы сердца не расширены: верхняя граница — II, левая граница — левая среднеключичная линия, правая граница — правый край грудины. Пульсация бедренных артерий удовлетворительная. Печень в правом подреберье, не увеличена. Край печени эластичный. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Видимых отеков нет. Частота мочеиспусканий — 5 раз в сутки. Дизурии нет. Стул — 1 раз в 1–2 сут, оформлен. Наружные половые органы по женскому типу. Эндокринная система: пальпируется перешеек щитовидной железы. Вторичные половые признаки — по возрасту.

Предварительный диагноз

Асимметричная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. ЭКГ-феномен WPW.

Динамика и исходы

Проведено дополнительное обследование. По данным ЭхоКГ — гипертрофия МЖП в переднебазальном и среднем слоях, максимально до 14 мм, без обструкции (см. таблицу). При стандартной электрокардиографии (ЭКГ) и по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ — признаки преходящего феномена WPW, склонность к брадикардии в течение суток, отсутствие нарушений ритма и хорошая толерантность к физической нагрузке по результатам лестничной пробы.

Учитывая отсутствие жалоб на сердцебиение, синкопальные состояния, незначительную гипертрофию миокарда ЛЖ (< 2 z-score) и отсутствие нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, ребенку рекомендовано наблюдение кардиолога по месту жительства, специфическая терапия бета-адреноблокаторами не показана.

Амбулаторное обследование в возрасте 10 лет не выявило отрицательной динамики показателей ЭхоКГ.

В возрасте 11 лет 5 мес по данным холтеровского мониторирования ЭКГ в амбулаторных условиях зафиксирован 1 бессимптомный эпизод неустойчивой суправентрикулярной тахикардии с ЧСС 197 уд./мин.

В возрасте 11 лет 10 мес впервые появились жалобы на сердцебиение. Девочка госпитализирована в кардиологическое отделение республиканской клинической больницы. На ЭКГ — без существенной динамики (рис. 1). По данным ЭхоКГ — асимметричная ГКМП с максимальной толщиной МЖП 19–20 мм (5,78 z-score). По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ нарушений ритма не зарегистрировано. Начата терапия бета-адреноблокаторами: учитывая склонность к брадикардии, атенолол назначен в дозе 6,25 мг 2 раза в сутки (0,5 мг/кг/сут).

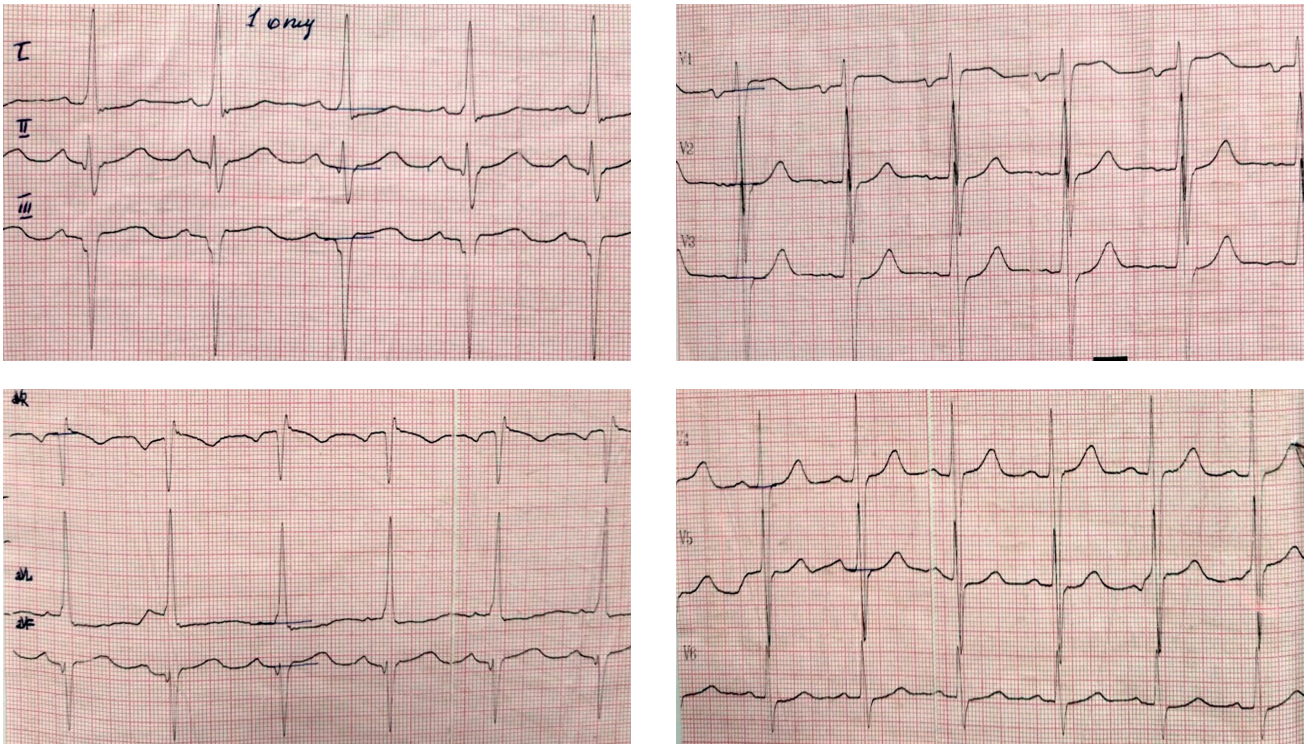
В возрасте 12 лет 3 мес ребенок впервые госпитализирован в кардиологическое отделение федерального центра для оказания высокотехнологичной медицинской помощи. По данным ЭхоКГ — асимметричная ГКМП с поражением миокарда обоих желудочков и максимальной толщиной в проекции базального и среднего переднелатеральных сегментов до 24 мм (5,89 z-score). В проекции верхушки ЛЖ толщина заднелатерального и переднелатерального сегментов — до 13 мм. Признаков латентной динамической обструкции ВОЛЖ не выявлено. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ: синусу-

Таблица. Показатели эхокардиографии пациентки М. с неструктивной ГКМП в динамике
Table. Echocardiography parameters of patient M. with non-obstructive HCM over time

Показатели	Возраст					
	8 лет 11 мес	10 лет	11 лет 10 мес	12 лет 3 мес	12 лет 5 мес	12 лет 11 мес
КДР ЛЖ, мм	39	41	41	45	43	37
ФВ, %	60	70	77	62	79	71
ПЖ, мм	3 × 17	3 × 16	3 × 20	6 × 20	6 × 20	6 × 18
ПП, мм	28 × 30	29 × 27	32	32	30	32
ЛП, мм	24	27	29	26	29	29
МЖП, мм					От 5–6 до 27–29	От 5–6 до 29
• Базальный сегмент	9–11	12	19	22		
• Средняя часть	3–15	14	19	24		
• Апикальная часть	14–15	12	14	24		
ЗСЛЖ, мм	5–6	7–9	7	7	9	11
Перикард, другие анатомические особенности	Перикард без особенностей			Сепарация листков перикарда по передней стенке ПЖ до 2–3 мм	В области верхушки ЛЖ аневризма 16 × 24 мм с истончением стенки до 2–3 мм; PG LVOT в покое 5 мм рт. ст.	В области верхушки ЛЖ аневризма 15 × 23 мм с истончением стенки до 2–3 мм; PG LVOT в покое 4–5 мм рт. ст.

Примечание. КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка (толщина в диастолу); ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка (толщина в диастолу); PG LVOT — градиент выводного тракта левого желудочка.
Note. LVEDD (КДР ЛЖ) — left ventricular end diastolic dimension; EF (ФВ) — ejection fraction; RV (ПЖ) — right ventricle; RA (ПП) — right atrium; LA (ЛП) — left atrium; IVS (МЖП) — interventricular septum (diastole thickness); LVPW (ЗСЛЖ) — left ventricle posterior wall (diastole thickness); PG LVOT — pressure gradient left ventricular outflow tract.

Рис. 1. ЭКГ пациентки М., возраст 11 лет 10 мес, с гипертрофической неструктивной кардиомиопатией
Fig. 1. ECG of patient M., 11 years 10 months old, with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy



Примечание. На ЭКГ синусовая тахикардия. Отклонение электрической оси сердца резко влево. ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ. Предвозбуждение желудочков.
Note. ECG has revealed sinus tachycardia. Electric axis deviation sharply to the left. ECG signs of LV hypertrophy. Ventricular preexcitation.

совый ритм, склонный к брадикардии, эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям. В ночное время постоянные, в дневное время — транзиторные признаки предвозбуждения желудочков. По данным тредмил-теста: на пике нагрузки регистрируются признаки проведения по дополнительному предсердно-желудочковому соединению. Толерантность к физической нагрузке — ниже нормы (7,0 METS, 1,4 Вт/кг). В лабораторных тестах незначительное повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида — до 266 пг/мл (норма до 100 пг/мл). Учитывая наличие признаков проведения по дополнительному предсердно-желудочковому соединению и документированных эпизодов суправентрикулярной тахикардии, пациентке проведено инвазивное электрофизиологическое исследование. Тахисистолических нарушений ритма не индуцировано, выявлены признаки аномального проведения в правых отделах сердца (нодовентрикулярный тракт?). Учитывая результаты активационного картирования, наличие нодовентрикулярного тракта, от операции радиочастотной абляции принято решение воздержаться. Скорригирована терапия бета-адреноблокаторами: назначен метопролол в дозе 25 мг/сут (0,8 мг/кг/сут), начата антиаритмическая терапия пропафеноном 450 мг/сут (10 мг/кг/сут), с целью профилактики фиброобразования назначен спиронолактон 1 мг/кг/сут. По данным контрольного холтеровского мониторирования ЭКГ: синусовый ритм, умеренная брадикардия, снижение средней ЧСС днем до 79 уд./мин, эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, эпизоды замещающего предсердного ритма. Зарегистрирована транзиторная атриовентрикулярная блокада I степени. При динамических осмотрах выявлено снижение артериального давления на 10–15 мм рт. ст., в связи с чем от дальнейшей эскалации дозы метопролола решено воздержаться. Установлено, что у девочки отсутствовали большие факторы риска ВСС — неустойчивая желудочковая тахикардия, синкопе, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, неблагоприятный семейный анамнез по ВСС, — показаний к имплантации ИКД не было. Рекомендованы медикаментозная терапия, ограничение физической нагрузки. Проведено полногеномное секвенирование. Обнаружены ранее описанный в литературе вариант гена *MYH7* (тяжелой цепи β -миозина) rs13121913624 в гетерозиготном состоянии и еще 4 варианта в этом гене, описанные как патогенные/вероятно-патогенные.

Через месяц после выписки из федерального центра во время катания на коньках в 21:50 девочка почувствовала себя плохо (появились головокружение, выраженная слабость, потемнение в глазах), успела позвонить маме по телефону, снять коньки, на несколько минут потеряла сознание. По дороге домой в 22:00 (со слов

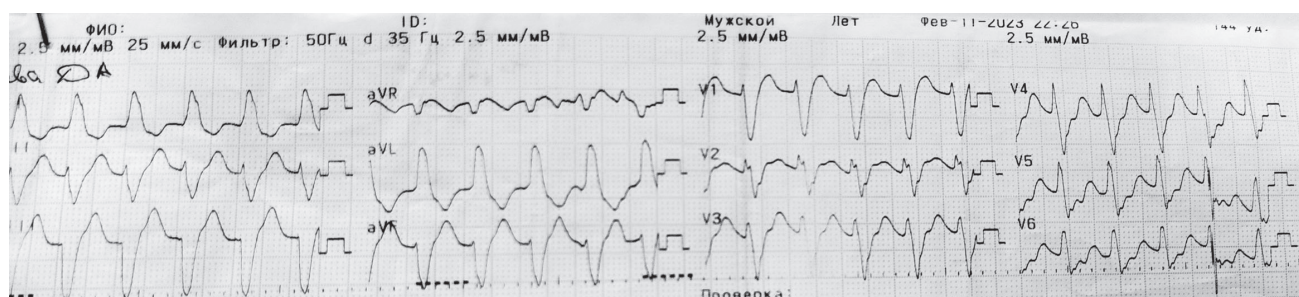
окружающих) — вновь потеряла сознание, отмечались судороги. Отец нашел ребенка без сознания, с цианозом кожных покровов, сердцебиение не выслушивалось. Доставлена в центральную районную больницу, где на ЭКГ в 22:21 зафиксирована асистолия. Проводились реанимационные мероприятия — непрямой массаж сердца, в/в введение адреналина. На повторной ЭКГ в 22:26 зарегистрирована мономорфная желудочковая тахикардия (рис. 2), проведена седация (мидазолам), введен амиодарон (5 мг/кг/сут в/в медленно с последующим титрованием дозы до 15 мг/кг/сут). Транспортирована в присутствии реаниматолога в республиканскую клинику.

В лабораторных тестах выявлены высокая активность аланинаминотрансферазы — до 137 Ед/л (норма до 34 Ед/л), аспартатаминотрансферазы — до 196 Ед/л (норма 15–60 Ед/л), лактатдегидрогеназы — до 487 Ед/л (норма до 480 Ед/л), креатинфосфокиназы (КФК) — с увеличением в динамике с 592 до 1289 Ед/л (норма до 145 Ед/л), а также высокая концентрация тропонина I — до 2,67 мг/мл (норма до 0,06 мг/мл). По данным ЭхоКГ: ГКМП, гипокинез передних и перегородочных сегментов. Заподозрена острая ишемия миокарда. Проведена посиндромная терапия. Состояние ребенка стабилизировано.

В возрасте 12 лет 5 мес ребенок повторно госпитализирован в детское кардиологическое отделение федерального медицинского центра для уточнения тактики ведения. Отмечена отрицательная динамика после внезапной остановки кровообращения. По данным ЭхоКГ: асимметричная ГКМП с поражением миокарда обоих желудочков и максимальной толщиной в проекции базального и среднего переднеперегородочного и переднего сегментов с переходом на переднелатеральный сегмент до 29–32 мм (более 6,81 z-score). Гипокинез перегородочных и передних сегментов. Впервые выявлена аневризма верхушки ЛЖ 23 × 12 мм с переходом на верхушку ПЖ с участком истончения миокарда до 2 мм и гипокинеза в верхушечном отделе. При проведении SPECKLE TRACKING локальное снижение (от умеренного до выраженного) индексов продольной деформации миокарда на уровне базальных и средних переднеперегородочных и передних сегментов. Индекс глобальной продольной деформации умеренно снижен (12%). В лабораторных тестах: незначительное повышение концентрации натрийуретического пептида — до 303 пг/мл, нарастание тропонина I — до 34,6 нг/мл (норма до 18 нг/мл). Концентрация МВ-фракции КФК снизилась с 5,6 до 2,9 нг/мл (норма до 4,9 нг/мл), активность печеночных трансаминаз в норме.

Проведена коррекция терапии: увеличена доза метопролола до 62,5 мг/сут (1,6 мг/кг/сут), продолжена антиаритмическая терапия пропафеноном (450 мг/сут), начата

Рис. 2. ЭКГ пациентки М., возраст 12 лет, после проведения реанимационных мероприятий. Желудочковая мономорфная тахикардия
Fig. 2. ECG of patient M., 12 years old, after resuscitation. Ventricular monomorphic tachycardia



терапия петлевым диуретиком торасемидом (6,25 мг/сут), доза спиронолактона увеличена до 50 мг/сут (1 мг/кг/сут).

Проведена компьютерная томография (КТ) сердца: выявлен интрамиокардиальный ход передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии в средней трети на протяжении 14 мм, просвет артерии в систолу не дифференцируется, в диастолу просвет сужен (стеноз около 50%) — «мышечный (миокардиальный) мостик» толщиной 4 мм. Отмечается локальное выбухание верхушки ЛЖ с истончением стенки до 1,5–2 мм — аневризма размером около 18 × 9 мм по 2-камерной проекции в систолу, признаки выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ с максимальной толщиной до 30–32 мм по переднему сегменту ЛЖ на базальном и среднем уровнях.

Принимая во внимание наличие маркеров повреждения миокарда, внезапную остановку кровообращения, наличие «мышечного мостика» левой коронарной артерии по данным КТ, наличие аневризмы ЛЖ, изменения в миокарде расценены как следствие перенесенного инфаркта миокарда, в связи с чем начата антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут (2,4 мг/кг/сут). В качестве вторичной профилактики ВСС (показание IA класса) проведена эндокардиальная имплантация двухкамерного ИКД. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Для решения вопроса о необходимости реваскуляризации миокарда проведена коронароангиография (КАГ), обнаружен первый тип кровоснабжения миокарда, «мышечный мостик» в ПМЖВ и огибающей ветви левой коронарной артерии, суживающий просвет артерии на 95%. Однако, учитывая высокий операционный риск, от оперативного лечения принято решение воздержаться, решено повторить КАГ через 8–10 мес.

В возрасте 12 лет 6 мес, через месяц после выписки из федерального центра на фоне приема бета-адреноблокатора развилось два синкопальных состояния. Первое синкопе по типу остановки кровообращения имело место во время активной игры с сестрой. Девочка почувствовала головокружение, потемнение в глазах, слабость, родители отметили легкий цианоз. Синкопе купировано срабатыванием ИКД. Через 2 сут во время пешей прогулки (подъема в гору) девочка почувствовала головокружение, потемнение в глазах, потеряла сознание, пульс не определялся, призванной на помощь медсестрой проводился непрямой массаж сердца в течение неизвестного времени. Срабатывание ИКД отрицает. Госпитализирована в детское кардиологическое отделение республиканской клинической больницы. Проводилась терапия: пропафенон 450 мг/сут в 3 приема, метопролол 68,75 мг/сут в 2 приема, спиронолактон 37,5 мг/сут в 2 приема, глицин 0,4 г/сут в 2 приема под язык, торасемид 6,25 мг/сут в 1 прием, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут в 1 прием.

При контроле ИКД в региональном федеральном кардиоцентре в дни, когда девочка испытала синкопе, зарегистрировано 2 эпизода желудочковой тахикардии с ЧСС 134 и 167 уд./мин. Во время первого имел место оверсенсинг Т-волны, этот эпизод расценен как фибрилляция желудочков (ФЖ) и купирован разрядом ИКД, второй эпизод не попал в установленную зону детекции (> 200/мин), и срабатывания ИКД не отмечено.

В возрасте 12 лет 7 мес повторно госпитализирована для динамического наблюдения в федеральный центр для оказания высокотехнологичной медицинской помощи. По данным ЭхоКГ: асимметричная ГКМП с поражением обоих желудочков и экстремальной толщиной в про-

екции базального и среднего переднеперегородочного и переднего сегментов с переходом на переднелатеральный сегмент до 28–32 мм (7,5 z-score). Незначительный гипокинез передних сегментов. Аневризма верхушки ЛЖ 21 × 12 мм с участком истончения миокарда от 2 до 4 мм, переходом на верхушку ПЖ, регургитация на митральном, трикуспидальном и клапане легочной артерии 1 степени, расчетное давление в легочной артерии — 22 мм рт. ст., незначительный перикардиальный выпот, диастолическая дисфункция желудочков. В лабораторных тестах: натрийуретический пептид — 255 пг/мл (норма до 100 пг/мл), тропонин Т — 34 нг/мл (норма до 18,3 нг/мл). Проведена коррекция терапии: увеличена доза метопролола (до 100 мг/сут) и торасемиды (до 6,25 мг/сут), продолжена терапия пропафеноном и комбинированная диуретическая терапия. Учитывая признаки гипотиреоза (тиреотропный гормон — 9,62 мкМЕ/мл (норма 0,34–5,60 мкМЕ/мл), свободный тироксин (Т4) — 9,56 пмоль/л (норма 8,84–15,08 пмоль/л), свободный трийодтиронин (Т3) — 5,68 пмоль/л (норма 8,84–15,08 пмоль/л), антитела к тиреопероксидазе — 871 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл)), назначен L-тироксин в дозе 25 мкг/сут. Проведена коррекция параметров ИКД (исходно была запрограммирована зона детекции ФЖ ≥ 200 уд./мин, добавлена зона детекции 133 и более в минуту).

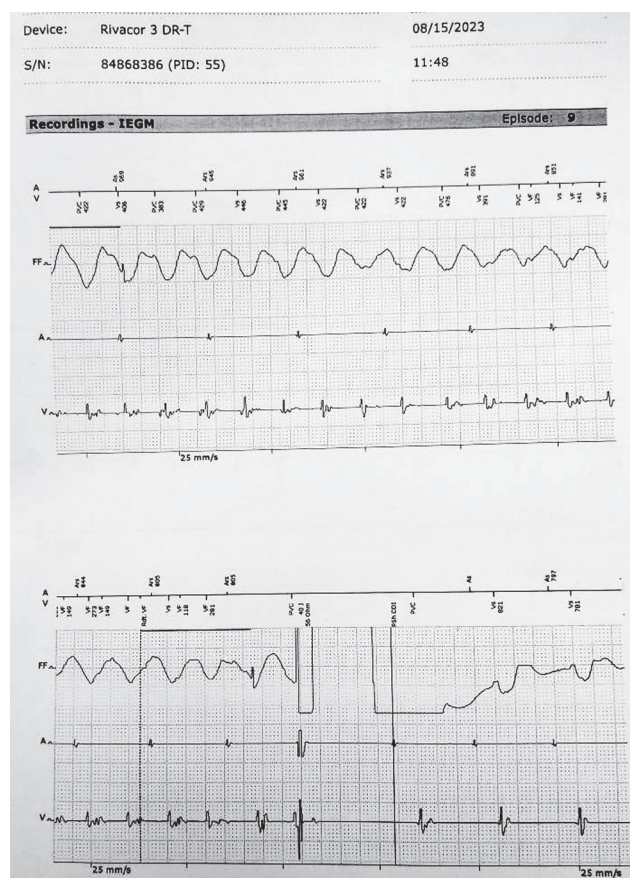
Третий эпизод клинической смерти произошел в возрасте 12 лет 9 мес. Со слов родителей, упала возле дома. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, фельдшером констатирована остановка сердца. В течение 30 мин проводились реанимационные мероприятия, на фоне которых доставлена в ближайшую ЦРБ, где была зафиксирована асистолия и реанимационные мероприятия продолжены до восстановления сердечной деятельности (около 20 мин). Без сознания транспортирована в детскую республиканскую клиническую больницу. Госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии. При поступлении состояние тяжелое, угнетение ЦНС (оценка по шкале Глазго — 9 баллов). Сознание на уровне сопора. Реагирует на болевые раздражители и пассивные движения конечностей открыванием глаз, гримасой боли, сжатием челюстей, стоном, вскрикиванием, хаотичными движениями головой и конечностями. Мышечный тонус в состоянии покоя повышен преимущественно в сгибателях верхних конечностей и в разгибателях нижних конечностей; отмечаются кратковременные тонические сокращения в мышцах верхних конечностей. Сила мышц диффузно снижена. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы. Хрипы в легких не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС — 69/мин. Артериальное давление — 110/67 мм рт. ст. Живот впалый, мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

Согласно протоколу анализа данных ИКД в региональном кардиоцентре зарегистрирован эпизод низкоамплитудной ФЖ с нанесением эффективного разряда максимальной энергии (40 Дж) (рис. 3). Затем имел место рецидив пароксизма низкоамплитудной ФЖ с выполнением очередного эффективного разряда максимальной энергией с последующим восстановлением синусового ритма и затем — повторный рецидив ФЖ с неэффективными срабатываниями ИКД. Учитывая низкоамплитудные зубцы, складывается впечатление об острой ишемии миокарда, которая и запустила пароксизм ФЖ с переходом в асистию и клиническую смерть. Срабатывания ИКД на этом фоне были неэффективны.

Пациентка заочно консультирована специалистами федерального медицинского центра: увеличена доза

Рис. 3. Протокол анализа данных с ИКД Rivacor 3 DR-T пациентки М. с ГКМП

Fig. 3. Data analysis protocol with ICD Rivacor 3 DR-T of patient M. with HCM



Примечание. Зафиксирован пароксизм монормфной желудочковой тахикардии с частотой желудочковых сокращений 168 уд./мин с переходом в низкоамплитудную фибрилляцию желудочков в течение 42 с. Нанесен эффективный разряд максимальной энергии (40 Дж) с восстановлением синусового ритма желудочковых сокращений 136 уд./мин.

Note. Monomorphic ventricular tachycardia paroxysm with ventricular contraction rate of 168 bpm was recorded with transition to low-amplitude ventricular fibrillation within 42 seconds. Effective shock of maximum energy (40 J) was implemented with restoration of ventricular contractions sinus rhythm of 136 bpm.

метопролола до 150 мг/сут (4 мг/кг), продолжена терапия пропафеноном, торасемидом, спиронолактоном, аспирином, начата антикоагулянтная терапия гепарином, рекомендована замена пропафенона на амиодарон в дозе 10 мг/кг/сут с последующим снижением дозы до 5 мг/кг/сут.

На фоне проводимой нейропротекторной, антиоксидантной и кардиотропной терапии отмечалось постепенное восстановление церебральных функций. Однако зафиксировано 2 эпизода судорог, в связи с чем подключена терапия левитирацетамом. При проведении КТ головного мозга признаков интракраниального объемного образования и другой органической патологии не обнаружено. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) — снижение уровня биоэлектрической активности мозга, умеренная дизэнцефальная дисфункция, снижение основного ритма по амплитуде. Очаговых и epileptiformных знаков не выявлено. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ — желудочковых аритмий не выявлено. При последующем контроле ИКД в раннем постреанимацион-

ном периоде зафиксированы 4 эпизода ФЖ (купированы ИКД) и эпизоды наджелудочковой тахикардии, купированные самостоятельно. В динамике — выраженные проявления постреанимационной болезни. Снижены память и внимание. Отмечаются значительное нарушение артикуляции, дислексия, выраженная эхолалия и эхопраксия, отсутствие инстинктивной речи (не исключен речевой эмбол). Тонус мышц спастический, больше в нижних конечностях. Правосторонний гемипарез.

Самостоятельно не ходит, но садится и сидит. Мышечная сила в верхних конечностях — 4–4,5 балла, в нижних конечностях снижена до 3 баллов. Гипотрофия мышц нижних конечностей, сухожильные и периостальные рефлексы D > S, коленные рефлексы D > S, снижены. Клонусы стоп. Патологические рефлексы Бабинского с 2 сторон.

На серии ЭКГ — синусовая брадикардия 52–64 уд./мин, отклонение электрической оси сердца влево, замедление внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярная блокада I степени, патологический QS в II, III, AVF, нарушение процессов реполяризации, замедление QTc до 465–488 мс. Подъем сегмента ST +1–1,5 мм в V1, V2, II, III.

На ЭхоКГ через месяц после последнего эпизода остановки сердца — состояние после имплантации ИКД. Желудочковый электрод фиксирован в верхушечном сегменте МЖП. Асимметричная ГКМП с поражением миокарда обоих желудочков (с максимальной толщиной в проекции базального и среднего переднелатеральных сегментов до 29 мм), аневризма верхушки ЛЖ (23 × 18 мм). Размеры камер сердца в пределах нормы. Глобальная систолическая функция желудочков не изменена.

Через 6 мес после последнего эпизода внезапной остановки кровообращения, в возрасте 13 лет госпитализирована в детское кардиологическое отделение федерального медицинского центра. На ЭхоКГ — без существенной динамики (максимальная толщина МЖП — 28–32 мм (7,5 z-score)). Незначительный гипокинез передних сегментов. Аневризма верхушки ЛЖ 22 × 10 мм с участком истончения миокарда до 2 мм с переходом на верхушку ПЖ и зона гипокинеза передней стенки ПЖ в верхушечном отделе. В лабораторных тестах: натрийуретический пептид — 185 пг/мл (норма до 100 пг/мл), тропонин — 144 нг/мл (норма до 18,3 нг/мл), тиреотропный гормон — > 47,6 мкМЕ/мл (норма 0,34–5,60 мкМЕ/мл), Т4св — 5,18 пмоль/л (норма 8,84–15,08 пмоль/л), Т3св — 4,41 пмоль/л (норма 4,85–11,53 пмоль/л), антитела к тиреопероксидазе — > 998 МЕ/мл (норма до 10,0 МЕ/мл). По данным ЭЭГ — умеренная дезорганизация корковой ритмики, epileptiformной активности не выявлено. При суточном мониторировании артериального давления выявлена лабильная артериальная гипотензия. Проведена коррекция терапии: доза метопролола снижена до 125 мг/сут (3,6 мг/кг/сут), продолжена антиаритмическая терапия амиодароном 5,6 мг/кг/сут, комбинированная диуретическая терапия торасемидом и спиронолактоном, антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой 2,8 мг/кг/сут, доза левотироксина увеличена до 50 мкг/сут, противосудорожная терапия продолжена в прежнем объеме.

Для решения вопроса о реваскуляризации миокарда проконсультирована сердечно-сосудистым хирургом. Учитывая высокий риск вмешательства, от оперативного лечения воздержались. Рекомендована консультация со специалистами Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов (ФНЦТИО) им. В.И. Шумакова (Москва) для решения вопроса о постановке в лист ожидания трансплантации сердца.

В возрасте 13 лет госпитализирована для обследования в ФНЦТИО им. В.Н. Шумакова. По данным ЭхоКГ: МЖП — 22 см, ЗСЛЖ — 14 мм. Градиента на выводном отделе ЛЖ нет. Проведена катетеризация правых отделов сердца. Показатели сердечно-легочной гемодинамики в пределах нормы. Заключение консилиума: показаний для хирургической коррекции хронической сердечной недостаточности нет. Рекомендовано наблюдение педиатра, детского кардиолога по месту жительства. Динамический осмотр через 6 мес.

В настоящее время состояние девочки стабильное. Рекомендации выполняются в полном объеме.

Основной диагноз

Асимметричная гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия с поражением миокарда, семейный вариант. Эндокардиальная имплантация 2-камерного кардиовертера-дефибриллятора Biotronic Rivacor DR-T 84868386.

Осложнение основного заболевания

I46.0 Остановка сердца с успешным восстановлением сердечной деятельности от 11.02.2023, 27.04.2023, 08.08.2023. Острый инфаркт миокарда от 11.02.2023. Пароксизмальная устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия. I42.8 Аневризма верхушки ЛЖ 23 × 12 мм. I50.9 ХСН II ФК IV по ROSS. Фоновое заболевание: I45.6 Интермиттирующий феномен WPW (нодовентрикулярный тракт). Пароксизмальная устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия. Состояние после инвазивного электрофизиологического исследования. I34.0 Митральная регургитация 1-й ст. I36.1 Трикуспидальная недостаточность 1 ст. I37.1 Пульмональная недостаточность I ст. Лабиальная артериальная гипотензия. Состояние после КАГ. Постгипоксическая энцефалопатия. Спастический тетрапарез.

Временная шкала

Хронология развития заболевания у пациентки М. представлена на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГКМП является одной из наиболее распространенных причин ВСС у детей в США и Европе, особенно на фоне занятиями спортом [22, 23]. В свою очередь, ВСС является наиболее частым неблагоприятным исходом ГКМП у детей

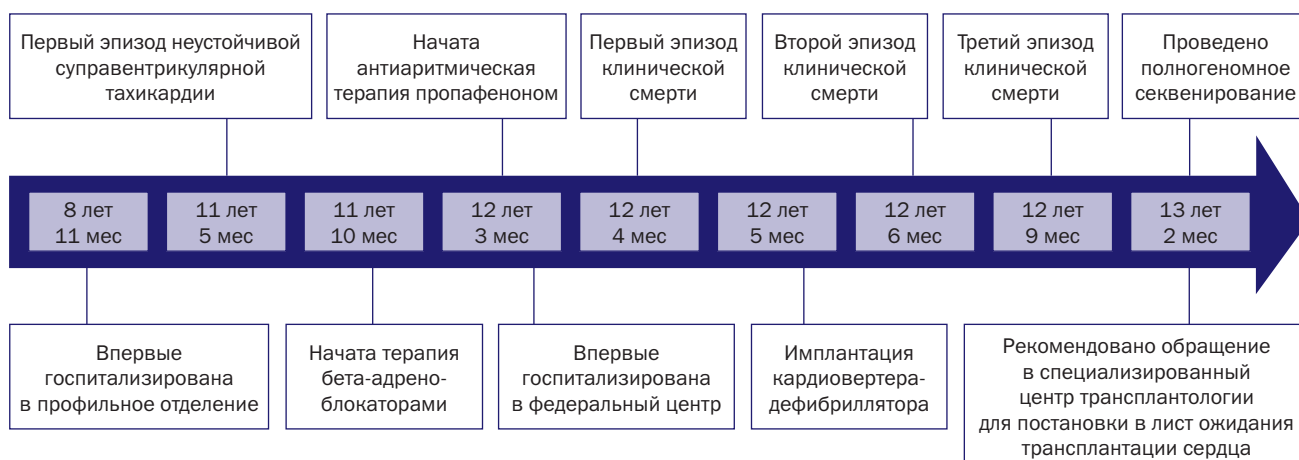
с частотой 1–7,2% в год [24, 25]. Непосредственной причиной ВСС пациентов с ГКМП являются желудочковые тахикардии (неустойчивая и устойчивая желудочковая тахикардия и ФЖ), значительно реже — брадиаритмии (синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярная блокада высоких степеней) [26].

Нами представлено клиническое наблюдение ребенка с ГКМП, который трижды перенес остановку сердца с успешным восстановлением сердечной деятельности. Эпизоды ФЖ у девочки имели место как до, так и после установки ИКД. При первоначальном обследовании в федеральном центре риск ВСС был расценен как низкий, учитывая умеренную гипертрофию миокарда, отсутствие в анамнезе синкопальных состояний, желудочковых аритмий при холтеровском мониторингировании и семейной истории ВСС [27]. Остановка сердца, возникшая на фоне относительно благоприятного течения ГКМП, указывала на необходимость поиска других факторов риска [12]. В результате полногеномного секвенирования выявлен патогенный вариант гена тяжелой цепи β -миозина (*MYH7*), который является одной из наиболее частых причин ГКМП с аутосомно-доминантным типом наследования и у детей ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития желудочковых тахикардий [20].

В ходе обследования у девочки выявлен «мышечный мостик» — врожденная аномалия коронарной артерии, при которой определенный ее сегмент проходит под слоем миокарда и сдавливается или только во время систолы, или еще и в диастолу [28]. У нашей пациентки просвет артерии уменьшается и в систолу, и в диастолу (на 100 и 50% соответственно). «Мышечные мостики» описаны у больных с ГКМП и врожденными пороками сердца чаще, чем в популяции, и могут способствовать более тяжелому течению болезни с развитием ишемии миокарда и нарушений ритма [28]. «Мышечные мостики» регистрируются у 28% детей с ГКМП [29]. Пациенты с данной аномалией коронарных артерий чаще отмечают боли в груди (у 60% против 19% у детей с ГКМП без этой аномалии), сообщают об эпизодах остановки сердца в анамнезе (50% против 4%) и желудочковой тахикардии (80% против 8%). Кроме того, у таких пациентов при пробе с физической нагрузкой регистрируют снижение артериального давления, более выраженную депрессию сегмента ST и дисперию интервала QT [29]. В исследовании S.A. Mohiddin и соавт. наличие «мышечных мостиков» было связано и с более выраженной

Рис. 4. Хронология развития заболевания у пациентки М.

Fig. 4. Disease chronology in patient M.



гипертрофией миокарда ЛЖ [30]. Протоколы лечения пациентов с «мышечными мостиками» до настоящего момента не разработаны, хотя в литературе представлены описания отдельных клинических наблюдений, когда хирургическая коррекция данной аномалии у пациентов с ГКМП приводила к уменьшению выраженности сердечной недостаточности уже в ближайшем послеоперационном периоде [31] и отсутствию жизнеугрожающих аритмий [32].

Как установлено у взрослых пациентов, ишемия миокарда отягощает течение ГКМП, а визуализация очагов ишемии выявляет группу лиц высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [33], но в настоящее время оценка ишемии не включена в рекомендации по стратификации риска при ГКМП у детей (см., например, здесь: <https://hcmriskkids.org>). Не разработаны и подходы к ее коррекции для профилактики неблагоприятных сердечных событий, тогда как представленный нами случай демонстрирует, что перенесенный инфаркт миокарда (с последующим формированием аневризмы ЛЖ) явился дополнительным фактором риска развития злокачественных желудочковых тахикардий и ВСС у ребенка с ГКМП [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентки с генетически детерминированной ГКМП прогрессирование заболевания, нарастание гипертрофии миокарда в сочетании с врожденной аномалией коронарных артерий («мышечный мостик») привело к развитию острого инфаркта миокарда, осложненного желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков и последующей остановкой кровообращения. Ишемия миокарда и формирование постинфарктной апикальной аневризмы, очевидно, были дополнительными факторами, негативно влияющими на прогноз болезни. Несмотря на отдельные клинические наблюдения, тактика ведения пациентов с «мышечными мостиками» при ГКМП не разработана. Кардиохирургами риск оперативного лечения пациентки расценен как очень высокий и рекомендовано динамическое наблюдение. Представленный случай диктует необходимость накопления опыта ведения пациентов детского возраста с ГКМП и аномалиями коронарных артерий для разработки лечебно-профилактических мероприятий и снижения риска ВСС.

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. Arghami A, Dearani JA, Said SM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(4): 376–385. doi: <https://doi.org/10.21037/acs.2017.07.04>
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: A report of the American College

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова — определение концепции, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

И.В. Леонтьева — руководство исследованием, валидация, пересмотр и редактирование рукописи.

И.М. Миклашевич — администрирование проекта.

С.А. Термосесов — обеспечение исследования (проведение диагностических и лечебных процедур).

А.В. Краснополянская — написание черновика рукописи, анализ данных.

М.В. Ширманкина — написание черновика рукописи, визуализация, анализ данных.

Н.В. Щёкина — обеспечение исследования (наблюдение пациента).

Ю.С. Исаева — обеспечение исследования (наблюдение пациента), анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи.

П.А. Шкурин — написание черновика рукописи, анализ данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Larisa A. Balykova — study concept, visualization, manuscript revision and editing.

Irina V. Leontyeva — study management, validation, manuscript revision and editing.

Irina M. Miklashevich — project administration.

Sergey A. Thermosesov — study support (diagnostic and treatment procedures).

Anna V. Krasnopolskaya — manuscript draft writing, data analysis.

Marina V. Shirmankina — manuscript draft writing, visualization, data analysis.

Natalya V. Shchekina — study support (patient management).

Yuliya S. Isaeva — study support (patient management), data analysis, manuscript revision and editing.

Pavel A. Shkurin — manuscript draft writing, data analysis.

ORCID

Л.А. Балыкова

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

И.В. Леонтьева

<https://orcid.org/0000-0002-5273-6859>

И.М. Миклашевич

<https://orcid.org/0000-0001-8635-6216>

С.А. Термосесов

<https://orcid.org/0000-0003-2466-7865>

А.В. Краснополянская

<https://orcid.org/0000-0002-9049-5662>

М.В. Ширманкина

<https://orcid.org/0000-0002-9049-5662>

Н.В. Щёкина

<https://orcid.org/0000-0001-6207-5196>

Ю.С. Исаева

<https://orcid.org/0000-0002-6899-6284>

П.А. Шкурин

<https://orcid.org/0009-0004-5017-8170>

- of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142(25):e533–e5357. doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000938>
3. Tsatsopoulou A, Protonotarios I, Xylouri Z, et al. Cardiomyopathies in children: An overview. *Hellenic J Cardiol.* 2023;72:43–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.02.007>

4. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 2007;115(6):773–781. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185>
5. Möbius-Winkler MN, Laufs U, Lenk K. The Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(24):805–811. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0196>
6. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(1):e9–e68. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682>
7. Monda E, Palmiero G, Lioncino M, et al. Multimodality imaging in cardiomyopathies with hypertrophic phenotypes. *J Clin Med*. 2022;11(3):868. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11030868>
8. Леонтьева И.В. Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей, подходы к профилактике // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2024. — Т. 69. — № 3. — С. 6–18. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-3-6-18> [Leontyeva IV. Sudden cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: approaches to prevention. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(3):6–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-3-6-18>]
9. Deraz SE, Esmat OD, El-Hmid RGA, Amin SA. Evaluation of diastolic dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with development of myocardial fibrosis. *Egypt Heart J*. 2023;75(1):54. doi: <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00382-1>
10. Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, et al. Long-term outcomes of hypertrophic cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study. *Circulation*. 2018;138(1):29–36. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028895>
11. Mascia G, Crotti L, Groppelli A, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part I): An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2022;357:88–94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.028>
12. Norrish G, Field E, Mcleod K, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J*. 2019;40(12):986–993. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy798>
13. Cai ML, Zhong GQ. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy with SAM Phenomenon: A Case Report and Literature Review. *Cardiol Cardiovasc Med*. 2022;6:515–522. doi: <https://doi.org/10.26502/fccm.92920293>
14. Kotkar KD, Said SM, Dearani JA, Schaff HV. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(4):329–336. doi: <https://doi.org/10.21037/acs.2017.07.03>
15. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142(3):217–229. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235>
16. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, et al. Long-term Outcomes of Pediatric-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy and Age-Specific Risk Factors for Lethal Arrhythmic Events. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):520–525. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0789>
17. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1220–1230. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487317702519>
18. Hong Y, Su WW, Li X. Risk factors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37(1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000939>
19. Petryka-Mazurkiewicz J, Ziolkowska L, Kowalczyk-Domagala M, et al. LGE for Risk Stratification in Primary Prevention in Children With HCM. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(12):2684–2686. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.009>
20. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):30–41. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1155-5>
21. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503–3626. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad>
22. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):372–389. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>
23. Bohm P, Barra S, Weizman O, et al. Sudden Cardiac Arrest During Sports in Children and Adolescents. *Circulation*. 2024;149(10):794–796. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064739>
24. Shafqat A, Shaik A, Koritala S, et al. Contemporary review on pediatric hypertrophic cardiomyopathy: insights into detection and management. *Front Cardiovasc Med*. 2024;10:1277041. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1277041>
25. Xia K, Sun D, Wang R, Zhang Y. Factors associated with the risk of cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2022;52:26–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrling.2021.11.006>
26. Marston NA, Han L, Olivetto I, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42(20):1988–1996. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab14>
27. Norrish G, Qu C, Field E, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(4):678–686. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab181>
28. Joseph A, Hernandez NB, Davies R, Tan W. Managing Myocardial Bridge and Right Ventricular Outflow Tract Obstruction in an Adolescent With Hypertrophic Cardiomyopathy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2023;14(4):530–532. doi: <https://doi.org/10.1177/21501351231166661>
29. Yildiz O, Altin FH, Tosun O, et al. Myocardial bridging in a child with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2014;5(4):611–614. doi: <https://doi.org/10.1177/2150135114536901>
30. Mohiddin SA, Begley D, Shih J, Fananapazir L. Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2270–2278. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00987-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00987-6)
31. Лысенко А.В., Салагаев Г.И., Леднев П.В., Белов Ю.В. Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с миокардиальным мостиком передней нисходящей артерии // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2022. — № 1. — С. 81–83. — doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201911152> [Lysenko AV, Salagaev GI, Lednev PV, Belov YuV. Surgical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy combined with muscle bridging of the left anterior descending artery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;1(1):81-83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201911152>]
32. Kurath-Koller S, Sallmon H, Scherr D, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as bridging to ICD in pediatric hypertrophic cardiomyopathy with myocardial bridging — a case report. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):207. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02113-w>
33. Coleman JA, Ashkir Z, Raman B, Bueno-Orovio A. Mechanisms and prognostic impact of myocardial ischaemia in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(10):1979–1996. doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-023-02894-y>
34. Östman-Smith I. What Aspects of Phenotype Determine Risk for Sudden Cardiac Death in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5):124. doi: <https://doi.org/10.3390/jcdd9050124>

Р.Б. Юсупбаев¹, Н.М. Нормурадова^{1, 2}, Г.А. Пулатова¹, М.М. Усманова²¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, Ташкент, Республика Узбекистан² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Республика Узбекистан

Пренатальная диагностика и лечение хилоторакса: клинический случай

Контактная информация:

Нормурадова Нодира Мурадуллаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников

Адрес: 100007, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Паркентская, д. 51, тел.: +998 (91) 520-61-49, +998 (71) 268-17-44,

e-mail: n.normuradova@mail.ru

Статья поступила: 05.05.2025, принята к печати: 16.06.2025

Обоснование. Врожденный хилоторакс возникает в результате аномалий развития лимфатических сосудов и увеличивает риск перинатальной смерти в результате накопления лимфатической жидкости в плевральной полости с развитием вторичной гипоплазии легких. Торако-амниальное шунтирование (дренирование жидкости из грудной клетки в амниотическую полость внутриутробного ребенка) может увеличить выживаемость детей в таких случаях. **Описание клинического случая.** На 22-й нед беременности при ультразвуковом исследовании у внутриутробного ребенка выявлен гидроторакс слева, торако-пульмональный индекс (соотношение общей площади легких к площади грудной клетки в процентах) составил 24,5% (при норме $41,6 \pm 2,5\%$). В 28 нед гестации выполнен торакоцентез, выделено 30 мл жидкости соломенно-желтого цвета. В аспирате определена высокая концентрация триглицеридов (4,77 ммоль/л). Установлен стент для торако-амниального шунтирования. Торако-пульмональный индекс после стентирования составил 40%. В 30⁺³ нед проведен повторный торакоцентез из-за нефункционирующего стента, аспирировано 70 мл жидкости соломенно-желтого цвета. В 35 нед 1 сут гестации у беременной начались схваткообразные боли внизу живота. Перед операцией кесарева сечения проведен торакоцентез, аспирировано 30 мл хилезной жидкости. Путем кесарева сечения родился живой мальчик с массой тела 2617 г, по шкале APGAR — 5/6 баллов. Сразу после рождения ребенок интубирован, начата респираторная терапия (ИВЛ), переведен на парентеральное питание. В 1-е сут жизни проведено дренирование грудной полости ребенка слева, и на 14-е сут он переведен в отделение хирургии новорожденных. **Заключение.** Пренатальная диагностика врожденного хилоторакса основана на выявлении свободной жидкости в грудной полости внутриутробного ребенка начиная с 20-й нед беременности. Торако-пульмональный индекс позволяет оценить степень вторичной гипоплазии легких. Торако-амниальное шунтирование во внутриутробном периоде улучшает результаты лечения врожденного хилоторакса, снижая степень гипоплазии легких у пренатального ребенка.

Ключевые слова: хилоторакс, пренатальная диагностика, торако-амниальное шунтирование, клинический случай

Для цитирования: Юсупбаев Р.Б., Нормурадова Н.М., Пулатова Г.А., Усманова М.М. Пренатальная диагностика и лечение хилоторакса: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(3):203–209. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2922>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный хилоторакс — скопление лимфы в плевральной полости, возникающее в неонатальном периоде в результате аномалий развития лимфатических сосудов, в детском возрасте — по причине действия послеоперационных и посттравматических факторов, а также при болезни Горхема — Стаута [1–3]. Врожденный хилоторакс является наиболее распространенной причиной плеврального выпота в перинатальном периоде [4, 5]. Частота заболевания составляет примерно 1 случай на 15 тыс. живорождений [5–7], чаще его диагностируют у мальчиков [8, 9]. Естественное течение хилоторакса варьирует от спонтанного разрешения до прогрессирующего выраженного гидроторакса, фетальной водянки [6] и смерти в связи с развитием вторичной гипоплазии легких и осложнений, возникающих в результате потери дренируемой лимфы [2].

Диагностика врожденного хилоторакса в пренатальном периоде возможна начиная с 16-й нед беременности и основывается на выявлении жидкости в грудной клетке внутриутробного ребенка по результатам ультразвукового исследования [8, 10, 11]. Лечение в случае врожденного хилоторакса начинается после рождения.

Однако в качестве альтернативного метода лечения можно выбрать торако-амниальное шунтирование во внутриутробном периоде [2, 4, 6]. По мнению многих авторов, этот метод в пренатальном периоде может увеличить выживаемость при тяжелом фетальном хилотораксе, снижая риск вторичной гипоплазии легких [6, 8, 12]. Тем не менее, сохраняется актуальность исследований эффективности и безопасности фетальных вмешательств [2, 4]. Ниже представлен редкий случай хилоторакса, диагностированного во внутриутробном периоде, с дренированием грудной полости пренатального ребенка и торако-амниальным шунтированием, а также продолжением лечения в неонатальном периоде, включающего дренирование грудной полости, с благоприятным исходом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Беременная Н., возраст 24 года. Беременность третья, первая — самопроизвольный выкидыш в 4–5 нед, вторая — срочные роды, рождение девочки с массой тела 3400 г, ребенок жив, здоров. Настоящая беременность в I триместре осложнилась токсикозом. Со слов женщины, перенесла острую респираторную инфекцию

Рис. 1. Поперечный срез грудной клетки внутриутробного ребенка на 22-й нед беременности: ультразвуковое исследование
Fig. 1. Transverse section of fetal thoracic cavity at 22nd week of gestation: ultrasound examination



Примечание. А — срок беременности — 22 нед 2 сут, площадь правого легкого — 1,88 см², левого легкого — 1,79 см², грудной клетки — 15 см², торако-пульмональный индекс — 24,5%; Б — левосторонний гидроторакс в 28 нед гестации, до торако-амниального шунтирования; В — после торако-амниального шунтирования: 1 — левое легкое, 2 — правое легкое, 3 — сердце, 4 — левосторонний гидроторакс.

Источник: Нормурадова Н.М., 2025.

Note. А — at 22 weeks and 2 days of gestation, left lung area — 1.79 cm², thoracic cavity area — 15 cm², thoracic-pulmonary index — 24.5%; Б — left-sided hydrothorax at 28th week of gestation, before thoraco-amniotic shunting; С — after thoraco-amniotic shunting: 1 — left lung, 2 — right lung, 3 — heart, 4 — left-sided hydrothorax.

Source: Normuradova N.M., 2025.

без повышения температуры в легкой форме дважды: на 8-й и 22-й нед гестации. Ультразвуковые исследования проведены в 12 и 16 нед беременности, толщина воротниковой зоны при первом скрининге — 1,4 мм, носовая кость определялась, ультразвуковая анатомия соответствовала срокам беременности.

Ультразвуковое исследование

На 22-й нед беременности в ходе ультразвукового исследования, выполненного с использованием аппарата экспертного класса RS80A-RUS (Samsung Medison, Республика Корея) и конвексного датчика 4C-RS, у внутриутробного ребенка выявлен гидроторакс слева, торако-пульмональный индекс (отношение общей площади

легких к площади грудной клетки в процентах) составил 24,5% (рис. 1).

Предварительный диагноз

Левосторонний гидроторакс у внутриутробного ребенка с гестационным возрастом 22 нед 2 сут, умеренная вторичная гипоплазия легких.

Динамика и исходы

С 22 до 28 нед беременности женщина проходила еженедельное ультразвуковое исследование. На 28-й нед беременности в связи с нарастанием гидроторакса у внутриутробного ребенка пациентка была направлена на дообследование и лечение в специали-

Rustem B. Yusupbaev¹, Nodira M. Normuradova^{1, 2}, Gulrukh A. Pulatova¹, Muhlis M. Usmanova²

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Chylothorax Prenatal Diagnosis and Treatment: Case Study

Background. Congenital chylothorax results from abnormalities in lymphatic vessels development and increases perinatal death risk due to lymphatic fluid accumulation in pleural cavity with secondary pulmonary hypoplasia development. Thoraco-amniotic shunting (drainage of fluid from the chest into the amniotic cavity in intrauterine baby) can increase children survival in such cases. **Case presentation.** Ultrasound examination has revealed left-side hydrothorax in the intrauterine child on the 22nd week of gestation. Thoracic-pulmonary index (ratio of total lung area to chest area, in percent) was 24.5% (normal values — $41.6 \pm 2.5\%$). Thoracocentesis was performed at 28th week of gestation, 30 ml of straw-coloured liquid was gathered. High triglycerides level (4.77 mmol/L) was detected in the aspirate. Stent for thoraco-amniotic shunt was installed. Thoracic-pulmonary index after stenting was 40%. Second thoracocentesis was performed at 30+3 week of gestation due to non-functioning stent, 70 ml of straw-coloured liquid was aspirated. Pregnant woman had cramping pains in the lower abdomen at 35 weeks and 1 day of gestation. Thoracocentesis was performed before the Cesarean section, 30 ml of chylous fluid was aspirated. Live-born boy was delivered via Cesarean section, body weight — 2617 g, APGAR score — 5/6 points. The child was intubated immediately after birth, respiratory therapy (ALV) was initiated, as well as parenteral nutrition. The child's thoracic cavity was drained on the left on the 1st day of life, and he was transferred to the neonatal surgery department on the 14th day. **Conclusion.** Prenatal diagnosis of congenital chylothorax is based on the detection of free fluid in thoracic cavity of intrauterine child starting from the 20th week of gestation. Thoracic-pulmonary index helps us to evaluate the degree of secondary pulmonary hypoplasia. Thoraco-amniotic shunting in utero improves treatment outcomes for congenital chylothorax by reducing lung hypoplasia degree in fetus.

Keywords: chylothorax, prenatal diagnosis, thoraco-amniotic shunt, case study

For citation: Yusupbaev Rustem B., Normuradova Nodira M., Pulatova Gulrukh A., Usmanova Muhlis M. Chylothorax Prenatal Diagnosis and Treatment: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):203–209. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2922>

зированный Республиканский медицинский центр. При ультразвуковом исследовании торако-пульмональный индекс составил 10%. После обследования и получения письменного согласия женщины на торако-амниальное шунтирование у пренатального ребенка с диагнозом: «Беременность 28 нед, неиммунная фетальная водянка. Хилоторакс слева. Декстрапозиция сердца» было проведено торако-амниальное шунтирование: в асептических условиях под ультразвуковым контролем в плевральную полость внутриутробного ребенка проведена игла № 20G, дренировано 30 мл жидкости соломенно-желтого цвета. С помощью проводника введен стент для внутриутробного дренирования с двусторонним завитком, разработанный в НИИ охраны материнства и младенчества (Екатеринбург, Российская Федерация) совместно с компанией «СДЕ-МЕД» (патент на полезную модель «Почечный стент» № 152166, зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 13 апреля 2015 г.) (рис. 2).

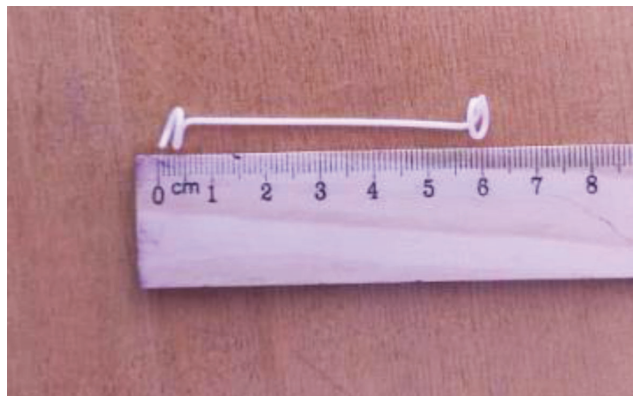
Послеоперационный период протекал без осложнений. Сразу после установки стента торако-пульмональный индекс пренатального ребенка составил 40%. Исследование аспирата показало наличие С-реактивного белка (8 мг/л), общего белка (26,7 г/л), креатинина (62,5 мкмоль/л), мочевины (4,0 ммоль/л), триглицеридов (4,77 ммоль/л). Через сутки пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии домой под амбулаторное наблюдение с еженедельным ультразвуковым контролем. В 29 нед беременности в амбулаторных условиях с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) назначен дексаметазон 6,0 мг в/м каждые 12 ч № 4.

В 30 нед беременности при плановом ультразвуковом исследовании в полости матки определялся внутриутробный ребенок в тазовом предлежании, в его грудной клетке слева — жидкость, органы средостения смещены вправо. Конец стента в грудной полости не визуализировали, второй конец находился в грудной стенке и не функционировал. В грудной клетке объем жидкости увеличился, торако-пульмональный индекс составил 12%.

В 30 нед 3 сут беременная повторно госпитализирована, проведен торакоцентез у пренатального ребенка: в асептических условиях под ультразвуковым контролем в плевральную полость проведена игла № 20G, дренировано 70 мл жидкости соломенно-желтого цвета. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Рис. 2. Стент для внутриутробного дренирования полостей пренатального ребенка в амниотическую жидкость

Fig. 2. Stent for intrauterine drainage of fetus cavities into the amniotic fluid



Источник: Юсупбаев Р.Б., 2024.
Source: Yusupbaev R.B., 2024.

С токолитической целью беременной назначен нифедипин 10 мг по 1 таблетке 4 раза в день. Через сутки при ультразвуковом исследовании торако-пульмональный индекс составил 40%. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Амбулаторно в 32 нед беременности с целью профилактики РДС повторно назначен дексаметазон 6,0 мг в/м № 4.

В 34 нед 6 сут беременности женщина поступила в стационар с жалобами на нерегулярные тянущие боли внизу живота. При ультразвуковой цервикометрии длина шейки — 2,4 см. Поставлен диагноз: «Беременность 34 нед 6 дней. Угрожающие преждевременные роды. Неиммунная фетальная водянка (гидроторакс слева). Декстрапозиция сердца внутриутробного ребенка». Учитывая высокий риск перинатальной смерти из-за гипоплазии легких, проведены профилактика РДС дексаметазоном 6,0 мг в/м № 4, токолитическая терапия нифедипином 10 мг по 1 таблетке 4 раза в день.

В 35 нед 1 сут начались схваткообразные боли внизу живота. Пациентка осмотрена вагинально: влагалище рожавшей, шейка сглажена, края до 1 см, маточный зев проходим для 3 см. Плодный пузырь определяется. Предлежат ножки пренатального ребенка. Костное кольцо без деформации, мыс недостижим. Выделения светлые, слизистые. Учитывая 1-й период родов, ножное предлежание, высокий перинатальный риск смерти внутриутробного ребенка из-за гидроторакса, консилиум врачей в составе акушеров-гинекологов, фетального хирурга, неонатолога, неонатолога-реаниматолога и детского хирурга рекомендовал родоразрешение оперативным путем с торакоцентезом и дренированием грудной клетки пренатального ребенка перед операцией кесарева сечения. После получения согласия женщины в операционной проведен торакоцентез: в асептических условиях под контролем ультразвукового метода игла № 20G проведена в плевральную полость внутриутробного ребенка, дренировано 30 мл жидкости соломенно-желтого цвета. После чего проведена лапаротомия по Джозель-Козну, кесарево сечение в нижне-маточном сегменте. После извлечения ребенка в полости матки обнаружен и извлечен из нее стент.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Родился живой новорожденный, мужского пола, масса тела — 2617 г, длина тела — 45 см, окружность головы — 35 см, окружность грудной клетки — 32 см, по шкале APGAR — 5/6 баллов.

Состояние ребенка была оценено как тяжелое, поставлен диагноз «Основной: P22.0 Респираторный дистресс-синдром. Хилоторакс. Гипоплазия левого легкого. Фоновые: P07.3 Недоношенный новорожденный, соответствующий 35 нед гестации. Осложнения: P28.5 Дыхательная недостаточность III ст.». Начата первичная реанимация. Учитывая нарастание признаков дыхательной недостаточности, нерегулярного самостоятельного дыхания, в родильном зале под прямой ларингоскопией ребенок интубирован с использованием интубационной трубки № 3,5 MAMA, далее с помощью дыхательного мешка Амбу новорожденный переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии и подключен к респираторной терапии ИВЛ в режиме SIMV/IMV, с FiO₂ — 25%, PEEP — 6,0 см H₂O ст., PIP — 16 см H₂O ст., время вдоха — 0,33, частота дыхания — 40/мин.

Состояние новорожденного оставалось тяжелым за счет дыхательной недостаточности III ст. (по Сильверману 6 баллов, на респираторной терапии отмечалось резкое, выраженное втяжение нижней трети грудины). Почасовой

Рис. 3. Дренирование грудной полости и жидкость из левой плевральной полости новорожденного на 2-е сут жизни

Fig. 3. Chest drainage and fluid from left pleural cavity of the newborn on the 2nd day of life



Источник: Юсупбаев Р.Б., 2025.
Source: Yusupbaev R.B., 2025.

диурез — 3,0 мл/кг/ч. Ребенок находился на парентеральном питании в первые двое суток. В 1-е сут жизни ребенка под общей анестезией проведен торакоцентез и дренирована плевральная полость (слева), выделена мутная серозная жидкость, дренаж фиксирован к коже. Рекомендовано ежедневное введение 5,0 мл 40% раствора глюкозы в течение 10 сут. Исследование аспирата выявило белок (5,0 г/л), лейкоциты — 1–2 в поле зрения, эритроциты неизмененные — 50–60, измененные —

10–20 в поле зрения. В последующие сутки из дренажной трубки постоянно выделялась серозная жидкость соломенно-желтого цвета (рис. 3).

На рентгенограмме грудной клетки ребенка: признаки пневмонии, ателектаза легких. Анализы крови новорожденного: гемоглобин — 234 г/л, эритроциты — $5,9 \times 10^{12}$, лейкоциты — $14,2 \times 10^9$, тромбоциты — 167×10^9 , нейтрофилы с/я — 66%, лимфоциты — 22%, моноциты — 10%, глюкоза — 3,1–4,2 ммоль/л, С-реактивный белок — 0,8 мг/л. Проводили инфузионную терапию из расчета физической потребности с коррекцией углеводов (6 мг/кг/сут), белков (1 г/кг/сут), электролитов (Са — 0,5 ммоль/кг/сут) в/в капельно. Антибиотикотерапия включала ампициллин + сульбактам 50 мг/кг каждые 12 ч, гентамицин 4 мг/кг каждые 36 ч, с целью профилактики бронхолегочной дисплазии — кофеин 10 мг/кг в/в капельно. Проведены консультации детского хирурга (назначен октреотид 10 мг + NaCl 0,9% до 24 мл) и генетика (признаки генетических заболеваний не выявлены).

На 2-е сут начато энтеральное питание новорожденного через зонд по 27 мл каждые 3 ч с хорошей переносимостью. Перистальтика кишечника сохранена, живот мягкий. Начиная с 7-х сут жизни отмечена положительная динамика массы тела (до 20 г/сут).

Объем отделяемого из дренажной трубки постепенно снижался, выделения прекратились на 13-е сут (рис. 4). При повторной рентгенографии грудной клетки ребенка на 13-е сут жидкость в плевральной полости не обнаружена, отмечено разрешение признаков ателектаза левого легкого. С 10-х сут отмечена положительная динамика клинической картины дыхательной недостаточности с понижением параметров поддержки дыхания на ИВЛ, на 13-е сут ребенок переведен на самостоятельное дыхание.

На 14-е сут младенец был переведен в отделение детской хирургии Республиканского перинатального центра для дальнейшего лечения (дренажная трубка удалена на 13-е сут). Ребенок продолжил консервативное лечение под наблюдением детских хирургов. На 41-е сут жизни младенец в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Рис. 4. Объем хилуса, выделенного из дренажной трубки, диуреза и парентерального питания у новорожденного с врожденным хилотораксом

Fig. 4. Chyle volume from the drainage tube, diuresis, and parenteral nutrition in the newborn with congenital chylothorax

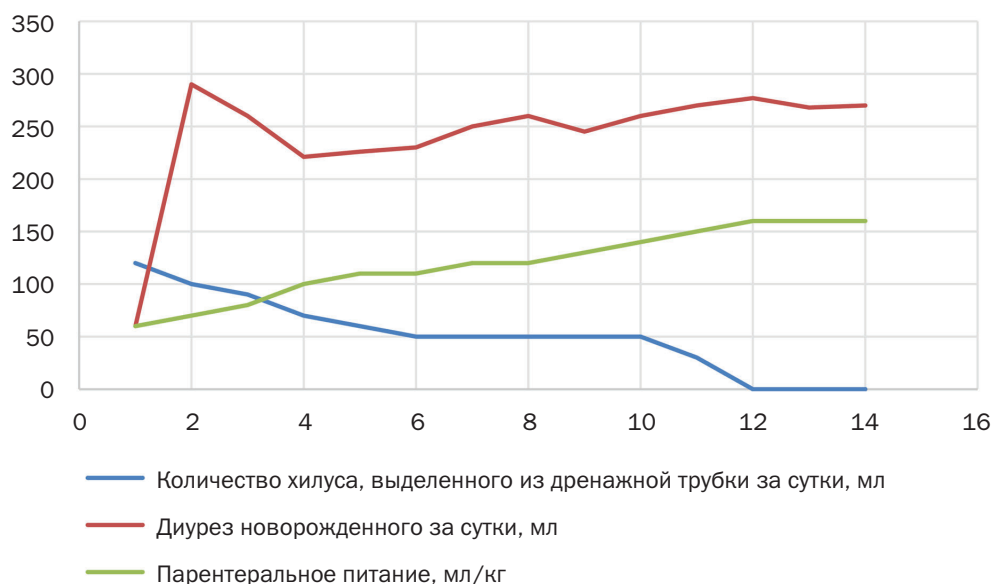
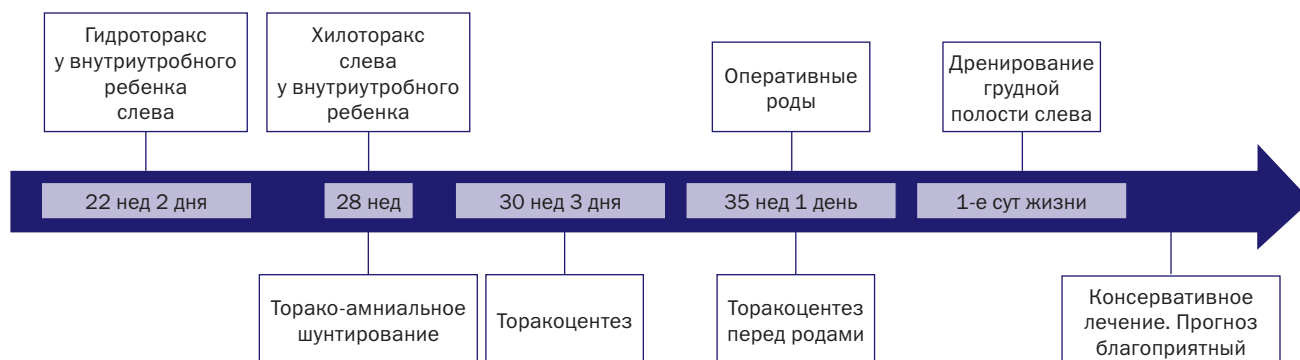


Рис. 5. Хронология течения врожденного хилоторакса
Fig. 5. Congenital chylothorax course



Прогноз

Прогноз при врожденном хилотораксе зависит от срока выявления патологии во время беременности, количества жидкости, выраженности вторичной гипоплазии легких, наличия или отсутствия фетальной водянки. Без внутриутробного торако-амниального шунтирования считали вероятным неблагоприятный исход в связи с вторичной гипоплазией легких пренатального ребенка из-за хилоторакса.

Временная шкала

Хронология течения врожденного хилоторакса в приведенном клиническом случае представлена на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Скопление жидкости в плевральной полости у внутриутробного ребенка приводит к развитию дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности после рождения [7, 13]. Одной из причин этого является врожденный хилоторакс, который возникает в результате аномалии грудного протока, образованного слиянием кишечных лимфатических сосудов, известных как млечные сосуды. Грудной проток входит в грудную клетку через аортальное отверстие диафрагмы, проходя по правой стороне средней линии между аортой и непарной веной позади пищевода [4]. На уровне грудной плоскости грудной проток пересекает левую сторону средней линии и продолжается вверх, прежде чем изогнуться и закончиться в месте соединения левых яремной и подключичной вен. Наиболее частым местом окончания грудного протока является внутренняя яремная вена (в 46% случаев) или яремно-подключичный угол (в 32% случаев) [4]. Ход аномального грудного протока определяет локализацию хилоторакса: повреждение выше грудной плоскости обычно приводит к левостороннему, ниже — к правостороннему, на уровне грудной плоскости — к двустороннему хилотораксу [4].

По данным М. Bhatnagar и соавт. [4], примерно 83% всех случаев хилоторакса являлись односторонними (50% — правосторонними, 33% — левосторонними) и только в 17% случаев были двусторонними, тогда как по данным В. Resch и соавт. [9], врожденный хилоторакс был двусторонним в 79% случаев. В работе В. Wang и соавт. [14] были получены близкие данные: в 75% случаев хилоторакс был двусторонним.

В нашем наблюдении хилоторакс был диагностирован слева и смещал органы средостения вправо.

Диагностика

Диагностика хилоторакса базируется на результатах ультразвукового исследования и обнаружении жидкости

в грудной полости, количество которой в динамике может нарастать [14]. По данным В. Wang и соавт. [14], в 87,5% случаев диагноз хилоторакса был установлен пренатально, средний гестационный возраст на момент постановки диагноза составил 30^{+3} нед (от 24 до 36^{+6} нед).

При обнаружении врожденного хилоторакса в пренатальном периоде возникают сложности в оценке степени гипоплазии легких и определении показаний к фетальным хирургическим вмешательствам. В нашей практике для оценки степени гипоплазии легких мы используем торако-пульмональный индекс [15], который рассчитывается как отношение площади легких к площади грудной клетки внутриутробного ребенка на уровне четырехкамерного среза сердца. Значение торако-пульмонального индекса в течение второй половины беременности остается в среднем на уровне 42%, что делает его универсальным показателем для оценки гипоплазии легких пренатального ребенка в этом периоде. Снижение индекса ниже 25% считается прогностически неблагоприятным признаком развития клинически значимой вторичной гипоплазии легких [15]. В представленном нами наблюдении одностороннего хилоторакса торако-пульмональный индекс до фетального вмешательства составил 24,5%, после торако-амниального шунтирования — 40%, что указывает на увеличение объема легких и свидетельствует о возможности использования индекса с целью мониторинга этого параметра.

Наравне с этим в диагностических целях важно установить также и характер скопившейся в грудной полости внутриутробного ребенка жидкости. Так, для хилоторакса у взрослых характерны высокая концентрация в плевральной жидкости триглицеридов (более 1,1 ммоль/л), большое количество лимфоцитов (более 80% всех клеток) и выраженный цитоз (более 1000 клеток/мкл) [16]. В нашем случае концентрация триглицеридов в плевральной жидкости составила 4,77 ммоль/л, что позволило уточнить диагноз хилоторакса.

Лечение

В последние годы во многих странах фетальные вмешательства все больше используются для лечения тяжелых летальных пороков. Например, в Японии торако-амниальное шунтирование с 2012 г. выполняется в рамках рекомендуемых процедур при врожденном хилотораксе, обнаруженном в пренатальном периоде [2, 17, 18]. В. Resch и соавт. [9] сообщили о применении торако-амниального шунтирования в 77% случаев гидроторакса, В. Wang и соавт. [14] — в 54% случаев. Последние отметили, что смертность детей с врожденным хилотораксом после фетальных вмешательств составила 12,5%. Показано так-

же, что исходы торако-амниального шунтирования лучше при отсутствии фетальной водянки (выживаемость 100% в сравнении с 63% при ее наличии) [19]. С. J. Lee и соавт. [8], проанализировав исходы 29 младенцев с врожденным хилотораксом, пришли к выводу, что пренатальная терапия позволяет добиться более высокой выживаемости в случаях хилоторакса, диагностированного до 34 нед беременности (77% в сравнении с 11% в группе не получавших такой терапии).

M.R. Mallmann и соавт. [20] проанализировали результаты наблюдения 78 пренатальных детей с гидротораксом, которым было проведено торако-амниальное шунтирование в период с 16-й до 33-й нед гестации (установлено от 1 до 7 шунтов, в среднем 2,53 шунта). Анализ исходов беременности показал, что в 9 (11,5%) случаях произошла антенатальная гибель, 69 (88,5%) детей родились живыми, из них 46 (59%) выжили. Неблагоприятными предикторами смерти были многоводие, фетальная водянка, смещение средостения при первичном сканировании, начало водянки после первой установки шунта, разрыв плодных оболочек, интервал между шунтированием и рождением < 4 нед и низкий гестационный возраст при рождении.

В нашем исследовании внутриутробному ребенку с хилотораксом торакоцентез был проведен трижды: в 28 нед гестации с установкой торако-амниального шунта, в 30 нед — повторно в связи с нефункционирующим (по неустановленной причине) шунтом и на операционном столе перед кесаревым сечением.

Представленный клинический случай свидетельствует о необходимости в некоторых случаях при врожденном хилотораксе повторных фетальных вмешательств, которые направлены на снижение объема хилуса в плевральной полости и на профилактику вторичной гипоплазии легкого, и демонстрирует необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению врожденного хилоторакса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальная диагностика врожденного хилоторакса основана на выявлении свободной жидкости в грудной полости внутриутробного ребенка начиная с 20-й нед беременности. Снижение торако-пульмонального индекса позволяет оценить степень вторичной гипоплазии легких, а также проводить мониторинг при дренировании грудной полости. Торако-амниальное шунтирование необходимо для дренирования жидкости из грудной полости в амниальную полость, что предотвращает развитие дисплазии легких. Высокая концентрация триглицеридов в аспирате позволяет подтвердить диагноз хилоторакса.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери ребенка получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 13.04.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written informed voluntary consent on the publication of the case report in medical journal (electronic version included) (signed on 13.04.2025).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность коллективу детской реанимации Республиканского специализированного центра здоровья матери и ребенка и детским хирургам Республиканского перинатального центра Республики Узбекистан, предоставившим информацию о результатах лечения.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to pediatric intensive care unit staff of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health and pediatric surgeons of the Republican Perinatal Center of Republic of Uzbekistan who have provided data on treatment results.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Торако-амниальное дренирование (обучение специалистов, приобретение стента) выполнено при финансовой поддержке в рамках грантовой программы Министерства инновации Республики Узбекистан AL-5621101918 «Разработка новой методики прогноза, ранней диагностики и лечения патологии плода с использованием малоинвазивных фетоскопических технологий».

FINANCING SOURCE

Thoraco-amniotic shunting (specialists training, purchasing the stent) was performed with financial support within the grant scheme of the Ministry of Innovation of Republic of Uzbekistan AL-5621101918 "Development of the new methodology for prognosis, early diagnosis, and management of fetal pathology via minimally invasive fetoscopic technologies".

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.Б. Юсупбаев — определение концепции, разработка методологии, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.М. Нормурадова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Г.А. Пулатова — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи.

М.М. Усманова — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Rustem B. Yusupbaev — study concept, methodology development, study management, manuscript revision and editing.

Nodira M. Normuradova — study concept, data processing, data analysis, conducting the study, visualisation, manuscript draft writing, manuscript revision and editing.

Gulrukh A. Pulatova — data processing, data analysis, conducting the study, manuscript draft writing.

Muhlisa M. Usmanova — data processing, data analysis, conducting the study, manuscript draft writing.

ORCID

Р.Б. Юсупбаев

<https://orcid.org/0000-0002-3816-2924>

Н.М. Нормурадова

<https://orcid.org/0000-0002-0365-6510>

Г.А. Пулатова

<https://orcid.org/0000-0003-3635-7389>

М.М. Усманова

<https://orcid.org/0009-0005-8282-7144>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Antunes JJ, Borges M, Mascarenhas A, et al. Congenital chylothorax: A series of eight cases. *Nascer e Crescer — Birth and Growth Medical Journal*. 2023;32(3):217–223. doi: <https://doi.org/10.25753/BirthGrowthMJ.v32.i3.25442>
- Attar MA, Donn SM. Congenital chylothorax. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):234–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.005>
- Büyüksahin HN, Emiralioğlu N, Özcan H, et al. Evaluation of clinical findings in children with chylothorax: A descriptive study. *Turk Arch Pediatr*. 2023;58(1):28. doi: <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2022.22182>
- Bhatnagar M, Fisher A, Ramsaroop S, et al. Chylothorax: pathophysiology, diagnosis, and management — a comprehensive review. *J Thorac Dis*. 2024;16(2):1645. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1636>
- Tai HL, Mok TYD, Chao AS, et al. Staged management of congenital chylothorax with hydrops fetalis: an insight into EXIT related procedures. *Front Pediatr*. 2021;9:633051. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.633051>
- Sago H, Wada S. Fetal therapies as standard prenatal care in Japan. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(2):108–116. doi: <https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.2.108>
- Касьянова Н.Ю., Аракелян В.С., Малинин А.А. и др. Медикаментозное лечение хилоторакса. Физиологические аспекты // *Клиническая физиология кровообращения*. — 2016. — Т. 13. — № 2. — С. 85–92. [Kas'yanova NYu, Arakelyan VS, Malinin AA, et al. Drug treatment of chylothorax. Physiological aspects. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation*. 2016;13(2):85–92. (In Russ).]
- Lee CJ, Tsao PN, Chen CY, et al. Prenatal therapy improves the survival of premature infants with congenital chylothorax. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(2):127–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.07.001>
- Resch B, Sever Yildiz G, Reiterer F. Congenital chylothorax of the newborn: a systematic analysis of published cases between 1990 and 2018. *Respiration*. 2022;101(1):84–96. doi: <https://doi.org/10.1159/000518217>
- Bentur L, Gur M, Pollak M, et al. Early prenatal ultrasound diagnosis of congenital thoracic malformations. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(21):3531–3536. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1465920>
- De Angelis LC, Bellini T, Witte MH, et al. Congenital chylothorax: current evidence-based prenatal and post-natal diagnosis and management. *Lymphology*. 2019;52(3):108–125.
- Jeong BD, Won HS, Lee MY, et al. Perinatal outcomes of fetal pleural effusion following thoracoamniotic shunting. *Prenat Diagn*. 2015;35(13):1365–1370. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.4709>
- Поддубный И.В., Сытьков В.В., Яцык С.П. и др. Мультидисциплинарное лечение новорожденного с врожденным хилотораксом // *Российский педиатрический журнал*. — 2020. — Т. 23. — № 3. — С. 208–212. — doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-208-212> [Poddubnyi IV, Sytkov VV, Yatsyk SP, et al. Multidisciplinary approach in the treatment of a newborn child with chylotorax. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2020;23(3):208–212. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-208-212>]
- Wang B, Feng Y, Guo Y, et al. Clinical features and outcomes of congenital chylothorax: a single tertiary medical center experience in China. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):270–276. doi: <https://doi.org/10.1186/s13019-022-02009-z>
- Нормурадова Н.М., Курбанова В.В. Торако-пульмональный индекс в оценке гипоплазии легких у плода // *Пrenatalная диагностика*. — 2025. — Т. 24. — № 1. — С. 22–28. — doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2025-24-1-22-28> [Normuradova NM, Kurbanova VV. Thoracopulmonary index in the assessment of pulmonary hypoplasia in the fetus // *Prenatalnaya diagnostika = Prenatal diagnostics*. 2025;24(1):22–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2025-24-1-22-28>]
- Андреев Д.А., Вербин О.И. Хилоторакс у детей // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. — 2009. — № 4. — С. 55–58. [Andreev DA, Verbin OI. Chylotorax in children. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy jurnal = Volgograd Scientific Medical Journal*. 2009;(4):55–58. (In Russ).]
- Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. *Prenat Diagn*. 2012;32(11):1282–1287. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.3994>
- Miyoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, et al. Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. *Fetal Diagn Ther*. 2013;34(1):19–25. doi: <https://doi.org/10.1159/000348776>
- Wada S, Jwa SC, Yumoto Y, et al. The prognostic factors and outcomes of primary fetal hydrothorax with the effects of fetal intervention. *Prenat Diagn*. 2017;37(2):184–192. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.4989>
- Mallmann MR, Graham V, Rösing B, et al. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: predictors of intrauterine course and postnatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(1):58–65. doi: <https://doi.org/10.1159/000446110>

Н.В. Бучинская^{1, 2}, А.О. Вечкасова², Е.Д. Ганина¹, Е.Е. Шиповскова³, В.А. Лапина^{4, 5}, Я.А. Ананьева⁵, Н.В. Журкова^{6, 7}, Н.Д. Вашакмадзе^{6, 7}, В.М. Кенис^{8, 9}, М.М. Костик²

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

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

³ Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Российская Федерация

⁴ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

⁵ Детская клиническая больница № 8, Волгоград, Российская Федерация

⁶ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁸ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Диагностика синдрома Шейе в раннем детском возрасте: клинический случай

Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик консультативного отделения Диагностического центра (медико-генетического), ассистент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Статья поступила: 13.05.2025, принята к печати: 16.06.2025

Обоснование. Диагностика мягкой формы мукополисахаридоза I типа (МПС I) — синдрома Шейе представляет трудности в связи с неспецифическими проявлениями болезни. При этом раннее выявление заболевания имеет критическое значение для своевременного начала терапии и повышения качества жизни пациентов. **Описание клинического случая.** Мальчик П. с неотягощенной наследственностью с первых месяцев жизни наблюдался неврологом по поводу мышечной гипотонии. При введении прикорма в возрасте 6 мес у ребенка отмечена убыль массы тела, в связи с чем обратились за консультацией к педиатру. Рекомендовано дополнительное обследование. Повторно консультирован неврологом, наряду с мышечной гипотонией отмечена задержка моторного развития. По рекомендации врача-генетика выполнена энзимодиагностика (по сухим пятнам крови), выявлено резкое снижение активности альфа-L-идуронидазы — до 0,02 мкмоль/л (референсные значения 1,0–25 мкмоль/л). При одномерном электрофорезе гликозаминогликанов мочи выявлена экскреция дерматансульфата, гепарансульфата, хондроитинсульфата. Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ экзона 2 гена IDUA. Обнаружены ранее описанный патогенный вариант с.208C>T (p.Gln70Term), унаследованный от отца, и ранее описанный вариант с.250G>A (p.Gly84Ser), унаследованный от матери, в компаунд-гетерозиготном состоянии. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря, по данным эхокардиографии — приклапанная регургитация митрального и трикуспидального клапанов. По данным лучевых исследований отмечались минимальные изменения кистей, тазобедренных суставов, шейного отдела позвоночника. **Заключение.** Раннее выявление МПС I имеет важное значение для своевременного начала терапии и повышения качества жизни пациентов. С этой целью и учитывая широкий спектр симптомов при мягких формах МПС I необходимо повышать осведомленность медицинских работников о данной патологии. Необходимым является внедрение многоуровневого подхода к диагностике, включающего как клинические, так и лабораторные методы исследования.

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

Для цитирования: Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Ганина Е.Д., Шиповскова Е.Е., Лапина В.А., Ананьева Я.А., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Кенис В.М., Костик М.М. Диагностика синдрома Шейе в раннем детском возрасте: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):210–219. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2919>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное патогенными вариантами гена IDUA [1]. Последний кодирует лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу, участвующую в катаболизме гликозаминогликанов (ГАГ) — основных компонентов внеклеточного матрикса, обеспечивающих адгезию между клетками [2]. В результате снижения активности этого

фермента происходит накопление в тканях и клетках двух типов ГАГ — дерматансульфата и гепарансульфата — с развитием лицевого дисморфизма, гепатоспленомегалии, поражением сердца, дыхательной системы, органа зрения, изменениями скелета, появлением неврологической симптоматики [1, 3].

МПС I — это панэтническое заболевание, распространенность которого составляет 1 на 100 тыс. новорожденных [1, 4]. В зависимости от возраста манифеста-

ции и степени выраженности клинических проявлений выделяют три формы МПС I: синдром Гурлер (MPS IH — тяжелая форма), синдром Гурлер – Шейе (MPS IHS — промежуточная форма), синдром Шейе (MPS IS — легкая форма). Распространенность синдрома Гурлер составляет 0,76, синдрома Гурлер – Шейе — 0,24, синдрома Шейе — 0,07 на 100 тыс. новорожденных [4]. Возраст манифестации клинических проявлений сильно варьирует — от первых месяцев жизни до более позднего возраста (средний возраст появления первых симптомов болезни — 5,4 года) [2, 3]. Время дебюта заболевания зависит от варианта нуклеотидной замены гена *IDUA*, остаточной активности фермента альфа-L-идуридазы, влияния эпигенетических и внешних факторов среды (образ жизни, ежедневная активность, питание, в том числе обеспеченность витаминами и микроэлементами) [2].

Синдром Гурлер характеризуется ранним началом клинических проявлений [5]. В таких случаях без патогенетической терапии, включающей ферментозаместительную терапию (ФЗТ) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), происходит быстрое прогрессирование заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой, костно-суставной и дыхательной систем. И даже после ТГСК, особенно при ее проведении в возрасте старше 2 лет, могут отмечаться интеллектуальные нарушения, хотя и значительно менее выраженные, чем при отсутствии лечения [6].

Долгосрочное наблюдение за 25 пациентами с синдромом Гурлер (интервал наблюдения — 7–33 года) показало, что психические нарушения развиваются у 68%, из них депрессия — у 13 человек (в возрасте 13–31 года), гиперактивность и синдром дефицита внимания отмечены у 4, острые психотические эпизоды — у 3 [6]. Оценка интеллекта по шкале Векслера у 16 пациентов выявила, что индекс рабочей памяти (медиана — 69,5 баллов) и индекс скорости обработки (медиана — 65 баллов) были ниже значений индекса вербального понимания (медиана — 79 баллов) и индекса перцептивного рассуждения (медиана — 74 баллов) [6].

Более мягкие фенотипы МПС I (синдром Шейе, Гурлер – Шейе) отличаются от синдрома Гурлер отсутствием когнитивных нарушений, а также более поздним возрастом манифестации заболевания [7]. Однако при синдроме Гурлер – Шейе тяжесть соматических проявлений более выраженная, чем при синдроме Шейе. Клиническая картина мягких форм характеризуется медленным прогрессированием, сохраненным интеллектом и поражением преимущественно органа зрения, опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем [8].

Изучению генотип-фенотипических корреляций при МПС I посвящено несколько исследований [9, 10]. У большинства пациентов с тяжелой формой выявлены нон-сенс-варианты на одном или обоих аллелях гена *IDUA*, в то время как миссенс-варианты или варианты сайта

Nataliya V. Buchinskaya^{1,2}, Anastasia O. Vechkasova¹, Ekaterina D. Ganina¹, Ekaterina E. Shipovskova³, Victoriya A. Lapina^{4,5}, Yana A. Ananyeva⁵, Nataliya V. Zhurkova^{6,7}, Nato D. Vashakmadze^{6,7}, Vladimir M. Kenis^{8,9}, Mikhail M. Kostik²

¹ Saint-Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint-Petersburg, Russian Federation

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

³ Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russian Federation

⁴ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

⁵ Children's Clinical Hospital No. 8, Volgograd, Russian Federation

⁶ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁸ Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Scheie Syndrome Diagnosis in Early Childhood: Case Study

Background. Diagnosis of the mild form of mucopolysaccharidosis type I (MPS I) — Scheie syndrome — can be problematic due to its non-specific manifestations. However, its early detection is crucial for the timely therapy initiation and for improving patients' quality of life. **Case presentation.** Boy P. with unremarkable medical history was observed by neurologist due to muscle hypotension from the first months of life. The child had decrease in body weight after implementation of supplemental feeding at the age of 6 months, thus, they have administered to pediatrician. Further examination has been recommended. He was re-consulted by neurologist due to muscle hypotension, delayed motor development was noted. Enzyme diagnosis (dry blood spots) was performed according to geneticist recommendation: significant decrease in alpha-L-iduronidase activity was detected — up to 0.02 $\mu\text{mol/L}$ (reference values 1.0–25 $\mu\text{mol/L}$). One-dimensional electrophoresis of urine glycosaminoglycans has revealed dermatan sulfate, heparan sulfate, chondroitin sulfate excretion. The analysis of exon 2 in the *IDUA* gene was performed via direct automatic sequencing. Previously described pathogenic variant c.208C>T (p.Gln70Term) inherited from child's father and previously described variant c.250G>A (p.Gly84Ser) inherited from the mother were revealed in compound-heterozygous state. Ultrasound examination of the abdominal organs has revealed gallbladder deformation, echocardiography — paravalvular regurgitation on the mitral and tricuspid valves. Minimal changes in hands, hip joints, and cervical spine were noted according to imaging studies. **Conclusion.** Early diagnosis of MPS I is crucial for timely therapy initiation and patients' quality of life improvement. In this regard and considering wide range of symptoms in mild forms of MPS I, it is necessary to increase the awareness of medical workers about this pathology. Moreover, we should introduce a multi-level approach to diagnosis, including both clinical and laboratory research methods.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Scheie syndrome, clinical case, diagnosis

For citation: Buchinskaya Nataliya V., Vechkasova Anastasia O., Ganina Ekaterina D., Shipovskova Ekaterina E., Lapina Victoriya A., Ananyeva Yana A., Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato D., Kenis Vladimir M., Kostik Mikhail M. Scheie Syndrome Diagnosis in Early Childhood: Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):210–219. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2919>

сплайсинга, как правило, приводят к более легким формам болезни.

Анализ вариантов нуклеотидных замен гена *IDUA* у пациентов с МПС I в России показал, что у пациентов с синдромом Гурлер ($n = 157$) наиболее распространенными сочетаниями нуклеотидных вариантов были с.[208C>T]/[208C>T] (43%), с.[208C>T]/[1205G>A] (7%) и с.[187C>T]/[187C>T] (4%) [11]. В общей сложности среди пациентов с мягким фенотипом ($n = 49$) 71% были гетерозиготными по «нулевому» и миссенс-варианту, а 14% — гомозиготными либо компаунд-гетерозиготными по двум миссенс-вариантам [11]. Однако сообщалось о случаях, когда пациенты демонстрировали фенотип, отличный от ожидаемого [9, 12].

Анализ данных 538 пациентов из регистра МПС I (380 пациентов с тяжелым и 158 — с мягким фенотипом) показал, что ни у одного из пациентов с мягким фенотипом нуклеотидные варианты гена *IDUA* не приводили к нарушению транскрипции или трансляции [10]. При этом 95,6% пациентов с мягкими клиническими проявлениями МПС I имели хотя бы один миссенс-вариант, который обеспечивает наличие минимальной остаточной активности альфа-L-идуронидазы [10]. Однако необходимо с осторожностью интерпретировать прогностическое значение миссенс-вариантов гена *IDUA*, поскольку многие из них достаточно редкие и могут вызывать формирование различных фенотипов даже в гомозиготном состоянии. Эти варианты гена нуждаются в более детальном изучении и проведении функционального анализа [10].

Каждый пациент с МПС уникален в отношении порядка проявления симптомов, их эволюции и прогрессирования [8]. Мультисистемность поражения определяет необходимость междисциплинарного подхода к наблюдению как детей, так и взрослых с МПС I. Полиморфизм клинических проявлений, характерный для многих лизосомных болезней накопления, в том числе и для МПС, существенно затрудняет дифференциальную диагностику этих болезней. Для диагностики МПС I используются следующие лабораторные методы: исследование спектра ГАГ в моче и определение активности альфа-L-идуронидазы. Завершающим этапом диагностики является молекулярно-генетическое исследование — полное секвенирование гена *IDUA* [12, 13]. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни. В настоящее время для лечения МПС одобрены ФЗТ и ТГСК. Для пациентов с тяжелой формой (синдром Гурлер) рекомендована ТГСК с возможной последующей ФЗТ, а для лечения пациентов с мягкими формами — ФЗТ [13, 14].

Ниже представлено описание клинического случая, отражающее сложность ранней диагностики синдрома Шейе, не имеющего ярких фенотипических проявлений, указывающих на наличие редкой наследственной патологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пробанд П., мальчик, от первой беременности, протекавшей на фоне миопии, угрозы прерывания на 15-й нед, отрицательного резус-фактора у матери, в связи с чем проводилось введение антирезусного иммуноглобулина на 30-й нед гестации. Роды первые, срочные (на 39–40-й нед), самостоятельные. При рождении масса тела ребенка — 4050 г, длина — 58 см, оценка по шкале APGAR — 8/8 баллов, закричал сразу. Выписан на 4-е сут с массой 3920 г.

Наследственный анамнез. Наследственность по врожденным порокам развития, хромосомным аномалиям, болезням накопления и другим наследственным болезням неотягощена.

Анамнез заболевания. С первых месяцев жизни наблюдался неврологом по поводу мышечной гипотонии. После введения прикорма в возрасте 6 мес у ребенка отмечена убыль массы тела (100 г), в связи с чем обратились за консультацией к педиатру, рекомендовано дополнительное обследование. Консультирован неврологом, отмечены мышечная гипотония и задержка моторного развития (ребенок не сидел). Рекомендована консультация врача-генетика. Раннее психомоторное развитие: держал голову с 2–2,5 мес, переворачивался на живот с 3–4 мес, ползал по-пластунски с 6,5 мес, сел и начал ползать на четвереньках с 8,5 мес, встал у опоры в 9,5 мес, ходил вдоль опоры с 11 мес. Лепет с 10–11 мес.

В возрасте 9 мес впервые осмотрен врачом-генетиком. Клинически выявлены легкая задержка моторного развития и малые аномалии развития: высокий лоб, легкий гипертелоризм глаз, эпикант, низкорасположенные ушные раковины, расширение пупочного кольца (рис. 1). Выполнена энзимодиагностика (определение активности альфа-L-идуронидазы в сухих пятнах крови): выявлено резкое снижение активности фермента — до 0,02 мкмоль/л (референсные значения 1,0–25 мкмоль/л), характерное для МПС I. Проведен электрофорез ГАГ мочи, по результатам которого обнаружена повышенная экскреция гепарансульфата, дерматансульфата и хондроитинсульфата. Концентрация ГАГ в моче — 32,2 мг/ммоль креатинина (референсные значения 3,3–40,0), дерматансульфата — 33,25 ммоль/моль креатинина (референсные значения 0–45), хондроитинсульфата — 10,12 ммоль/моль креатинина (референсные значения 0–50), гепарансульфата — 3,29 ммоль/моль креатинина (референсные значения 0–3). Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ экзона 2 гена *IDUA* (NM_000203.5): обнаружен нуклеотидный вариант с.208C>T (*p.Gln70Term*) в гетерозиготном состоянии, описанный в Human Gene Mutation Database (HGMD; <https://www.hgmd.cf.ac.uk/>) как патогенный (CM930424), а также нуклеотидный вариант с.250G>A (*p.Gly84Ser*) в гетерозиготном состоянии, описанный в HGMD как патогенный (CM1310271). Был выполнен сегрегационный анализ — родителям пробанда методом прямого автоматического секвенирования проведен поиск выявленных вариантов гена *IDUA*: у матери обнаружен вариант с.250G>A (*p.Gly84Ser*) в гетерозиготном состоянии, у отца — вариант с.208C>T (*p.Gln70Term*) в гетерозиготном состоянии.

В возрасте 11 мес пробанд находился на обследовании в педиатрическом отделении областной детской клинической больницы. Осмотрен офтальмологом, оториноларингологом — патологии не выявлено. Детский эндокринолог отмечал высокорослость и легкую белково-энергетическую недостаточность. Выполнена игольчатая электронейромиография — патологии не выявлено. По данным эхокардиографии: митральный клапан — приклапанная регургитация, трикуспидальный клапан — приклапанная регургитация. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника — патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — выявлена деформация желчного пузыря.

В возрасте 1 года по данным объективного осмотра врачом-генетиком рост ребенка — 83 см (z-score 2,98; 99,9 перцентиль), масса тела — 10,83 кг (z-score 0,92;

Рис. 1. Пациент с синдромом Шейе в возрасте 5 мес (А), 9 мес (Б) и на момент постановки диагноза в возрасте 1 года (В)
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 1. Patient with Scheie syndrome at the age of 5 months (A), at the age of 9 months (Б) and at diagnosis at the age of 1 year (В)
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.



82,1 перцентиль), индекс массы тела (ИМТ) — 15,5 кг/м² (z-score -1,0; 16-й перцентиль). Отмечается высокорослость, тонус мышц диффузно снижен, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, долихоцефалическая форма черепа, окружность головы — 49 см, большой родничок закрыт, черепные швы сомкнуты. Длинная шея. Высокая граница роста волос на лбу, гипертелоризм глаз, глазная щель несколько удлинена, периорбитальная пастозность, широкая уплощенная переносица, пухлые щеки, периодически приоткрыт рот. Окружность грудной клетки — 49,5–50 см, развернута нижняя апертюра грудной клетки. Расширение пупочного кольца. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. При тракции за руки достаточно группируется в плечевом поясе и позвоночнике, пытается сесть. При вертикализации — опора на полную стопу. Активно тянется к предметам каждой рукой, перекладывает из одной руки в другую, использует указательный жест. Встает на четвереньки, ползает на четвереньках, садится из положения на четвереньках, самостоятельно сидит, встает у опоры. Близких дифференцирует. Внимательно смотрит в лица, улыбается в ответ на улыбку. Произносит лепетные цепочки слогов. Внешний вид пробанда на момент консультации врачом-генетиком представлен на серии фотографий (см. рис. 1).

Предварительный диагноз

Мукополисахаридоз I типа, предположительно, вариант Шейе.

Динамика и исходы

В возрасте 1 года мальчик госпитализирован в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва). По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки увеличения размеров печени и селезенки. Рекомендовано наблюдение, так как параметры физического развития ребенка выше средних значений, а значит, могло иметь место соразмерное увеличение размеров и печени, и селезенки. На электрокардиограмме выявлены резкая аритмия (дыхательная) и неполная блокада правой нож-

ки пучка Гиса, при этом частота сердечных сокращений в пределах возрастной нормы, ритм синусовый. В стационаре проведена врачебная комиссия, по результатам которой, учитывая тяжесть болезни, пробанду рекомендовано пожизненное еженедельное введение препарата ларонидаза (Альдуразим). ФЗТ инициирована в возрасте 1 года 1 мес, переносимость удовлетворительная, побочные реакции не зарегистрированы.

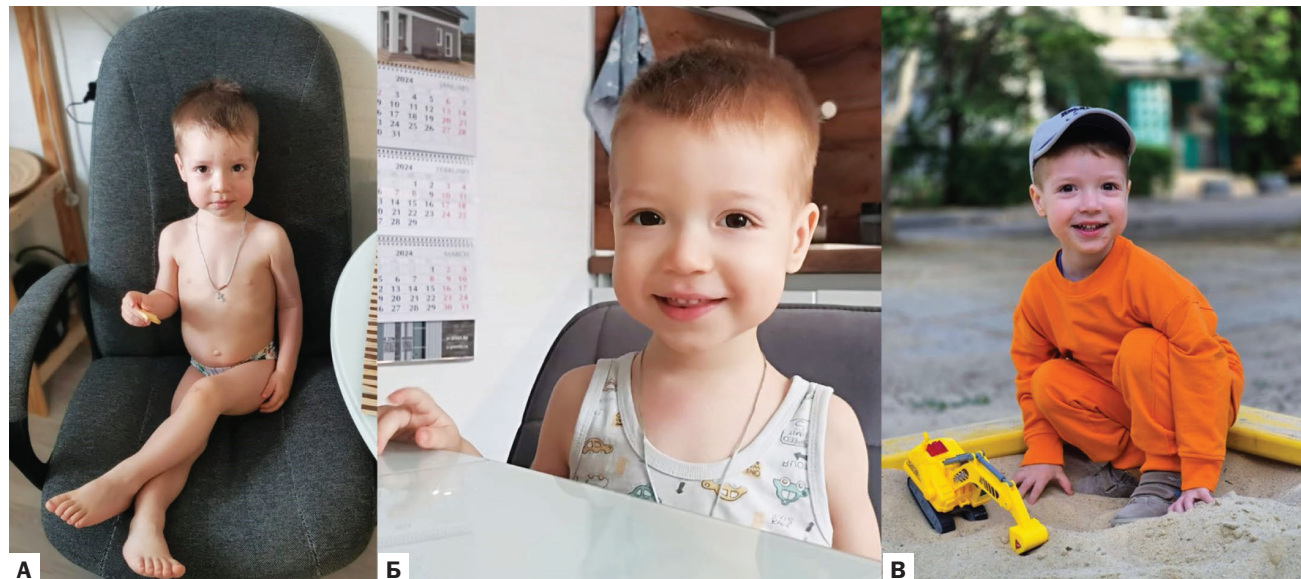
В возрасте 2 лет 2 мес ребенок госпитализирован в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского для повторного обследования. Данные физического развития: рост — 98 см (z-score 2,83; 99,8 перцентиль), масса тела — 14,6 кг (z-score 1,28; 90-й перцентиль), ИМТ — 15 кг/м² (z-score -0,61; 27,1 перцентиль). Физическое развитие дисгармоничное, высокорослость. Легкое огрубление черт лица, высокий лоб, высокая граница роста волос на лбу. Грудопоясничный кифоз, развернутая апертюра грудной клетки, грудина укорочена. Ограничение отведения левого (30°) и правого (45°) бедра, вальгусное положение стоп, гипермобильность мелких суставов. Слабость мышц спины и живота, тенденция к крыловидным лопаткам, тонус мышц диффузно снижен. Область сердца не изменена, верхушечный толчок локализован в 5-м межреберье по левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: верхняя — 3-е ребро, правая — по правому краю грудины, левая — по левой среднеключичной линии. Тоны сердца звучные, ритмичные, неинтенсивный систолический шум в области верхушки сердца. Живот мягкий, безболезненный, широкое пупочное кольцо, печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. На коже в области правой ягодицы отмечается участок гиперпигментации (невус?) округлой формы, коричневого цвета, 2,0 × 1,5 см. Речь — единичные слова, слоги. Ребенок активный, контактный, интересуется игрушками.

Фенотипические особенности пациента в возрасте 2 лет и 2 лет 10 мес представлены на рис. 2.

При обследовании в возрасте 2 лет 2 мес в стационаре на ЭКГ — умеренная синусовая брадикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На ЭхоКГ: полости сердца не расширены, перегородки интактны, стенки не утолщены, клапаны и крупные сосуды не изменены.

Рис. 2. Пациент с синдромом Шейе при динамическом наблюдении: в возрасте 2 лет (А, Б) и в возрасте 2 лет 10 мес (В)
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 2. Patient with Scheie syndrome at dynamic follow-up: at the age of 2 years (A, B) and at the age of 2 years 10 months (B)
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.



Глобальная систолическая функция правого желудочка по гиперкинетическому типу. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Глобальная и локальная систолические функции удовлетворительные. Насосная функция сердца достаточная. УЗИ брюшной полости: гепатоспленомегалия не выявлена. По данным компьютерной томографии височных костей — аденоидные вегетации. По данным электроэнцефалографии — пароксизмальная активность не обнаружена. Консультация офтальмолога — гиперметропический астигматизм; невролога — моторное и психоречевое развитие соответствует возрасту. Консультация медицинского психолога: выявлены трудности в речи (экспрессивная, импрессивная речь), мышлении (наглядно-действенное, наглядно-образное), мелкой моторике. Консультация сурдолога: патология слуха не выявлена. ГАГ мочи в пределах референсных значений.

В возрасте 2 лет 10 мес по данным рентгенологического исследования отмечены небольшое увеличение шейечно-диафизарного угла и ацетабулярного индекса, нормальная структура костной ткани тазовых, бедренных костей, нормальная ширина перешейка подвздошных костей (рис. 3), умеренное утолщение диафизов III, IV и V пястных костей, незначительное истончение оснований II–V пястных костей (рис. 4). МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника показала минимальные изменения в виде умеренного сужения переднего резервного ликворного пространства, утолщение мягких тканей ретроодонтоидного пространства, незначительную гипоплазию зубовидного отростка позвонка C2 и умеренное снижение высоты тел шейных позвонков C3–C6 (рис. 5).

После года лечения ребенок прибавил в росте около 15 см (рис. 6).

В возрасте 2 лет 10 мес не наблюдается прогрессирования болезни с поражением сердечно-сосудистой системы, органов зрения и слуха. Отмечается положительная динамика концентрации ГАГ в моче с нормализацией экскреции гепарансульфата до 0,7 ммоль/моль креатинина (референсные значения 0–3 ммоль/моль креатинина). Согласно заключению медицинского психолога, отмечается положительная динамика психомоторного развития

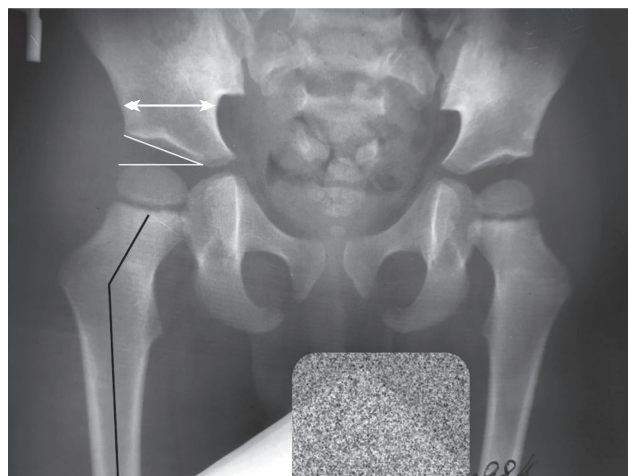
с сохранением темповой задержки развития речи и нарушений мелкой моторики. Однако у пациента отмечено медленное прогрессирование скелетной дисплазии — появились легкая асимметрия грудной клетки, ограничение движений в тазобедренных суставах.

Прогноз

Прогноз благоприятный в связи с ранней постановкой диагноза, мягкой формой заболевания и своевременным началом ФЭТ.

Рис. 3. Рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции у пациента с синдромом Шейе, возраст 2 года 10 мес
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 3. Hip joints X-rayin (frontal view) in a patient with Scheie syndrome, 2 years 10 months
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.

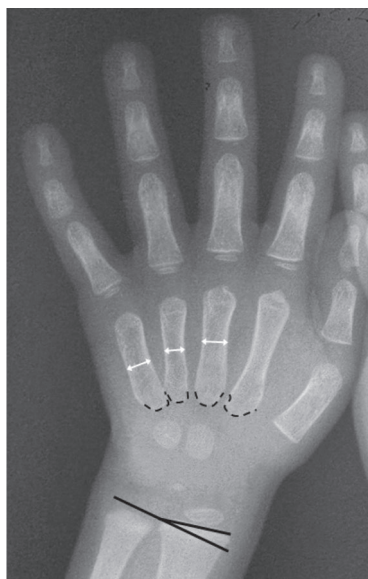


Примечание. Шейечно-диафизарный угол (черные линии) — 145°; ацетабулярный индекс (белые линии) — 18°, нормальная ширина перешейка подвздошной кости (белая линия со стрелками).

Note. Collum-diaphyseal angle (black lines) — 145°; acetabular index (white lines) — 18°, normal width of iliac isthmus (white line with arrows).

Рис. 4. Рентгенограмма левой кисти в прямой проекции у пациента с синдромом Шейе, возраст 2 года 10 мес
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 4. Left hand X-ray (frontal view) in a patient with Scheie syndrome, 2 years 10 months
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.



Примечание. Угол инклинации лучевой кости (черные линии) — 15°, умеренное утолщение диафизов III, IV и V пястных костей (белые линии со стрелками), незначительное истончение оснований II–V пястных костей (черные пунктирные линии).

Note. Radial inclination angle (black lines) — 15°, moderate thickening of the diaphysis of III, IV and V metacarpal bones (white lines with arrows), mild thinning of the bases of the II–V metacarpal bones (black dotted lines).

Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга и шейного отдела позвоночника в T1-режиме (центральный сагиттальный срез) у пациента с синдромом Шейе, возраст 2 года 10 мес
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 5. Brain and cervical spine MRI in T1 mode (central sagittal section) in a patient with Scheie syndrome, 2 years 10 months
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.



Примечание. Умеренное сужение переднего резервного ликворного пространства (белая стрелка), вызванное пролабированием передней стенки спинномозгового канала на уровне C1–C2 (белая пунктирная линия), утолщение мягких тканей ретроодонтоидного пространства (черная стрелка), незначительная гипоплазия зубовидного отростка позвонка C2 (красная стрелка), умеренное снижение высоты тел шейных позвонков C3–C6 (синие стрелки).

Note. Moderate narrowing of the anterior reserve cerebrospinal fluid space (white arrow) caused by spinal canal anterior walls prolapse at C1–C2 level (white dotted line), thickening of the retroodontic space soft tissues (black arrow), slight hypoplasia of the odontoid process of C2 (red arrow), moderate decrease in C3–C6 bodies height (blue arrows).

Временная шкала

Хронология развития болезни пациента П., ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 7.

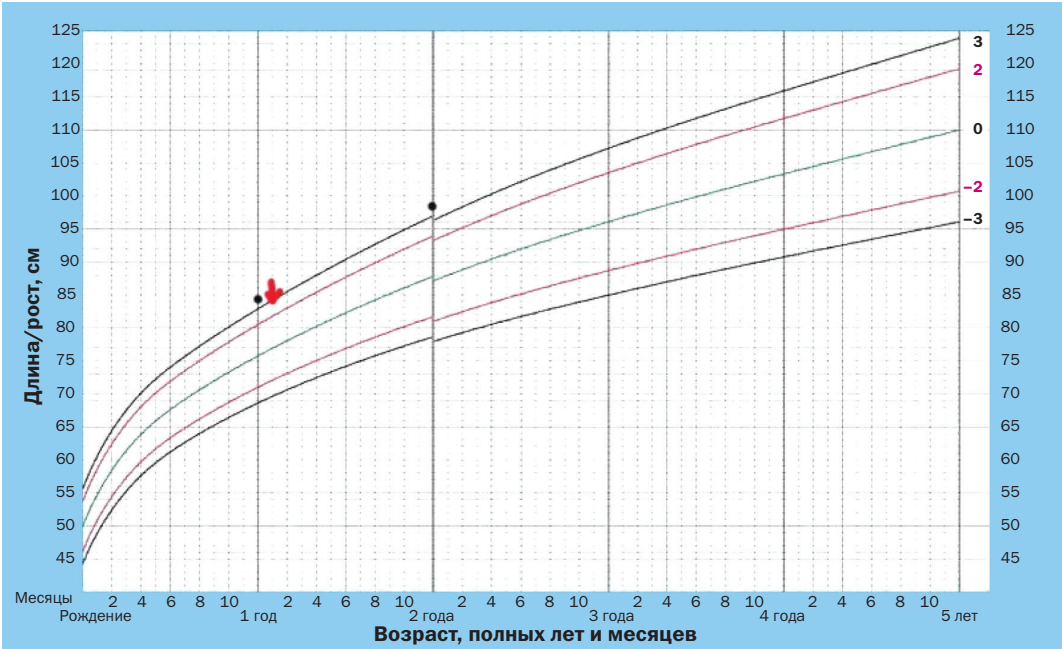
ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика более мягких форм МПС I — синдромов Шейе и Гурлер – Шейе — представляет большую сложность в связи с неярко выраженными фенотипическими проявлениями и отсутствием тяжелых интеллектуальных нарушений.

Первыми признаками заболевания у пациентов с мягкими формами МПС I чаще всего выступают грыжи и контрактуры суставов. Грыжи диагностируют, как правило, при рождении либо в течение первого года жизни, тогда как контрактуры суставов обычно обнаруживают в возрасте старше 2 лет и в сочетании с другими проявлениями заболевания [15, 16]. Неоднократно показано, в том числе и российскими авторами, что у многих пациентов с синдромом Шейе первое проявление заболевания — именно патология суставов [17]. Наряду с грыжами (паховыми и пупочными) и контрактурами суставов распространенными признаками синдрома Шейе являются аномалии сердечных клапанов, помутнение роговицы, карпальный туннельный синдром [16]. Также в качестве одного из частых клинических проявлений МПС I у детей наблюдается низкий рост. Хотя описано множество наследственных причин низкорослости, легкие формы МПС I следует включать в круг дифференциальной диагностики у пациентов с задержкой роста в сочетании с любыми другими признаками МПС I, включая упомянутые выше, а также гепатоспленомегалией, частыми респираторными инфекциями, апноэ во сне [18].

В описанном нами клиническом случае у пробанда первые симптомы заболевания были неспецифически-

Рис. 6. Рост ребенка с синдромом Шейе в возрасте 12 и 24 мес
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.
Fig. 6. Height of the child with Scheie syndrome at the age of 12 and 24 months
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.

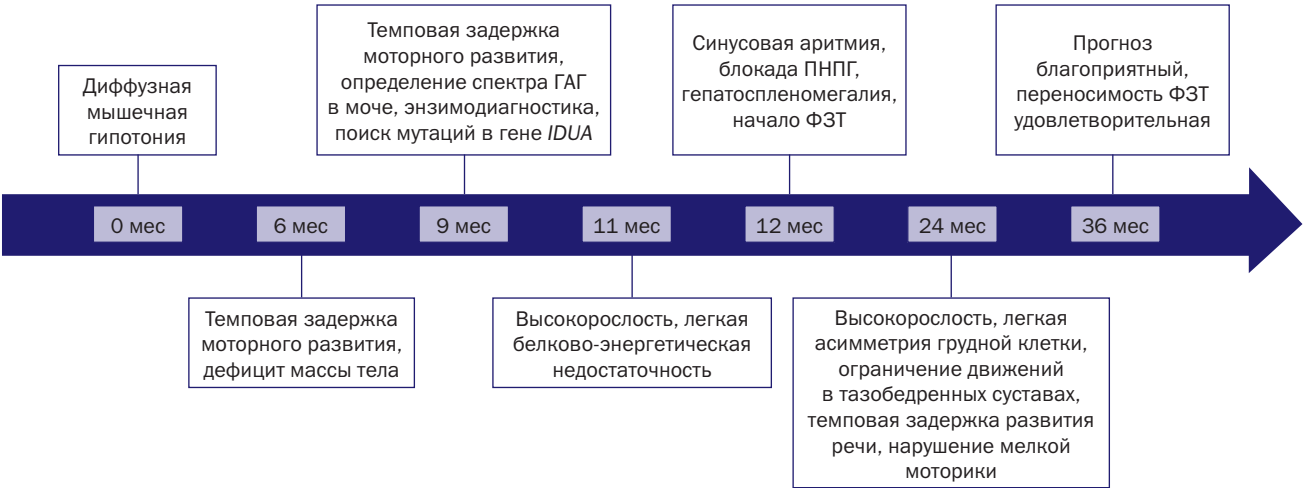


Примечание. Красной стрелкой отмечено начало ферментозаместительной терапии препаратом ларонидаза. Рисунок выполнен в графическом редакторе на основании стандартного графика массо-ростовых показателей, разработанного ВОЗ для мальчиков в возрасте до 5 лет.
Note. Red arrow marks the initiation of enzyme replacement therapy with laronidase. This figure was created in graphic editor based on standard graph of mass-growth indicators developed by WHO for boys under the age of 5 years.

ми: мышечная гипотония и задержка моторного развития, что не помешало педиатру и неврологу заподозрить наследственную патологию и направить пациента на консультацию к врачу-генетику. И это притом, что мышечная гипотония и темповая задержка моторного развития для пациентов с синдромом Шейе нехарактерны, что делает описанный нами клинический случай по-своему уникальным.

Относительно ранняя и быстрая диагностика синдрома у нашего пациента подтверждается данными 71 пациента с МПС I, в отношении которых было показано, что средний возраст появления первых симптомов составляет 5,4 года (варьирует от рождения до 33,8 года), а средний возраст постановки диагноза МПС I — 9,8 года (варьирует от рождения до 54,1 года).

Рис. 7. Пациент П.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 7. Patient P.: disease course, key events, and prognosis



Примечание. ГАГ — гликозаминогликаны; ПНПГ — правая ножка пучка Гиса; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.
Note. GAGs (ГАГ) — glycosaminoglycans; RBB (ПНПГ) — right bundle-branch; ENT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy.

Основные характеристики подтипов МПС I согласно данным литературы представлены в таблице. В среднем задержка диагностики заболевания с момента появления первых симптомов составляла 2 года (от 0 до 47,2 года) [8, 9]. По другим данным, средняя задержка между появлением симптомов и постановкой диагноза мягкой формы МПС составляет 2,7 года [19]. У пробанда был выявлен один из самых распространенных вариантов гена *IDUA* — с.208C>T [11]. Второй вариант — с.250G>A, обнаруженный у ребенка, — был описан в работе L. Ou и соавт. и расценен как вероятно-патогенный по функциональным характеристикам [20]. Оба нуклеотидных варианта являются миссенс-мутациями, которые, как правило, наблюдаются у пациентов с мягкими формами МПС I [9]. Таким образом, представленное нами описание подтверждает генотип-фенотипическую корреляцию, характерную для указанных вариантов гена *IDUA*.

Характерными рентгенологическими признаками МПС у детей являются изменения формы крыльев подвздошных костей (уменьшение поперечного размера перешейка по отношению к крылу тазовой кости), в тяжелых случаях приводящие к появлению характерного вида таза — симптому «ушек Микки Мауса» [21]. Кроме того, в процессе прогрессирования заболевания формируется типичная вальгусная деформация проксимального отдела бедренных костей, сопровождающаяся диспластическими изменениями вертлужной впадины (увеличением ацетабулярного индекса), латеральным и краниальным смещением головки бедренной кости, прогрессирующим подвывихом, а в наиболее тяжелых случаях — вывихом головок бедренных костей, изменением структуры костной ткани, в том числе проксимальных эпифизов бедренных костей (иногда принимаемым за болезнь Пертеса) [21]. В представленном нами случае рентгенологическая картина тазобедренных суставов соответствовала возрастной норме, кроме небольшого увеличения шеечно-диафизарного угла и ацетабулярного индекса. Также

отмечена нормальная структура костной ткани как тазовых, так и бедренных костей, равно как и нормальная ширина перешейка подвздошных костей, что не позволяло заподозрить патологическое состояние на данном этапе течения заболевания. Рентгенограммы кистей, типичные для пациентов с МПС, характеризуются уменьшением запястного угла и угла инклинации лучевой кости (норма до 25°). При прогрессировании заболевания увеличение этих углов приводит к типичной ульнарной девиации кисти [21]. У нашего пациента угол наклона инклинации лучевой кости соответствовал нормальному значению (15°). Обращает на себя внимание небольшое увеличение ширины диафизов пястных костей, а также незначительное истончение их оснований (см. рис. 4). Совокупность этих изменений является достаточным основанием для предположений о наличии лизосомной болезни накопления, но выраженность изменений настолько незначительна, что не позволяет трактовать эти признаки как однозначно патологические, и лишь опытный рентгенолог, знакомый с лизосомными болезнями накопления, сможет обратить внимание на эти признаки.

МРТ шейного отдела позвоночника выявила умеренные костные изменения, характерные для лизосомных болезней накопления (см. рис. 5), в виде незначительной гипоплазии зубовидного отростка второго шейного позвонка, при этом зубовидный отросток достигает передней дуги C1, что свидетельствует о минимальной степени изменений [22]. Также определяется минимальное снижение высоты тел шейных позвонков (платиспондилия) и неравномерность их высоты (анизоспондилия). Изменения со стороны мягких тканей в этой области выражены несколько больше — депонирование ГАГ при МПС приводит к утолщению мягких тканей ретроодонтоидного пространства (прежде всего — поперечной связки атланта), пролабированию мягких тканей в сторону спинномозгового канала, его сужению и сдавливанию переднего ликворного пространства. У описанного нами

Таблица. Сравнительная характеристика различных клинических форм МПС I [8]

Table. Comparative analysis of different clinical forms of MPS I [8]

Признак	Синдром Гурлер	Синдром Гурлер – Шейе	Синдром Шейе
Первые симптомы, лет	0,5	1,9	5,4
Возраст диагностики, лет	0,8	3,8	9,4
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/L490P, P533R/P533R, L238Q/W402X	
Гурлер-подобный фенотип	+++	++	+
Вовлечение ЦНС (задержка психомоторного и речевых развития)	+++	+/-	–
Множественный дизостоз	++	+	+
Тугоподвижность суставов	++	++	++
Помутнение роговицы	++	+	
Нейросенсорная тугоухость	2–3-й степени	1–2-й степени	1-й степени / отсутствует
Поражение сердца	++	++	++
Гепатоспленомегалия	++	+	+
Старт лечения	1,4	8,6	17,1

Примечание. МПС — мукополисахаридоз; ЦНС — центральная нервная система.

Note. MPS (МПС) — mucopolysaccharidosis; CNS (ЦНС) — central nervous system.

пациента имелись отчетливые проявления данного феномена, при этом переднее ликворное пространство еще прослеживается. Изменения со стороны мягких тканей ретроодонтоидного пространства являются характерными не только для МПС — подобные изменения, в частности, описаны при хроническом артрите [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранние признаки и симптомы МПС I неспецифичны и разнообразны и могут указывать на многие другие заболевания. Как следствие, пациенты могут обращаться к педиатрам, неврологам, ортопедам, эндокринологам, офтальмологам, ревматологам или другим специалистам. Раннее выявление заболевания имеет критическое значение для своевременного начала терапии и повышения качества жизни пациентов. Однако, учитывая широкий спектр симптомов, необходимо повышать осведомленность медицинских работников об указанной патологии. Важным шагом в решении данной проблемы является внедрение многоуровневого подхода к диагностике, включающего как клинические, так и лабораторные методы исследования.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента было получено подписанное информированное добровольное согласие на публикацию изображений (дата подписания: 13.05.2025), а также устное согласие на публикацию открытого лица.

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on the publication of images (signed on 13.05.2025) as well as verbal consent on the publication of child's face.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

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».

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya V. Buchinskaya — receiving fees for speeches at scientific events and for lectures for doctors from Sanofi Aventis Group.

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

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

Vladimir M. Kenis — receiving fees for speeches at scientific events and for lectures for doctors from Sanofi Aventis Group.

Mikhail M. Kostik — receiving fees for speeches at scientific events and for lectures for doctors from Sanofi Aventis Group.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Бучинская — анализ данных, валидация, написание черновика рукописи, просмотр и редактирование рукописи.

Е.Д. Ганина — работа с данными, написание черновика рукописи.

О.А. Вечкасова — анализ данных, валидация, написание черновика рукописи, просмотр и редактирование рукописи, визуализация.

Е.Е. Шиповскова — работа с данными, проведение исследования, визуализация.

В.А. Лапина — работа с данными, проведение исследования, визуализация.

Я.А. Ананьева — работа с данными, проведение исследования, визуализация.

Н.В. Журкова — работа с данными, проведение исследования, просмотр и редактирование рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — администрирование проекта, обеспечение исследования, просмотр и редактирование рукописи, руководство исследованием.

В.М. Кенис — визуализация, работа с данными, написание черновика рукописи.

М.М. Костик — определение концепции, руководство исследованием, администрирование проекта.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nataliya V. Buchinskaya — data analysis, validation, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Ekaterina D. Ganina — data processing, manuscript draft writing.

Anastasia O. Vechkasova — data analysis, validation, manuscript draft writing, manuscript review and editing, visualization.

Ekaterina E. Shipovskova — data processing, conducting a study, visualization.

Victoriya A. Lapina — data processing, conducting a study, visualization.

Yana A. Ananyeva — data processing, conducting a study, visualization.

Nataliya V. Zhurkova — data processing, conducting a study, manuscript review and editing.

Nato D. Vashakmadze — study administration, research support, manuscript review and editing, study guidance.

Vladimir M. Kenis — visualization, data processing, manuscript draft writing.

Mikhail M. Kostik — study concept, study guidance, study administration.

ORCID

Н.В. Бучинская

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

Е.Д. Ганина

<https://orcid.org/0009-0001-7587-3004>

А.О. Вечкасова

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

Е.Е. Шиповскова

<https://orcid.org/0000-0002-7903-3643>

В.А. Лапина

<https://orcid.org/0000-0001-9777-4245>

Я.А. Ананьева

<https://orcid.org/0009-0004-0244-1966>

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Ватакмадзе

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

В.М. Кенис

<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>

М.М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мукополисахаридоз тип I: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. — Минздрав России; 2025. — 79 с. [*Mukopolisakharidoz tip I: Clinical guidelines*. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Geneticists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2025. 79 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/380_3. Ссылка активна на 15.06.2025.
2. 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>
3. 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>
4. Çelik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):273. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020273>
5. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):161. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030161>
6. Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, et al. Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):60. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01644-w>
7. 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>
8. Ватакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 132–141. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2106> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Diagnostic Difficulties of Mucopolysaccharidosis Type I Mild Forms: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(2):132–141. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2106>]
9. Ghosh A, Mercer J, Mackinnon S, et al. IDUA mutational profile and genotype-phenotype relationships in UK patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Hum Mutat*. 2017;38(11):1555–1568. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23301>
10. 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>
11. Voskoboeva EY, Bookina TM, Semyachkina AN, et al. Mucopolysaccharidosis Type I in the Russian Federation and Other Republics of the Former Soviet Union: Molecular Genetic Analysis and Epidemiology. *Front Mol Biosci*. 2022;8:783644. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.783644>
12. Бучинская Н.В., Вечасова А.О., Шишунова Е.Е. и др. Дифференциальная диагностика синдромов Гурлер и Гурлер – Шейе: описание клинического случая // *Вопросы современной педиатрии*. — 2025. — Т. 24. — № 2. — С. 105–111. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2883> [Buchinskaya NV, Vechkasova AO, Shishunova EE, et al. 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>]
13. Kingma SDK, Jonckheere AI. MPS I: Early diagnosis, bone disease and treatment, where are we now? *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(6):1289–1310. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12431>
14. Nan H, Park C, Maeng S. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2408402. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2408402>
15. Diogo R, Diogo L, Serra R, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: The Importance of Early Diagnosis for Adequate Treatment. *Cureus*. 2023;15(12):e50595. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.50595>
16. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):421–427. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9113-7>
17. Бучинская Н.В., Костик М.М., Колобова О.Л., Мельникова Л.Н. Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 473–479. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i6.1978> [Buchinskaya NV, Kostik MM, Kolobova OL, Melnikova LN. How Not to Miss the Mild Forms of Mucopolysaccharidosis Type I in Patients With Articular Manifestations of the Disease? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(6):473–479. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i6.1978>]
18. Martins AM, Lindstrom K, Kyosen SO, et al. Short stature as a presenting symptom of attenuated Mucopolysaccharidosis type I: case report and clinical insights. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0311-x>
19. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;8:67–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.07.006>
20. Ou L, Przybilla MJ, Whitley CB. Phenotype prediction for mucopolysaccharidosis type I by in silico analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):125. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0678-1>
21. Кенис В.М., Мельченко Е.В., Маркова Т.В. и др. Патология верхних конечностей у детей с мукополисахаридозами // *Травматология и ортопедия России*. — 2021. — Т. 27. — № 2. — С. 34–43. — doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-34-43> [Kenis VM, Melchenko EV, Markova TV, et al. Upper Limb Pathology in Children with Mucopolysaccharidoses. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(2):34–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-34-43>]
22. Nicolas-Jilwan M, AlSayed M. Mucopolysaccharidoses: overview of neuroimaging manifestations. *Pediatr Radiol*. 2018;48(10):1503–1520. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4139-3>
23. Dohzono S, Suzuki A, Koike T, et al. Factors associated with retro-odontoid soft-tissue thickness in rheumatoid arthritis. *J Neurosurg Spine*. 2016;25(5):580–585. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.3.SPINE15787>

Памяти Федора Игоревича Петровского (05.05.1974–09.06.2025)



Медицинское научное педиатрическое сообщество понесло тяжелую утрату: 9 июня 2025 г. ушел из жизни второй ректор Ханты-Мансийской государственной медицинской академии доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней Федор Игоревич Петровский.

Федор Игоревич Петровский родился 5 мая 1974 г. в г. Нововоронеже в семье инженеров. После окончания школы принял решение связать свое будущее с медициной, поступив в Сибирский орден Красного Знамени государственный медицинский университет на медико-биологический факультет.

За время обучения Федор Игоревич показал себя как талантливый, трудолюбивый и целеустремленный студент, проявлял особый интерес к изучению пропедевтики внутренних болезней, клинической иммунологии и аллергологии, а также клинической фармакологии, некоторые дисциплины осваивал экстерном по индивидуальному учебному плану. В 1997 г. Федор Игоревич с отличием окончил университет, по окончании работал заведующим иммунологической лабораторией центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ, в 2004 г. окончил клиническую ординатуру по специальности «аллергология и иммунология». В 2001 г. защитил кандидатскую диссертацию, а уже в 2006 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Пути оптимизации фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы».

С 2006 г. свою трудовую деятельность Ф.И. Петровский продолжил в Ханты-Мансийском государственном медицинском институте (ХМГМИ), начав путь с должности доцента кафедры госпитальной терапии.

В 2008 г. за счет своей исключительной порядочности и лидерских качеств Федор Игоревич был утвержден на должность ректора ХМГМИ. Под его руководством инсти-

тут существенно укрепил материально-техническую базу, открыл новые специальности, увеличил контингент обучающихся и, как следствие, получил государственную аккредитацию в статусе Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. За период работы Ф.И. Петровского в академии в жизни вуза произошло множество побед и знаменательных событий, которые невозможно представить без активного участия Федора Игоревича.

Ф.И. Петровский является автором более 150 научных трудов, которые внесли значительный вклад в развитие медицинской науки, а его достижения продолжают вдохновлять студентов и коллег. В 2017 г. Федору Игоревичу было присвоено ученое звание профессора по специальности «клиническая иммунология, аллергология».

В течение многих лет Ф.И. Петровский был президентом регионального отделения Союза педиатров России по Ханты-Мансийскому автономному округу — Югре, а также научным редактором журналов «Педиатрическая фармакология», «Российский педиатрический журнал» и других проектов, учредителем которых является Союз педиатров России.

В памяти студентов, пациентов и коллег Федор Игоревич навсегда останется талантливым лектором, неординарным преподавателем, чутким доктором, человеком исключительного профессионализма и эрудиции.

Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах!

А это легендарные правила клинической фармакологии от Федора Игоревича, которым он всегда обучал студентов:

- Не назначайте лекарственные препараты на основе собственных представлений о патофизиологии болезни.
- Насколько возможно, не назначайте препараты посимптомно или посиндромно.
- Избегайте полипрагмазии.
- Никогда не назначайте лекарства, не будучи уверенными в их необходимости.
- Не стесняйтесь незнания! Перепроверяйте, переспрашивайте!

Союз педиатров России выражает соболезнования в связи с кончиной Федора Игоревича Петровского