



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)

2026 / том 25 / № 2



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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

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

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф. (Вашингтон, США);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

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

Индексируется в базе данных Scopus с 2017 г.

Редколлегия

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

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балькова 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. (Фоджиа, 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 «Педиатр»
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 СМН 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 30.04.2026.
Тираж 7000 экземпляров.
Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2026 / ТОМ 25 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 50 Е.Г. Котова, Е.К. Папанова
ОПЕРАТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ ЕДИНОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 67 Н.С. Подчерняева, Т.В. Зубарева, Н.Д. Вашакмадзе, М.К. Осминина, О.В. Батырева, А.К. Карамурзина, Е.С. Жолобова
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЯГКОЙ ФОРМЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА (СИНДРОМА ШЕЙЕ) И ЮВЕНИЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)
- 78 А.Ю. Рында, Л.И. Папуша, Т.Л. Антонеvская, И.Н. Ворожцов, Н.С. Грачев, А.В. Лопатин, А.В. Санаkоева, А.В. Тараканова, Г.В. Терещенко
ДИАГНОСТИКА ИНФАНТИЛЬНОЙ ПОЛУШАРНОЙ ГЛИОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ (ПРЕД- И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ) НЕЙРОНАВИГАЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 88 И.М. Миклашевич, Н.В. Терехова, О.О. Сударева, О.С. Грознова, А.Р. Шудуева, Ю.Л. Мизерницкий, И.Е. Зорина
НАСЛЕДСТВЕННАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВАРИАНТАМИ ГЕНА *ТВХ4* У ДЕТЕЙ: ПЕРВОЕ В РОССИИ ОПИСАНИЕ ЧЕТЫРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ
- 101 Н.М. Нормурадова
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОЙ ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ГЕМАНГИОМЫ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ У ВНУТРИУТРОБНОГО РЕБЕНКА: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 108 Д.С. Калаев, Т.Л. Настаушева, Е.М. Чичуга, И.Н. Спицын, Н.А. Скориков
АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ПРЯМОЙ ПРОБОЙ КУМБСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 115 А.А. Иванов, Т.В. Куличенко, Ю.С. Лашкова, Н.С. Ершова
ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ГИПОКАЛИЕМИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 123 М.М. Алимов, А.А. Константинов, Н.О. Гранкина, А.В. Трофимов, О.Л. Колобова, М.М. Костик
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКУ И ДИАГНОСТИКУ ГИПОФОСФАТАЗИИ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ, ПРЕДСТАВЛЕННОГО СТРЕСС-ПЕРЕЛОМАМИ

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.

Khavit 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

Talalae 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 30.04.2026.

Edition 7000 copies

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



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2026 / V. 25 / N° 2

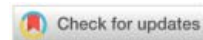
CONTENT

ORIGINAL ARTICLE

- 50 Evgeniya G. Kotova, Elena K. Papanova
REAL-TIME MONITORING OF INFANT MORTALITY BASED ON PRIMARY DATA ANALYSIS FROM THE UNIFIED STATE INFORMATION SYSTEM IN THE HEALTHCARE SECTOR

CLINICAL OBSERVATION

- 67 Nadezhda S. Podchernyaeva, Tatyana V. Zubareva, Nato D. Vashakmadze, Mariya K. Osminina, Oksana V. Batyreva, Angela K. Karamurzina, Elena S. Zholobova
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MILD FORM OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I (SCHEIE SYNDROME) AND JUVENILE SYSTEMIC SCLERODERMA (CASE STUDY)
- 78 Artemy Yu. Rynda, Lyudmila I. Papusha, Tamara L. Antonevskaya, Igor N. Vorozhtsov, Nikolay S. Grachev, Andrey V. Lopatin, Agunda V. Sanakoeva, Alexandra V. Tarakanova, Galina V. Tereshchenko
DIAGNOSIS OF INFANTILE HEMISPHERIC GLIOMA VIA COMBINED (PRE- AND INTRAOPERATIVE) NEURONAVIGATION: CASE STUDY
- 88 Irina M. Miklashevich, Natalya V. Terekhova, Olga O. Sudareva, Olga S. Groznova, Amina R. Shudueva, Yury L. Mizernitsky, Irina E. Zorina
HEREDITARY PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH *TBX4* GENE VARIANTS IN CHILDREN: FIRST DESCRIPTION OF FOUR CASES STUDIES IN RUSSIAN FEDERATION
- 101 Nodira M. Normuradova
ULTRASOUND DIAGNOSIS OF LARGE CONGENITAL PERIORBITAL HEMANGIOMA IN A FETUS: RARE CASE STUDY
- 108 Dmitry S. Kalaev, Tatyana L. Nastausheva, Ekaterina M. Chichuga, Ilya N. Spitsyn, Nicolay A. Skorikov
ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME WITH POSITIVE DIRECT COOMBS TEST: CASE STUDY
- 115 Artem A. Ivanov, Tatiana V. Kulichenko, Julia S. Lashkova, Nataliya S. Ershova
HYPOKALEMIC PERIODIC PARALYSIS IN A 10-YEAR-OLD CHILD: CASE STUDY
- 123 Mirzonuriddin M. Alimov, Alexandr A. Konstantinov, Nataly O. Grankina, Alexandr V. Trofimov, Oksana L. Kolobova, Mikhail M. Kostik
CURRENT VIEW ON ETIOPATHOGENESIS, CLINIC, AND DIAGNOSIS OF HYPOPHOSPHATASIA IN CHILDREN: NARRATIVE REVIEW AND CASE STUDY DESCRIPTION REPRESENTED BY STRESS FRACTURES

Е.Г. Котова¹, Е.К. Папанова²¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Российская Федерация

Оперативный мониторинг младенческой смертности на основе анализа первичных данных Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения

Контактная информация:

Папанова Елена Константиновна, кандидат социологических наук, руководитель отдела демографического анализа и репродуктивного здоровья Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения

Адрес: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, e-mail: e.papanova@mednet.ru

Статья поступила: 13.01.2026, принята к печати: 16.04.2026

50

Обоснование. Для управления службой охраны здоровья матери и ребенка необходимо обеспечение процесса принятия организационных решений актуальной информацией. Министерством здравоохранения Российской Федерации отработана система еженедельных аналитических отчетов о младенческой смертности на основе первичных данных из информационных систем, включая разрез по регионам, причинам смерти, динамические ряды и интегральные оценки. Результаты этого мониторинга являются основой принятия управленческих решений по совершенствованию организации медицинской помощи в сфере охраны здоровья матери и ребенка и оценки эффективности принятых решений. **Цель исследования** — создание модели анализа младенческой смертности для управления работой акушерско-гинекологической и педиатрической службы на основе первичных данных. **Методы.** Источник данных о зарегистрированных умерших в возрасте до 1 года — данные Федерального реестра медицинских документов о смерти Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ФРМДС ЕГИСЗ). Для расчета коэффициента младенческой смертности используются также данные о числе родившихся живыми из Федерального реестра медицинских документов о рождении (ФРМСР ЕГИСЗ). **Результаты.** Результаты еженедельной оперативной обработки данных ФРМДС ЕГИСЗ и ФРМСР ЕГИСЗ соотносятся с оперативными данными о младенческой смертности, опубликованными Росстатом. Используемый подход позволяет оперативно анализировать показатели младенческой смертности на региональном уровне, в том числе по причинам смерти и по месту наступления смерти. **Заключение.** Существующие информационные системы и отработанные подходы к анализу первичных данных о рождении и смерти позволяют повышать эффективность управления акушерско-гинекологической и педиатрической службой, при этом набор показателей и периодичность их расчета могут быть адаптированы к запросам организаторов здравоохранения.

Ключевые слова: младенческая смертность, управление здравоохранением, первичные данные, причины смерти, число рождений

Для цитирования: Котова Е.Г., Папанова Е.К. Оперативный мониторинг младенческой смертности на основе анализа первичных данных Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(2):50–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3011>

ОБОСНОВАНИЕ

Показатель младенческой смертности является важнейшим индикатором общественного здоровья и социального благополучия населения, отражающим качество организации акушерско-гинекологической службы, доступность медицинской помощи новорожденным и состояние здоровья матерей. Так, наиболее распространенные причины смерти младенцев являются предотвратимыми и могут быть устранены при надлежащей работе системы здравоохранения, обеспечивающей своевременную диагностику и квалифицированную помощь при патологиях беременности и родов, врожденных и наследственных заболеваниях новорожденных, инфекционных заболеваниях у детей 1-го года жизни [1, 2].

Проблема снижения младенческой смертности приобретает особую актуальность в связи со снижением числа рождений^{1, 2}, обусловливающим на популяционном уровне необходимость дальнейшего сокращения репродуктивных потерь. Благодаря эффективному мониторингу и применению передовых методов профилактики и лечения возможно существенное улучшение здоровья и выживаемости новорожденных [3, 4].

¹ Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь — март 2025 года. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_03-2025.htm.

² Федеральная служба государственной статистики. Демографический прогноз. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781#>.

В последнее десятилетие Россия добилась заметного снижения младенческой смертности [5]. Коэффициент младенческой смертности снизился с 8,6 умерших на 1000 родившихся живыми в 2012 г., когда в стране были изменены критерии живорождения [6], а также принята трехуровневая система родовспоможения и программа развития перинатальных центров [7], до 4,0 в 2024 г.³ и до 3,6 в январе — декабре 2025 г.⁴. При этом поменялось и ранговое место России по младенческой смертности среди других стран: в 2012 г. более чем в 50 странах мира показатель младенческой смертности был ниже, чем в России, тогда как к 2023 г. — уже в 35 странах⁵. По предварительным данным за 2024–2025 гг., коэффициент младенческой смертности в России ниже, чем в США, Франции и Великобритании^{6, 7, 8}.

В соответствии с Федеральным планом статистических работ Росстата [8] с 2025 г. информация о младенческой смертности по Российской Федерации, субъектам Российской Федерации и федеральным округам в рамках мониторинга достижения показателей федерального проекта «Охрана материнства и детства» осуществляется ежемесячно на 8-й рабочий день после

отчетного периода (показатель 2.14.Я3.3)⁹. До марта 2025 г. ежемесячная информация о младенческой смертности публиковалась на сайте Росстата в составе оперативных данных о естественном движении населения на 28–33-й рабочий день после отчетного периода.

Оперативная информация о младенческой смертности, публикуемая Росстатом, не содержит данных о распределении умерших в возрасте до 1 года по причинам смерти и другим признакам. Эти сведения доступны только в окончательных годовых данных, разработка которых заканчивается в июне года, следующего за отчетным. При этом начиная с 2024 г. окончательные годовые данные Росстатом не публиковались¹⁰.

Вместе с тем, данные об изменении числа умерших в возрасте до 1 года по причинам смерти с детализацией заболеваний и состояний, в разрезе места проживания, возраста ребенка, места смерти и других признаков на оперативной основе необходимы для своевременной разработки и внедрения мер по снижению смертности и улучшению качества оказания медицинской помощи на этапе беременности, родов и детям 1-го года жизни.

Таким образом, необходимо обеспечение организаторов здравоохранения своевременной подробной информацией о младенческой смертности по регионам России и причинам смерти. Министерством здравоохранения Российской Федерации на основе данных о зарегистрированных медицинских свидетельствах о смерти

³ ЕМИСС. Младенческая смертность (на 1 тыс. родившихся живыми). URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/55376>.

⁴ ЕМИСС. Младенческая смертность на 1 тыс. родившихся живыми (оперативные данные). URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/61902>.

⁵ World Bank Group. Mortality rate, infant (per 1,000 live births). URL: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.IMRT.IN?end=2023&start=2012>.

⁶ National Center for Health Statistics. Infant Mortality Dashboard. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/infant-mortality-dashboard.htm>

⁷ The National Child Mortality Database (NCMD). Child Death Review Data Release: Year ending 31 March 2025. URL: <https://www.ncmd.info/publications/child-death-review-data-release-2025>.

⁸ The French Institute for Demographic Studies or INED. Infant mortality. URL: https://www.ined.fr/en/everything_about_population/data/france/deaths-causes-mortality/mortality-infantile.

⁹ Раздел 2.14. Показатели социально-экономического развития Российской Федерации, необходимые для мониторинга достижения показателей новых национальных проектов и входящих в их состав федеральных проектов на период до 2030 года введен распоряжением Правительства Российской Федерации от 19.06.2025 № 1599-р.

¹⁰ Правительством Российской Федерации принято решение о временном приостановлении предоставления и распространения этой информации в соответствии с ч. 10 ст. 5 Федерального закона от 29 ноября 2007 г. № 282-ФЗ «Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации».

Evgeniya G. Kotova¹, Elena K. Papanova²

¹ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

Real-time Monitoring of Infant Mortality Based on Primary Data Analysis from the Unified State Information System in the Healthcare Sector

Background. To manage maternal and child health services, it is essential to provide relevant data to the decision-making process. The Ministry of Health of the Russian Federation has developed a system of weekly analytical reports on infant mortality based on primary data from information systems, including distribution by regions, causes of death, dynamic series, and integral estimates. The monitoring results are used to implement management decisions that improve the medical care organization in maternal and child health, and to evaluate decision efficacy. **Objective.** The aim of the study is to develop a model for analyzing infant mortality to manage the work of obstetric, gynecological, and pediatric services based on primary data. **Methods.** Data source on registered deaths under the age of 1 year is the Federal Register of Medical Death Certificates of the Unified State Information System in the Healthcare Sector (FRMDC EGISZ). Data on the number of live births from the Federal Register of Medical Birth Certificates of the Unified State Information System in the Healthcare Sector (FRMBC EGISZ) were also used to calculate the infant mortality rate. **Results.** The results of data processing from FRMDC EGISZ and FRMBC EGISZ correlate with monthly data on infant mortality published by Rosstat. The suggested approach allows rapidly analyse infant mortality rates at the regional level, including causes and place of death. **Conclusion.** Existing information systems and proven approaches for primary data analysis on birth and death counts make it possible to increase the efficacy of obstetric, gynecological, and pediatric services management, whereas indicators and their calculation frequency can be adapted to health organizers requests.

Keywords: infant mortality, healthcare management, primary data, causes of death, number of births

For citation: Kotova Evgeniya G., Papanova Elena K. Real-time Monitoring of Infant Mortality Based on Primary Data Analysis from the Unified State Information System in the Healthcare Sector. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2026;25(2):50–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3011>

(МСС), медицинских свидетельств о перинатальной смерти (МСПС) и медицинских свидетельств о рождении (МСР), начиная с 2023 г., отработана система еженедельных аналитических отчетов на основании расчета группы показателей смертности детей в возрасте до 1 года. Результаты еженедельного мониторинга, построенного на анализе первичных данных из информационных систем, являются основой принятия управленческих решений по совершенствованию организации медицинской помощи.

Цель исследования

Создание модели анализа младенческой смертности для управления работой акушерско-гинекологической и педиатрической службы на основе первичных данных.

МЕТОДЫ

Источники данных

Источник данных о зарегистрированных умерших в возрасте до 1 года — данные Федерального реестра медицинских документов о смерти Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ФРМДС ЕГИСЗ). Для расчета коэффициента младенческой смертности используются также данные о числе родившихся живыми из Федерального реестра медицинских документов о рождении ЕГИСЗ (ФРМСП ЕГИСЗ).

Критерии отбора

Для оперативного мониторинга источники первичных данных должны отвечать следующим критериям [9]:

- 1) оперативность получения информации — доступность ежедневной выгрузки данных;
- 2) форма ведения — в электронном виде (единый формат, отсутствие случайных ошибок). Этому требованию в наибольшей степени отвечают государственные информационные системы и ресурсы [9].

Статистика смертности формируется на основе данных МСС и МСПС (учетные формы № 106/у и 106-2/у), которые выдаются медицинскими организациями любой организационно-правовой формы и заполняются врачами [10]. С 2022 г. заполнение МСС и МСПС осуществляется медицинскими организациями в электронном виде через ФРМДС ЕГИСЗ, имеющий модуль по проверке правильности кодирования причин смерти [11]. Информационная база ФРМДС ЕГИСЗ имеет единую структуру и содержит данные всех полей МСС, включая информацию о возрасте, поле, причинах смерти, месте жительства, месте наступления смерти. Кроме того, через систему межведомственного электронного взаимодействия в ФРМДС ЕГИСЗ загружаются данные регистрации смертей из системы Единого государственного реестра записей актов гражданского состояния (ЕГР ЗАГС), что позволяет формировать данные для мониторинга смертности в соответствии с методологией Росстата. В разработке также находится учет данных ФРМДС ЕГИСЗ из МСС, выданных взамен предварительных и взамен окончательных, при формировании аналитических отчетов.

Статистика рождаемости, которая используется в том числе для расчета показателя младенческой смертности, формируется на основе данных МСР (учетная форма № 103/у), которая также выдается медицинскими организациями. С 2023 г. оформление МСР осуществляется в виде электронного документа в ФРМСП ЕГИСЗ [12]. Ресурс содержит сведения о новорожденном ребенке и его матери и другие сведения, предусмотренные формой документа о рождении, в соответствии с порядком заполнения [13], которые являются основанием для государственной регистрации рождения и передаются в ЕГР ЗАГС.

Методика расчета показателей

Коэффициент младенческой смертности показывает, сколько детей из 1000 родившихся живыми не доживает до 1 года¹¹.

Коэффициент младенческой смертности от всех причин смерти по данным ФРМСП и ФРМДС ЕГИСЗ рассчитывался в соответствии с методикой Росстата [14] как частное от числа зарегистрированных умерших в возрасте до 1 года за период и усредненного числа зарегистрированных родившихся живыми, которые рискуют умереть в рассматриваемый период в возрасте до 1 года, по формуле:

$$q_0^T = M_0^T / N_T \times 1000,$$

где: Т — период, за который проводится расчет (январь, январь — февраль, квартал, январь — апрель и т.д.), M_0^T — число зарегистрированных умерших детей в возрасте до 1 года от всех причин смерти за рассматриваемый период, N_T — усредненное число зарегистрированных родившихся живыми, которые рискуют умереть в рассматриваемый период в возрасте до 1 года, за 13 мес, предшествующих рассматриваемому периоду (от месяца Х прошлого года до месяца Х текущего года).

Коэффициенты младенческой смертности по причинам смерти рассчитывались по аналогичной формуле, при этом в качестве знаменателя (M_0^T) выступает число зарегистрированных умерших детей по классам причин смерти и отдельным причинам смерти в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10)¹² и краткой номенклатурой причин смерти Росстата¹³. Расчет этих показателей производится по первоначальной причине смерти в соответствии с приказом Минздрава России от 15 апреля 2021 г. № 352н «Об утверждении учетных форм медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти, и порядка их выдачи».

Доверительный интервал для коэффициента младенческой смертности от всех причин смерти рассчитывался с использованием распределения Пуассона [15, 16], для регионов с числом умерших в возрасте до 1 года менее 100 чел. — непосредственно из таблицы распределения Пуассона [16], для регионов с числом умерших 100 и более — по формуле:

$$95\% \text{ ДИ} = M_0^T / N_T \pm 1,96 \sqrt{M_0^T} / N_T.$$

Валидация данных

Сверка данных о коэффициенте младенческой смертности и абсолютном числе умерших в возрасте до 1 года проводится на основе данных Росстата, опубликованных в Единой межведомственной информационной системе за январь — декабрь 2025 г.¹⁴. Оперативные данные об абсолютном числе умерших от всех причин смерти не публиковались начиная с данных за январь — март 2025 г.

¹¹ Федеральная служба государственной статистики. Методики расчета показателей федерального проекта «Охрана материнства и детства» (национальный проект «Семья»). URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/FP1803_N.htm.

¹² Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. URL: <https://docs.cntd.ru/document/420317970>.

¹³ Федеральная служба государственной статистики. Краткая номенклатура причин смерти. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/prich-smert.docx>.

¹⁴ ЕМИСС. Младенческая смертность на 1 тыс. родившихся живыми (оперативные данные). URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/61902>.

Оперативные данные о числе умерших и коэффициенте младенческой смертности по причинам смерти в 2023–2025 гг. также не публиковались. В связи с этим сверка возможна только по окончательным данным за 2023 г. Порядок формирования окончательных данных отличается от порядка формирования оперативных [17]. Во-первых, оперативные данные формируются по дате регистрации события (рождения или смерти) в органах ЗАГС, тогда как окончательные — по дате его наступления. Во-вторых, в окончательных данных учитывается информация о причинах смерти в соответствии с медицинскими свидетельствами о смерти, выданными взамен предварительных и взамен окончательных, в оперативных данных используется информация из предварительных медицинских свидетельств о смерти [17].

Сопоставление оценок коэффициента младенческой смертности по данным Росстата и ФРМДС ЕГИСЗ проведено с учетом значений 95% доверительного интервала, сопоставимыми считаются оценки, для которых показатель, опубликованный Росстатом, находится в пределах доверительного интервала для оценок по данным ФРМДС ЕГИСЗ.

Критерии категоризации

Распределение субъектов Российской Федерации по группам в соответствии с показателем младенческой смертности для картографического отображения осуществлялось делением на группы с равным числом регионов в каждой группе (по 21 субъекту). Группа регионов с наиболее высокими показателями младенческой смертности содержит 22 региона, включая Чукотский автономный округ.

Статистический анализ

Анализ и визуализация данных проведены в программе Microsoft Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сопоставление с данными Росстата

По опубликованным данным Росстата за январь — ноябрь 2025 г. коэффициент младенческой смертности (от всех причин смерти) в Российской Федерации составил 3,6 умерших на 1000 родившихся живыми, что совпадает с показателем, рассчитанным по данным ФРМДС и ФРМСР ЕГИСЗ за указанный период. При этом показатели из этих двух источников данных совпадают также для большинства федеральных округов и субъектов Российской Федерации (рис. 1). Отдельные расхождения по коэффициенту возникают в некоторых регионах с малым числом умерших в возрасте до 1 года на конкретную дату, при этом с учетом 95% доверитель-

ного интервала во всех регионах оценки показателя младенческой смертности по данным Росстата находятся в пределах погрешности для значения, рассчитанного по данным ФРМДС ЕГИСЗ (см. рис. 1).

С учетом ограничений сравнения с окончательными данными, указанными в разделе «Методы», сопоставление данных по причинам смерти проведено на основе структуры младенческой смертности по основным классам причин смерти. Как показано в таблице, основная разница наблюдается для других классов причин смерти, включающих в том числе синдром внезапной смерти ребенка и другие неопределенные причины смерти, что связано с учетом данных предварительных медицинских свидетельств о смерти.

Младенческая смертность по субъектам Российской Федерации

Несмотря на устойчивое снижение младенческой смертности на уровне страны в целом, сохраняются региональные различия внутри России. Наиболее высокие показатели отмечены в регионах Сибири и Дальнего Востока, где в большинстве регионов уровень младенческой смертности выше среднероссийского показателя (рис. 2).

В рамках еженедельного отчета представлен рейтинг субъектов Российской Федерации по коэффициенту младенческой смертности с отображением как относительного показателя, так и абсолютного числа зарегистрированных умерших. Также на диаграмме отображен средний показатель по Российской Федерации в целом (рис. 3).

В таком же формате представлены показатели изменения коэффициента младенческой смертности и абсолютного числа умерших в возрасте до 1 года в сравнении с аналогичным периодом предыдущего года с указанием показателей за текущий и предыдущий годы и среднего изменения в целом в Российской Федерации (рис. 4, 5).

Также осуществляется расчет доли детей в возрасте до 1 года, умерших в стационаре в % от всех умерших (рис. 6). На графике отображены доля умерших в стационаре, число умерших в стационаре и число умерших вне стационара (в машине скорой помощи, на месте происшествия, дома и в другом месте).

Младенческая смертность по причинам смерти

Данные по числу умерших по причинам смерти представлены в разрезе основных классов причин смерти, вносящих наибольший вклад в структуру младенческой смертности, которые распределяются на группы / причины смерти внутри каждого класса с учетом их вклада в число умерших и тенденции их изменения в сравнении с предыдущими годами (рис. 7–9).

Таблица. Структура младенческой смертности по основным классам причин смерти в 2023 г. по данным Росстата и ФРМДС ЕГИСЗ
Table. Infant mortality by main classes of causes of death in 2023 according to Rosstat and the FRMDC EGISZ

Младенческая смертность	Росстат	ФРМДС
Всего умерших, от всех причин смерти, %	100	100
В том числе от:		
• отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, %	46,4	43,8
• врожденных аномалий (пороков развития), %	20,5	19,0
• болезней органов дыхания, %	6,0	5,2
• некоторых инфекционных и паразитарных болезней, %	4,8	3,4
• внешних причин, %	6,5	4,7
• болезней органов пищеварения, %	0,8	0,9
• новой коронавирусной инфекции (COVID-19), %	0,4	0,2
• другие, %	14,7	22,9

Рис. 1. Коэффициент младенческой смертности по субъектам Российской Федерации по данным ФРМДС ЕГИСЗ (с учетом 95% доверительного интервала) и Росстата, на 1000 родившихся живыми, январь — декабрь 2025 г.

Fig. 1. Infant mortality rate by regions of Russian Federation according to the FRMDC EGISZ (with the 95% confidence interval) and Rosstat data, per 1000 live births, January — December 2025

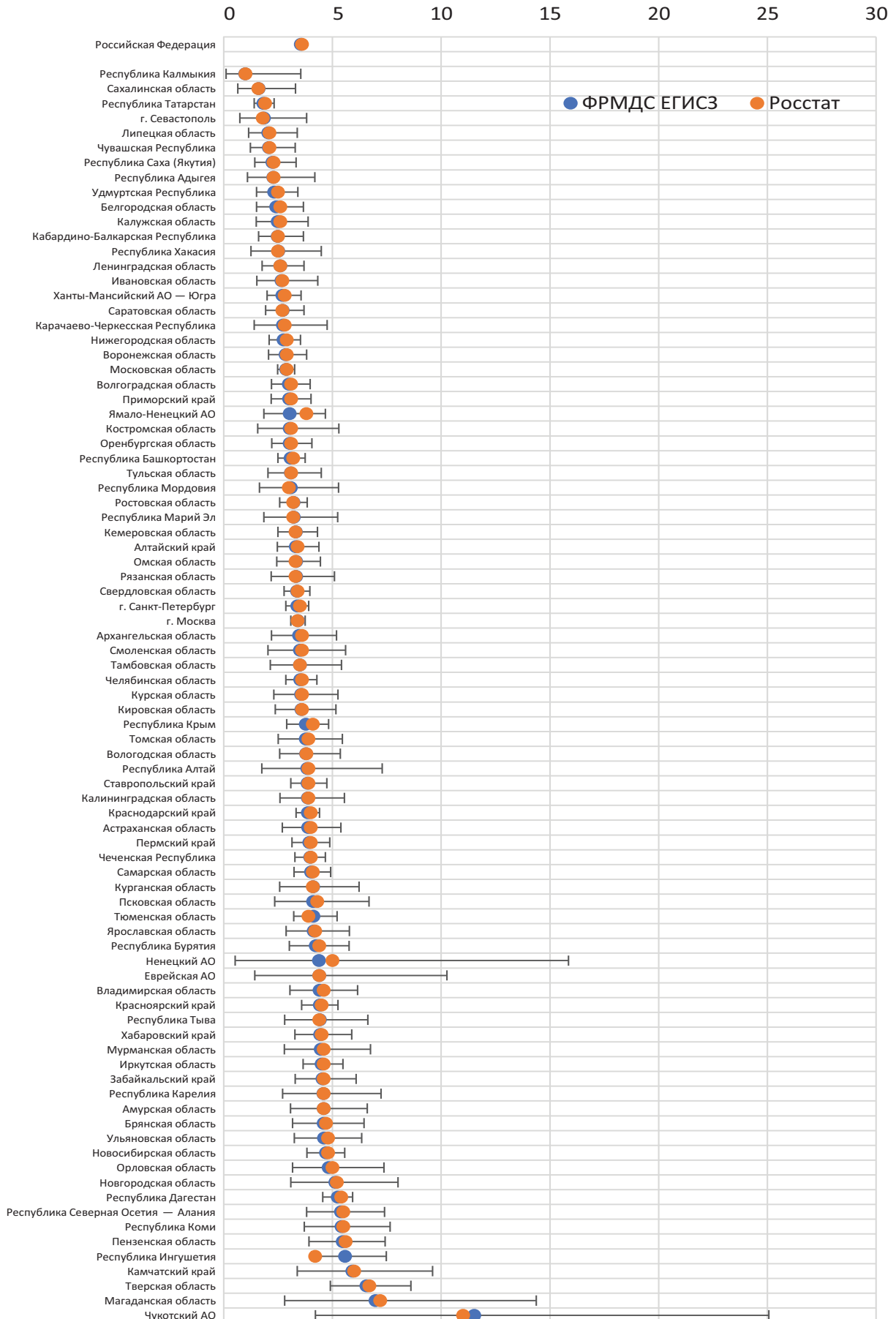
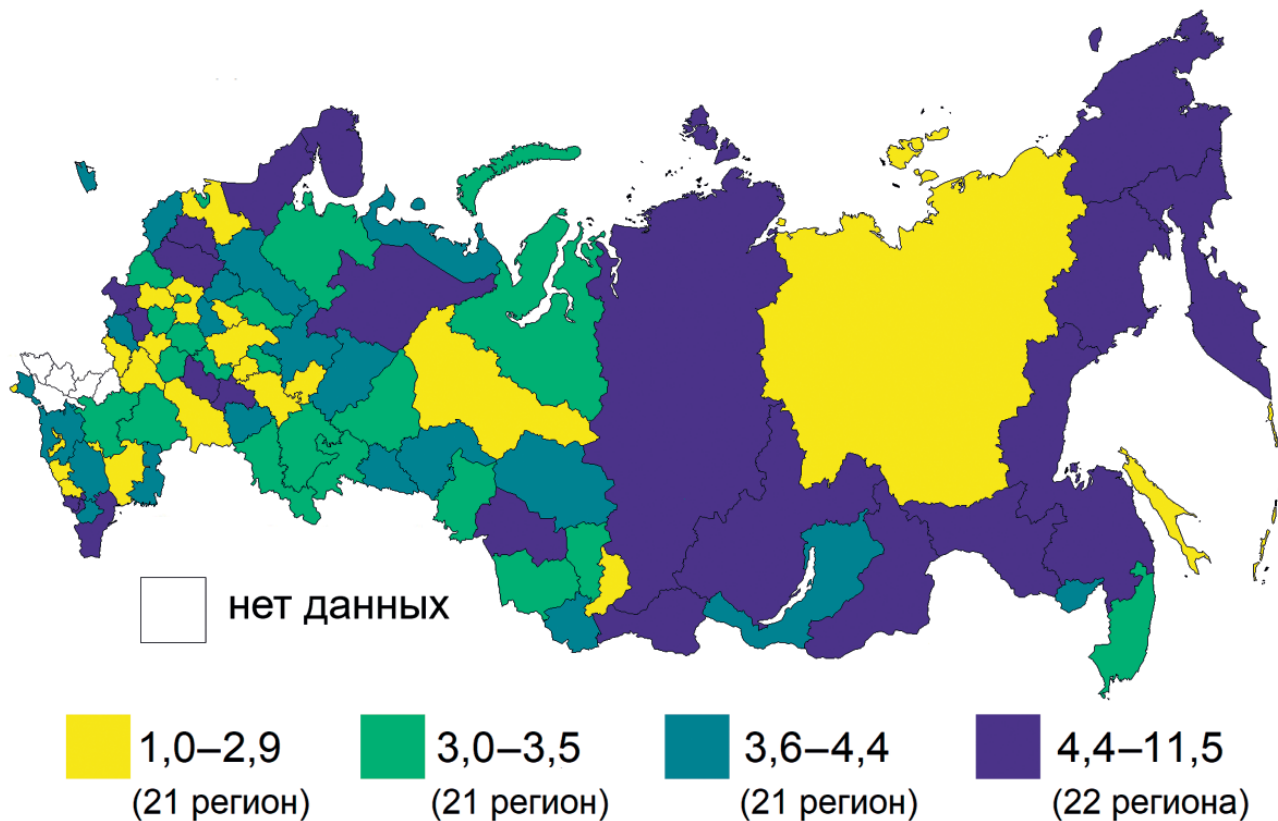


Рис. 2. Коэффициент младенческой смертности по субъектам Российской Федерации в январе — декабре 2025 г., расчеты по данным ФРМДС ЕГИСЗ и ФРМСР ЕГИСЗ

Fig. 2. Infant mortality rate by regions of Russian Federation in January — December 2025, calculations based on data from FRMDC EGISZ and FRMBC EGISZ



Для таких социально значимых предотвратимых причин, как внешние причины и некоторые инфекционные и паразитарные болезни (рис. 8, 9), приводится также число зарегистрированных умерших от отдельных причин по субъектам Российской Федерации (транспортные несчастные случаи, несчастные случаи с угрозой дыханию, коклюш, менингококковая инфекция, сепсис, другие бактериальные инфекции, корь, другие вирусные инфекции, цитомегаловирусная болезнь).

Коэффициент младенческой смертности по основным классам причин смерти, вносящим наибольший вклад в показатель младенческой смертности, рассчитывается в разрезе субъектов Российской Федерации (пример представлен на рис. 10):

- отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде;
- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения;
- симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках;
- внешние причины смерти;
- болезни органов дыхания;
- болезни нервной системы;
- некоторые инфекционные и паразитарные болезни.

Число умерших в возрасте до 1 года по месту жительства и медицинской организации, выдавшей медицинское свидетельство о смерти

В ряде случаев, помимо стандартной декомпозиции по причинам смерти и регионам, необходимы дополнительные данные. Например, в регионах с большими миграционными потоками (мегаполисы, регионы с развитой туристической

инфраструктурой) необходимо учитывать место жительства умерших (рис. 11). Для совершенствования маршрутизации беременных на родоразрешение, например, с выявленными пороками у внутриутробного ребенка, необходима информация о распределении умерших от врожденных аномалий и пороков развития, поддающихся хирургической коррекции, по медицинским организациям, выдавшим медицинское свидетельство о смерти (в которых наступила смерть).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов исследования

В качестве источников первичных данных для расчетов оперативных показателей младенческой смертности необходимо рассматривать ФРМДС (утвержденный Постановлением Правительства Российской Федерации от 03 февраля 2022 г. № 99 «Об утверждении Правил ведения Федерального реестра медицинских документов о смерти») и ФРМСР (утвержденный Постановлением Правительства Российской Федерации от 05 февраля 2022 г. № 116 «Об утверждении Правил ведения Федерального реестра медицинских документов о рождении»).

Сопоставление ежемесячных данных по младенческой смертности Росстата и мониторинга, проводимого Минздравом России на основе данных из информационных систем (ФРМДС ЕГИСЗ и ФРМСР ЕГИСЗ), показало высокую сопоставимость.

Разработанный Минздравом России и отработанный совместно с субъектами Российской Федерации подход к обработке и использованию данных из информационных систем предполагает:

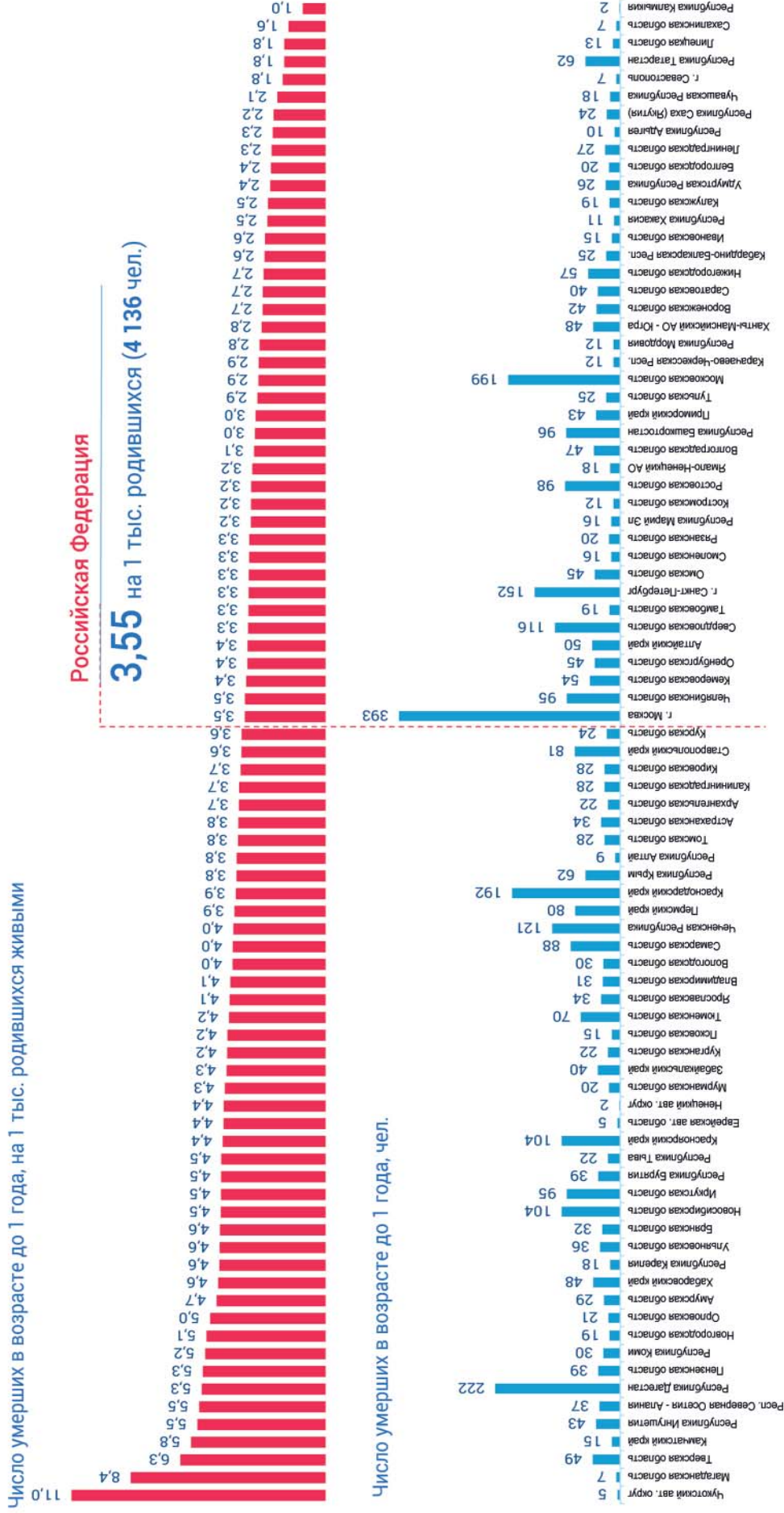
- расчет и сопоставление динамических рядов более чем 30 показателей с возможностью их декомпозиции до уровня медицинской организации;

Рис. 3. Пример виджета. Младенческая смертность по субъектам Российской Федерации (за январь — 18 декабря 2025 г.)
 Fig. 3. Widget example. Infant mortality by regions of Russian Federation (January — December 18, 2025)



МЛАДЕНЧЕСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ПО СУБЪЕКТАМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ЗА ЯНВАРЬ – 18 ДЕКАБРЯ 2025 Г. ПО ДАННЫМ ФРМДС ЕГИСЗ, ФРМСР и Росстата на 30.12.2025)



Данные приведены без учета поздних регистраций (разница между датой наступления и регистрации смерти – более 12 месяцев).

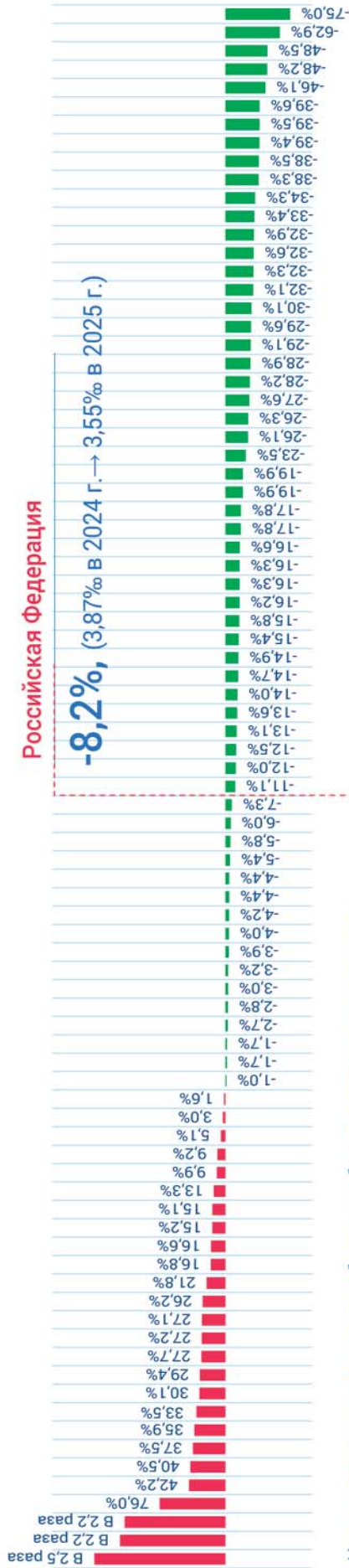
Рис. 4. Пример виджета. Изменение младенческой смертности по субъектам Российской Федерации за январь — 18 декабря 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом 2024 г. по данным ФРМДС ЕГИСЗ на 30.12.2025
Fig. 4. Widget example. Changes in infant mortality by regions of Russian Federation from January to December 18, 2025, compared to the same period in 2024, according to FRMDC EGISZ data as of December 30, 2025

ИЗМЕНЕНИЕ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ ПО СУБЪЕКТАМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

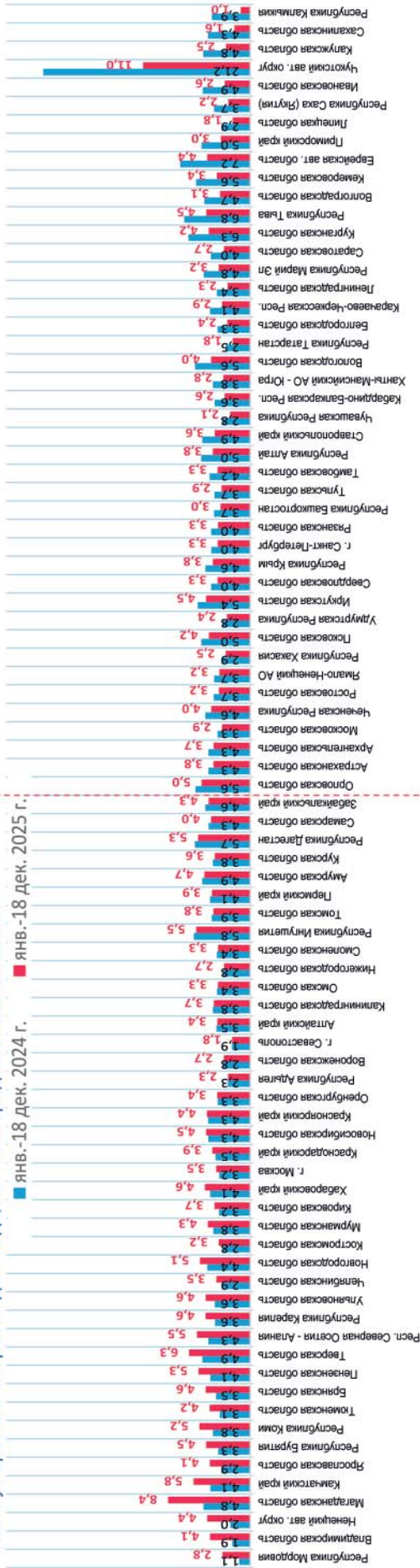
(за январь — 18 декабря 2025 г., по сравнению с янв. — 18 дек. 2024 г., по данным ФРМДС ЕГИСЗ на 30.12.2025)



Прирост/снижение коэффициента младенческой смертности, %



Число умерших в возрасте до 1 года, на 1 тыс. родившихся живыми



Данные приведены без учета поздних регистраций (разница между датой наступления и регистрации смерти – более 12 месяцев).

Рис. 6. Пример виджета. Число умерших в возрасте до 1 года по месту наступления смерти по субъектам Российской Федерации за январь — 25 декабря 2025 г. по данным ФРМДС ЕГИСЗ на 26.12.2025

Fig. 6. Widget example. Number of deaths under 1 year of age by place of death by regions of Russian Federation from January to December 18, 2025, compared to the same period in 2024, according to FRMDC EGISZ data as of December 26, 2025

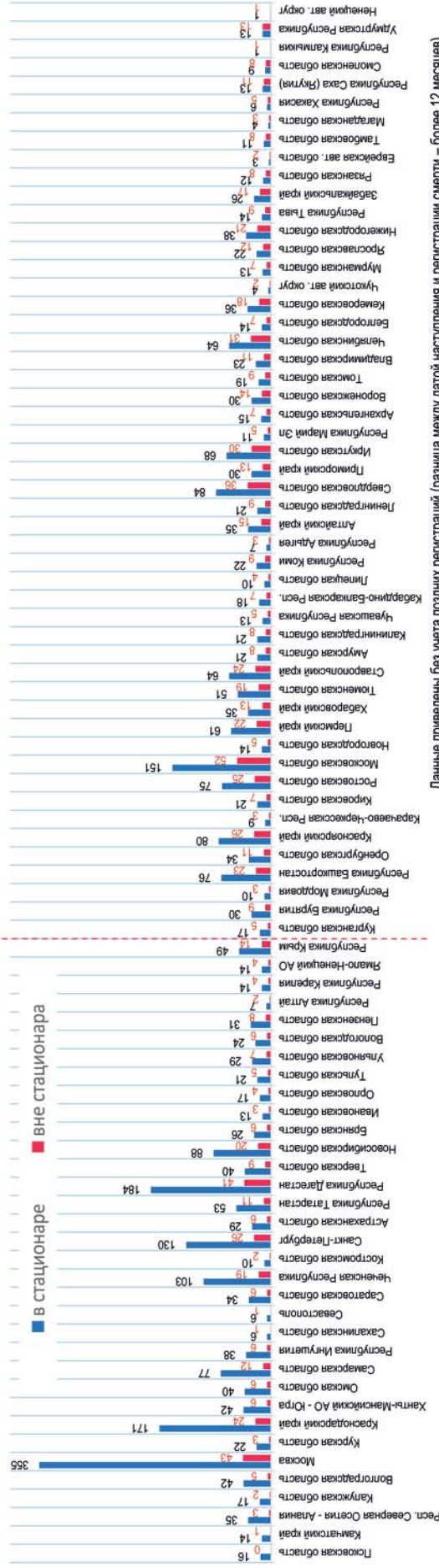


**УМЕРШИЕ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА ПО МЕСТУ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ
ПО СУБЪЕКТАМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ЗА ПЕРИОД С 1 ЯНВАРЯ ПО 25 ДЕКАБРЯ 2025 Г. ПО ДАННЫМ ФРМДС ЕГИСЗ)**

Доля умерших в стационаре среди всех умерших в возрасте до 1 года, %



Число умерших в возрасте до 1 года по месту наступления смерти, чел.



Данные приведены без учета поздних регистраций (разница между датой наступления и регистрации смерти – более 12 месяцев)

Рис. 7. Пример виджета. Изменение числа умерших в возрасте до 1 года по основным классам причин смерти (за период с 1 января по 25 декабря 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом 2023–2024 гг. по данным ФРМДС ЕГИСЗ)

Fig. 7. Widget example. Changes in the number of deaths under 1 year of age by main causes of death (from January 1 to December 25, 2025, compared to the same period in 2023–2024, according to FRMDC EGISZ data)



ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛА УМЕРШИХ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА ПО ОСНОВНЫМ КЛАССАМ ПРИЧИН СМЕРТИ (ЗА ПЕРИОД С 1 ЯНВАРЯ ПО 25 ДЕКАБРЯ 2025 Г. ПО СРАВНЕНИЮ С АНАЛОГИЧНЫМ ПЕРИОДОМ 2023-2024 ГГ. ПО ДАННЫМ ФРМДС ЕГИСЗ)

Ранговое место в % умерших в 2025 г.	Основной классы причин смерти	2023	2024	2025	Δ 2025 к 2024, чел.	Δ 2025 к 2024, %
100%	Всего умерших, от всех причин	5024	4733	4217	-516	-10,9%
1 (44,2%)	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96)	2226	2047	1865	-182	-8,9%
	P02 Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек	60	52	34	-18	-34,6%
	P20-P21 Внутритрусовая гипоксия и асфиксия при родах	119	130	103	-27	-20,8%
	P22 Дыхательное расстройство у новорожденного (диспнея)	211	183	166	-17	-9,3%
	P23 Врожденная пневмония	282	260	228	-32	-12,3%
	P24-P28 Другие респираторные состояния у новорожденного	153	152	128	-24	-15,8%
	P36 Бактериальный сепсис новорожденного	336	331	344	13	3,9%
	P50-P54 Геморрагические нарушения у плода и новорожденного	305	309	286	-23	-7,4%
	P55-P61 Гемолитическая болезнь и другие виды желтух	34	26	19	-7	-26,9%
	Остальные перинатальные состояния	726	604	557	-47	-7,9%
2 (19,7%)	Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99)	960	898	830	-68	-7,6%
	Q00-Q02, Q04, Q06-Q07 Другие врожденные аномалии развития нервной системы	23	29	16	-13	-44,8%
	Q20-Q24 Врожденные аномалии развития сердца	340	286	283	-3	-1,0%
	Q25-Q28 Другие врожденные аномалии развития системы кровообращения	115	115	98	-17	-14,8%
	Q30-Q34 Врожденные пороки развития органов дыхания	30	34	35	1	2,9%
	Q35-Q45 Врожденные аномалии развития органов пищеварения	58	61	49	-12	-19,7%
	Q60-Q64 Врожденные аномалии развития мочевыделительной системы	25	26	22	-4	-15,4%
	Q90-Q99 Синдром Дауна и другие хромосомные аномалии	58	55	45	-10	-18,2%
	Прочие врожденные аномалии развития	311	292	282	-10	-3,4%
3 (12,8%)	Симптомы, признаки и отклонения от нормы <...> (R00-R99)	668	650	540	-110	-16,9%
4 (5,3%)	Внешние причины смерти (S00-T98, V01-Y98)	241	235	222	-13	-5,5%
5 (4,9%)	Болезни органов дыхания (J00-J99)	263	259	205	-54	-20,8%
	J18 Пневмония без уточнения возбудителя	162	157	109	-48	-30,6%
	J12 Вирусная пневмония	11	21	9	-12	-57,1%
	J15 Бактериальная пневмония	15	24	21	-3	-12,5%
	J06 Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	13	10	20	10	в 2 раза
	Другие болезни органов дыхания	62	47	46	-1	-2,1%
6 (3,3%)	Болезни нервной системы (G00-G99)	195	205	141	-64	-31,2%
	G83 Другие поражения головного мозга (повреждение головного мозга анкирическое, энцефалопатия, синдром Реле и др.)	72	80	63	-17	-21,3%
	G03 Менингит, обусловленный другими и неуточненными причинами	4	5	5	0	0,0%
	G00 Бактериальный менингит	9	12	6	-6	-50,0%
	G04-G05 Энцефалит, миелит и энцефаломиелит	10	19	7	-12	-63,2%
	G81 Гидроцефалия	28	32	17	-15	-46,9%
	Другие болезни нервной системы	72	57	43	-14	-24,6%
7 (2,8%)	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)	166	180	116	-64	-35,6%

Источник: данные ФРМДС ЕГИСЗ, без учета медицинских свидетельств о смерти, выданных взамен предварительных и взамен окончательных.

Данные приведены без учета поздних регистраций (разница между датой наступления и регистрации смерти – более 12 месяцев)

Рис. 8. Пример виджета. Изменение числа умерших в возрасте до 1 года от внешних причин смерти (за период с 1 января по 25 декабря 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом 2023–2024 гг. по данным ФРМДС ЕГИСЗ)
Fig. 8. Widget example. Changes in the number of deaths under 1 year of age from external causes of death (from January 1 to December 25, 2025, compared to the same period in 2023–2024, according to FRMDC EGISZ data)



ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛА УМЕРШИХ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА ОТ ВНЕШНИХ ПРИЧИН СМЕРТИ (ЗА ПЕРИОД С 1 ЯНВАРЯ ПО 25 ДЕКАБРЯ 2025 Г. ПО СРАВНЕНИЮ С АНАЛОГИЧНЫМ ПЕРИОДОМ 2023-2024 ГГ. ПО ДАННЫМ ФРМДС ЕГИСЗ)

Основные классы причин смерти		2023	2024	2025	Δ 2025 к 2024, чел.	Δ 2025 к 2024, %
100%	Всего умерших, от всех причин	5024	4733	4217	-516	-10,9%
4 (5,3%)	Внешние причины смерти (S00-T98, V01-Y98)	241	235	222	-13	-5,5%
	V01-Y99 Транспортные несчастные случаи	32	19	27	8	42,1%
	W00-X59 Несчастные случаи кроме транспортных	139	128	124	-4	-3,1%
	X85-Y09 Убийства	7	4	8	4	в 2 раза
	Y10-Y34 Повреждения с неопределенными намерениями	49	69	59	-10	-14,5%
	Другие и неуточненные внешние причины, травмы и отравления	13	15	4	-11	-73,3%

Число зарегистрированных умерших в возрасте до 1 года от отдельных внешних причин по регионам России в 2025 г.*

Транспортные несчастные случаи		Несчастные случаи с угрозой дыханию	
Российская Федерация	27	Российская Федерация	98
Тульская область	2	Свердловская область	10
Челябинская область	2	Забайкальский край	5
Новгородская область	2	Чувашская Республика	4
Республика Крым	2	Волгодонская область	4
Новосибирская область	2	Республика Дагестан	4
Ленинградская область	1	Республика Тыва	4
Воронежская область	1	Иркутская область	6
Республика Саха (Якутия)	1	Курганская область	4
Курская область	1	Красноярский край	4
Кемеровская область	1	Нижегородская область	3
Липецкая область	1	Краснодарский край	3
Ростовская область	1	Пензенская область	3
Владимирская область	1	Брянская область	3
Ярославская область	1	Томская область	3
Московская область	1	Республика Коми	2
Республика Тыва	1	Тамбовская область	2
Оренбургская область	1	Тюменская область	2
Амурская область	1	Республика Марий Эл	2
Пензенская область	1	Хабаровский край	2
Саратовская область	1	Смоленская область	2
Тамбовская область	1	Ямало-Ненецкий АО	2
		Алтайский край	2
		Ставропольский край	2
		Московская область	2

* Для несчастных случаев с угрозой дыханию показаны субъекты с 2 и более случаями

Источник: ФРМДС ЕГИСЗ, без учета медицинских свидетельств о смерти, выданных взамен предварительных и взаим окончательных. Данные приведены без учета поздних регистраций (разница между датой наступления и регистрации смерти – более 12 месяцев)

Умершие от несчастных случаев, кроме транспортных, в 2025 г. (124 чел.), в т.ч.:

- Вдыхание содержимого желудка – 35 чел. (28,2%);
- Случайное удушение во время сна – 27 чел. (21,8%);
- Вдыхание и заглатывание пищи – 27 чел. (21,8%);
- Случайное утопление – 7 чел. (5,6%);
- Случайное отравление окисью углерода – 4 чел. (3,2%);
- Вдыхание инородного тела – 3 чел. (2,4%).

Умершие от транспортных несчастных случаев в 2025 г. (27 чел.):

- Пассажир, находившийся в легковом автомобиле – 23 чел. (85,2%);
- Лицо, пострадавшее от наезда легкового автомобиля – 2 чел. (7,4%);
- Обстоятельства гибели не указаны – 2 чел. (7,4%).

Рис. 9. Пример виджета. Изменение числа умерших в возрасте до 1 года от некоторых инфекционных и паразитарных болезней (за период с 1 января по 25 декабря 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом 2023–2024 гг. по данным ФРМДС ЕГИСЗ)

Fig. 9. Widget example. Changes in the number of deaths under 1 year of age from certain infectious and parasitic diseases (from January 1 to December 25, 2025, compared to the same period in 2023–2024, according to FRMDC EGISZ data)



ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛА УМЕРШИХ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА ОТ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ЗА ПЕРИОД С 1 ЯНВАРЯ ПО 25 ДЕКАБРЯ 2025 Г. ПО СРАВНЕНИЮ С АНАЛОГИЧНЫМ ПЕРИОДОМ 2023-2024 ГГ. ПО ДАННЫМ ФРМДС ЕГИСЗ)

Основные классы причин смерти		2023	2024	2025	Δ 2025 к 2024, чел.	Δ 2025 к 2024, %
100%	Всего умерших, от всех причин	5024	4733	4217	-516	-10,9%
7 (2,8%)	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)	166	180	116	-64	-35,6%
	A40-A41 Сепсис	31	58	23	-35	-60,3%
	A37 Коклюш	12	19	4	-15	-78,9%
	B33-B34 Другие вирусные болезни	27	27	20	-7	-25,9%
	A48-A49 Другие бактериальные инфекции	22	14	11	-3	-21,4%
	A39 Меннгококковая инфекция	17	9	19	10	в 2,1 раза
	A07-A09 Другие кишечные инфекции	14	10	13	3	30,0%
	A04 Инфекционный энтерит	9	7	5	-2	-28,6%
	B25 Цитомегаловирусная болезнь	7	6	3	-3	-50,0%
	B05 Корь	2	2	3	1	50,0%
	Другие инфекционные болезни	25	28	15	-13	-46,4%

Число зарегистрированных умерших в возрасте до 1 года от отдельных инфекционных заболеваний по регионам России *

Российская Федерация	A37 Коклюш	A39 Меннгококковая инфекция	A40-A41 Сепсис	A48-A49 Другие бактериальные инфекции	B05 Корь	B33-B34 Другие вирусные болезни		B25 Цитомегаловирусная болезнь
						Другие вирусные болезни	Цитомегаловирусная болезнь	
Республика Дагестан	4	19	23	11	3	20	3	
Ставропольский край	3		4	2	3	1		
Ростовская область	1		5					
Томская область		2						
Иркутская область		1						
Новгородская область		2				2		
Омская область		1						
Московская область		2						
Чеченская Республика		1		3				
Свердловская область		1				4		
Астраханская область		1				1		
Хабаровский край		1		2		4		
Саратовская область		1						
Пензенская область		1						
Краснодарский край		1		2				
Республика Бурятия		1						1
Забайкальский край		1		1				
Алтайский край		1				1		
г. Москва				3				
г. Санкт-Петербург			1					
Пермский край		2		1				
Приморский край		1						
Калининградская область		1						1
Красноярский край		1		1				
Смоленская область		1		1				

* показаны субъекты с 2 и более случаями смерти от причин класса «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни»

Источник: данные ФРМДС ЕГИСЗ, без учета медицинских свидетельств о смерти, выданных взамен предварительных и взаим преарварительных. Данные приведены без учета поздних регистраций (разница между датой наступления и регистрации смерти – более 12 месяцев)

Рис. 10. Пример виджета. Число умерших в возрасте до 1 года от отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, по субъектам Российской Федерации за январь — 18 декабря 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом 2024 г. по данным ФРМДС ЕГИСЗ на 30.12.2025

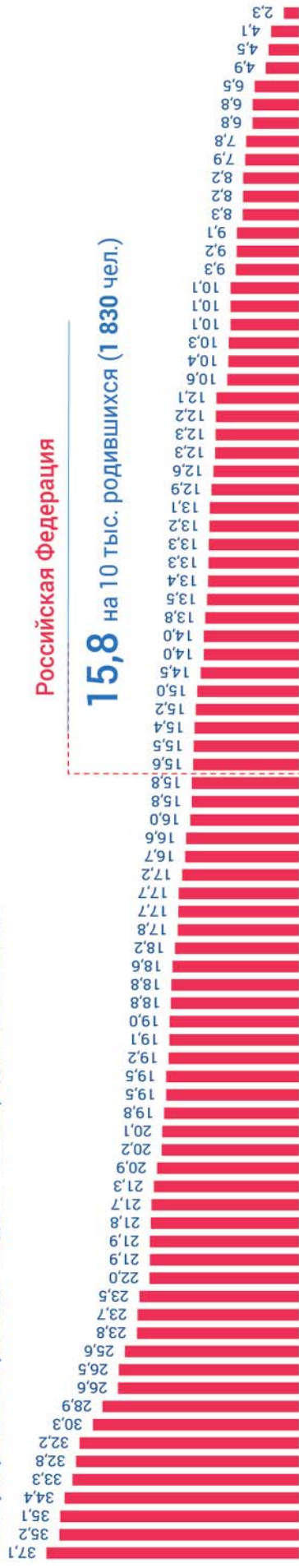
Fig. 10. Widget example. Number of deaths under 1 year of age from certain conditions originating in the perinatal period by regions of Russian Federation from January to December 18, 2025, compared to the same period in 2024, according to FRMDC EGISZ data as of December 30, 2025

УМЕРШИЕ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА ОТ ОТДЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПО СУБЪЕКТАМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ЗА ЯНВАРЬ — 18 ДЕКАБРЯ 2025 Г. ПО ДАННЫМ ФРМДС ЕГИСЗ, ФРМСР и Росстата на 30.12.2025)



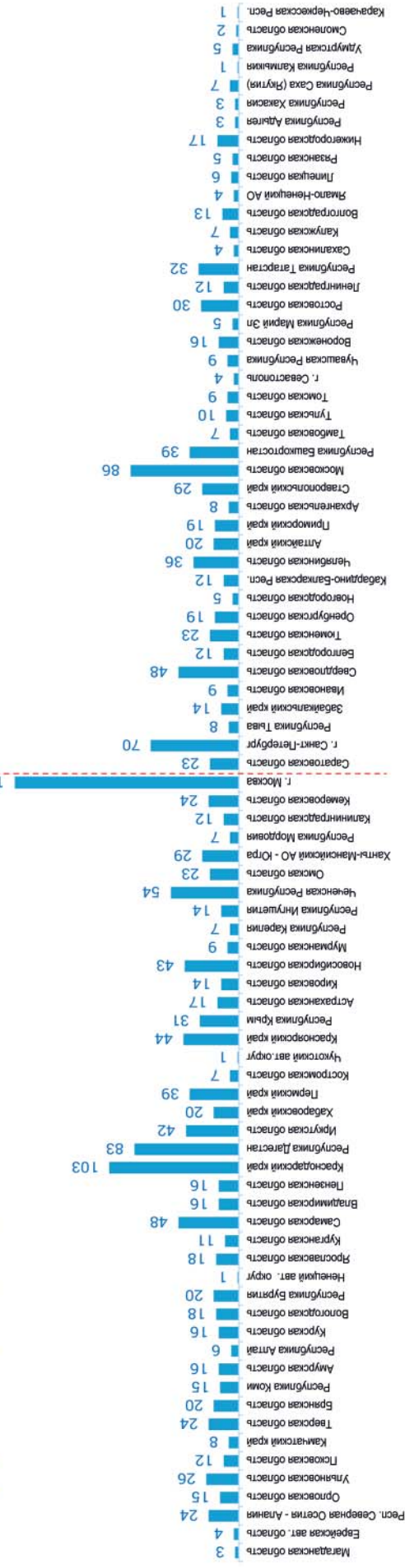
Число умерших в возрасте до 1 года, на 10 тыс. родившихся живыми



Российская Федерация

15,8 на 10 тыс. родившихся (1 830 чел.)

Число умерших в возрасте до 1 года, чел.



Источник: данные ФРМДС ЕГИСЗ, без учета медицинских свидетельств о смерти, выданных взамен предварительных и взамен окончательных. Данные приведены без учета последних регистраций (разница между датой наступления и регистрации смерти – более 12 месяцев)

Рис. 11. Распределение зарегистрированных умерших в возрасте до 1 года в г. Санкт-Петербурге от врожденных аномалий по месту жительства, медицинской организации и отдельным причинам смерти за период с 1 января по 27 ноября 2025 г. по данным ФРМДС ЕГИСЗ

Fig. 11. Distribution of registered deaths under 1 year of age in Saint Petersburg from congenital anomalies by place of residence, medical organization, and causes of death for the period from January 1 to November 27, 2025, according to FRMDC EGISZ data



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ УМЕРШИХ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ОТ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПО МЕСТУ ЖИТЕЛЬСТВА, МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И ОТДЕЛЬНЫМ ПРИЧИНАМ СМЕРТИ ЗА ПЕРИОД С 1 ЯНВАРЯ ПО 27 НОЯБРЯ 2025 Г.

Медицинская организация, выдавшая МСС	Код МКБ-10	Расшифровка	по месту жительства				Нет данных
			Всего	Санкт-Петербург	Ленинградская область	Другие регионы	
Всего	Всего		43	11	5	19	8
СПБ ГБУЗ "Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий"	Q20.3	Дискордантное соединение желудочково-артериальное	20	7	4	6	3
	Q22.0	Атрезия клапана легочной артерии	3	2	1	1	
	Q22.5	Аномалия Эбштейна	1			1	
	Q23.4	Гипоплазия синдром левосторонней гипоплазии сердца	5	1		4	
	Q89.7	Аномалия множественная	9	4	3		2
	Q91.3	Трисомия 18	1				1
	Всего		12	2		9	1
ФГБОУ ВО "САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ" МЗ РФ	Q20.3	Дискордантное соединение желудочково-артериальное	1			1	
	Q22.5	Аномалия Эбштейна	1				1
	Q26.2	Аномалия легочного венозного соединения полная	2			2	
	Q26.3	Аномалия легочного венозного соединения частичная	2			2	
	Q79.0	Грыжа диафрагмы врожденная	3	1			2
	Q89.7	Аномалия множественная	3	1		2	
	Всего		6			4	2
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России	Q20.3	Транспозиция крупных сосудов	1			1	
	Q20.8	Другие врожденные аномалии сердечных камер	3			2	1
	Q24.8	Другие врожденные аномалии сердца	1			1	
	Q33.6	Гипоплазия легкого	1				1
Всего		3		1		2	
ГБУЗ Ленинградской области БСМЭ	Q41.0	Стеноз двенадцатиперстной кишки врожденный	1				1
	Q44.7	Аладжилля синдром	1		1		
	Q89.7	Аномалия множественная	1				1
СПБ ГБУЗ Городской перинатальный центр 1	Q20.3	Транспозиция крупных сосудов полная	1	1			
	Q24.9	Болезнь сердца врожденная	1	1			

- отображение результатов анализа данных на аналитических панелях (виджетах) в удобном для восприятия формате;
- доступность вышеуказанных аналитических панелей еженедельно в ЕГИСЗ, что делает визуализацию оперативных данных доступной для всех исполнительных органов власти в сфере охраны здоровья регионов по принципу «единого окна»;
- применение по аналогии разработанного комплекса показателей, рассчитанных на основе первичных данных в субъектах Российской Федерации, для анализа работы медицинских организаций с декомпозицией до зон обслуживания и врачебных участков на уровне субъектов. Последние уровни декомпозиции — с федерального уровня до участка — в настоящий момент находятся в разработке;
- набор показателей и периодичность их расчета могут быть изменены в зависимости от запроса организаторов здравоохранения;
- наборы показателей, рассчитанных на основе данных из информационных систем, могут использоваться для построения системы интегральных оценок эффективности деятельности органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья.

Интерпретация результатов исследования

В научной литературе аналитика больших данных рассматривается как основополагающий инструмент в управленческом контексте, применяемый к организации здравоохранения. Таким образом, обновление подходов к управлению здравоохранением на основе первичных данных, в том числе оперативного анализа показателей смертности населения, будет служить хорошей основой для принятия управленческих решений и разработки необходимых мер по повышению доступности и качества медицинской помощи с целью увеличения темпов снижения младенческой смертности.

Комплексный мониторинг младенческой смертности позволяет разрабатывать целенаправленные, основанные на доказательствах стратегии вмешательства, которые могут значительно снизить смертность среди младенцев.

Это подтверждается на основе опубликованных примеров из других стран. Так, P. Nogueira и соавт. на основе опыта Португалии показывают эффективность мониторинга младенческой смертности в режиме реального времени как важного инструмента для политиков и медицинских работников и подчеркивают важность показателей здоровья в режиме реального времени в управлении кризисами общественного здравоохранения [3]. С. Kroelinger и B. Gladders показали, как данные статистики рождаемости и смертности помогли штату Делавэр (США) выявить ключевые различия в показателях смертности, что привело к целенаправленным мерам по подготовке к зачатию и профилактике преждевременных родов [4].

Система мониторинга показателей смертности с 2020 г. применяется Минздравом России для отслеживания изменений показателей смертности всего населения [9]. В частности, в период пандемии COVID-19 на основе данных оперативного мониторинга принимались решения о направлении бригад врачей в субъекты Российской Федерации для оказания практической и организационно-методической помощи, проведения контрольно-надзорных мероприятий и др.

Анализ данных о смертности позволяет получить информацию о состоянии здоровья населения, проблемах, связанных с организацией и оказанием медицинской помощи в организациях службы родовспоможения и детства, и является основой для принятия управленческих реше-

ний, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи беременным женщинам и детям. Обеспечение системы управления здравоохранением оперативными данными с любой частотой срезов, включающий широкий набор характеристик умерших младенцев, декомпозированных по причинам смерти, месту проживания, месту наступления смерти, медицинской организации, выдавшей медицинское свидетельство о смерти, позволяет корректировать меры, направленные на повышение качества и доступности акушерской помощи, совершенствовать технологии перинатальной медицины, оказания помощи детям в возрасте до 1 года и оценивать эффективность работы региональных систем здравоохранения в сфере охраны здоровья матери и ребенка.

Апробация

Результаты анализа показателей младенческой смертности в рамках еженедельного мониторинга были использованы на официальных совещаниях с руководителями исполнительных органов власти в сфере охраны здоровья, главными внештатными специалистами Минздрава и регионов, руководителями федеральных медицинских организаций. Размещаются еженедельно в ЕГИСЗ для использования в работе.

Ограничения исследования

1. Для отдельных субъектов Российской Федерации могут наблюдаться расхождения коэффициента младенческой смертности с данными Росстата на конкретную дату выгрузки из информационных систем, которые связаны с техническими ошибками в процессе передачи данных. Также, в некоторых регионах с малым числом родившихся и умерших в возрасте до 1 года расхождения могут наблюдаться между выгрузками на конкретную дату и время. При этом корректировка данных может быть реализована путем дополнительных выгрузок, устранения ошибок и дозагрузки данных в информационные системы службой технической поддержки.
2. Текущая версия оперативного еженедельного мониторинга в течение года может содержать до 20% предварительных медицинских свидетельств о смерти, причина смерти в которых в последующем может быть уточнена в соответствии с приказом Минздрава России от 15 апреля 2021 г. № 352н «Об утверждении учетных форм медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти, и порядка их выдачи» [10] путем выдачи медицинских свидетельств взамен предварительных и взамен окончательных. Это следует учитывать при проведении оперативного анализа младенческой смертности по причинам смерти, особенно в случаях, когда причина смерти в предварительных свидетельствах не установлена до получения результатов лабораторных исследований и других сведений (код МКБ-10 — R99).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Министерством здравоохранения Российской Федерации отработана система еженедельных аналитических отчетов о младенческой смертности, включая разрез по регионам, причинам смерти, динамические ряды и интегральные оценки. Результаты этого мониторинга являются основой принятия управленческих решений по совершенствованию организации медицинской помощи в сфере охраны здоровья матери и ребенка и оценки эффективности принятых решений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Г. Котова — руководство исследованием, определение концепции, анализ данных, разработка методологии, валидация, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.К. Папанова — работа с данными, анализ данных, разработка методологии, валидация, визуализация,

написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Evgeniya G. Kotova — study management, concept definition, data analysis, methodology development, validation, manuscript review and editing.

Elena K. Papanova — data processing, data analysis, methodology development, validation, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Е.Г. Котова

<https://orcid.org/0009-0005-2025-3157>

Е.К. Папанова

<https://orcid.org/0000-0002-3288-4926>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Андреев Е.М. Неравенство в младенческой смертности среди населения современной России // *Вопросы статистики*. — 2020. — Т. 27. — № 2. — С. 48–62. — doi: <https://doi.org/10.34023/2313-6383-2020-27-2-48-62> [Andreev EM. Inequality in Infant Mortality Among Population of Modern Russia. *Voprosy statistiki*. 2020;27(2):48–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34023/2313-6383-2020-27-2-48-62>]
2. Nolte E, McKee M. Measuring the Health of Nations: Analysis of Mortality Amenable to Health Care. *BMJ*. 2003;327(7424):1129. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7424.1129>
3. Nogueira P, Elias C, Camarinha C, et al. Monthly Tracking of Infant Mortality in Portugal: Post-COVID Trends. *Eur J Public Health*. 2024;34(Suppl 3):ckae144.2128. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckae144.2128>
4. Kroelinger C, Gladders B. Using scientific evidence to shape research, intervention programs, and policy in a statewide effort to reduce infant mortality, 2004–2009. *Del Med J*. 2010;82(8):273–284.
5. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 96–106. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2102> [Baranov AA, Albitskiy VYu, Namazova-Baranova LS. Child Mortality in Russia: Situation, Challenges and Prevention Aims. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(2):96–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2102>]
6. Приказ Минздрава России от 27.12.2011 № 1687н (с изменениями от 13.10.2021 № 987н) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». [Order of the Ministry of Health of Russian Federation dated December 27, 2011 No. 1687n (as amended on October 13, 2021 No. 987n) “O medicinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke ego vydachi”. (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/ea2d9b65432bfa5119b775a55becf56a5579460f/?ysclid=mlnnohetdh51402788. Ссылка активна на 15.02.2026.
7. Макаренцева А.О. Достижения перинатальной реформы и резервы дальнейшего сокращения младенческой смертности в России // *Демографическое обозрение*. — 2023. — Т. 10. — № 3. — С. 62–81. — doi: <https://doi.org/10.17323/demreview.v10i3.17970> [Makarentseva AO. Achievements of perinatal reform and the capacity for further reduction of infant mortality in Russia. *Demographic Review*. 2023;10(3):62–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17323/demreview.v10i3.17970>]
8. Федеральный план статистических работ, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 6 мая 2008 г. № 671-р (с учетом изменений, внесенных распоряжением Правительства Российской Федерации от 05.08.2025 № 2101-р). [Federal plan of statistical work, approved by the Order of the Government of the Russian Federation dated May 6, 2008 No. 671-p (taking into account the amendments introduced by the Order of the Government of the Russian Federation dated August 5, 2025 No. 2101-p) (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/6388294>. Ссылка активна на 15.02.2026.
9. Котова Е.Г., Папанова Е.К. Управление здравоохранением на основе анализа первичных данных // *Национальное здравоохранение*. — 2025. — Т. 6. — № 3. — С. 20–30. — doi: <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2025.6.3.20-30> [Kotova EG, Papanova EK. Healthcare management based on primary data analysis. *National Health Care (Russia)*. 2025;6(3):20–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2025.6.3.20-30>]
10. Приказ Минздрава России от 15.04.2021 г. № 352н «Об утверждении учетных форм медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти, и порядка их выдачи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 15, 2021 No. 352n “Ob utverzhdenii uchetnykh form medicinskoj dokumentacii, udostoverayushchej sluchai smerti, i poryadka ih vydachi”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/400835995>. Ссылка активна на 15.02.2026.
11. Постановление Правительства Российской Федерации от 03.02.2022 № 99 «Об утверждении Правил ведения Федерального реестра медицинских документов о смерти». [Resolution of the Government of the Russian Federation dated February 03, 2022 No. 99 “Ob utverzhdenii Pravil vedeniya Federal'nogo reestra medicinskih dokumentov o smerti”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/403498400>. Ссылка активна на 15.02.2026.
12. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 23.07.2025) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2026). [Federal Law dated November 21, 2011 No. 323-FZ (as amended dated July 23, 2025) “Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii” (with amendments and additions, entered into force dated January 01, 2026). (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/12191967>. Ссылка активна на 15.02.2026.
13. Приказ Минздрава России от 13.10.2021 № 987н «Об утверждении формы документа о рождении и порядка его выдачи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 13, 2021 No. 987n “Ob utverzhdenii formy dokumenta o rozhdenii i poryadka ego vydachi”. (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403032571>. Ссылка активна на 15.02.2026.
14. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 30.06.2021 № 375 «Об утверждении методик расчета показателей «Смертность детей в возрасте 0–4 года на 1000 родившихся живыми» ежемесячно в годовом выражении, «Смертность детей в возрасте 0–17 лет на 100 тыс. человек соответствующего возраста» ежемесячно в годовом выражении и «Младенческая смертность (на 1 тыс. родившихся живыми)» ежемесячно в годовом выражении». [Order of the Federal State Statistics Service dated June 30, 2021 No. 375 “Ob utverzhdenii metodik rascheta pokazatelej “Smertnost' detej v vozraste 0–4 goda na 1000 rodivshixsya zhivymi” pomesyachno v godovom vyrazhenii, “Smertnost' detej v vozraste 0–17 let na 100 tys. chelovek sootvetstvuyushchego vozrasta” pomesyachno v godovom vyrazhenii i “Mladencheskaya smertnost' (na 1 tys. rodivshixsya zhivymi)” pomesyachno v godovom vyrazhenii”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/404724277>. Ссылка активна на 15.02.2026.
15. Bégaud B, Martin K, Abouelfath A, et al. An easy to use method to approximate Poisson confidence limits. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(3):213–216. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-004-6517-4>
16. Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment. In: *Washington State Department of Health: Official website*. July 13, 2012. Available online: <https://doh.wa.gov/data-and-statistical-reports/data-guidelines>. Accessed on February 15, 2026.
17. Андреев Е.М., Школьников В.М. Оперативная статистическая информация о населении: возможности и ограничения // *Вопросы статистики*. — 2016. — № 3 — С. 72–82. — doi: <https://doi.org/10.34023/2313-6383-2016-0-3-72-82> [Andreev EM, Shkolnikov VM. Short-term population statistics: possibilities and limitations. *Voprosy statistiki*. 2016;(3):72–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34023/2313-6383-2016-0-3-72-82>]

Н.С. Подчерняева¹, Т.В. Зубарева¹, Н.Д. Вашакмадзе^{2, 3}, М.К. Осминина¹, О.В. Батырева¹, А.К. Карамурзина¹, Е.С. Жолобова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

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

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

Дифференциальная диагностика мягкой формы мукополисахаридоза I типа (синдрома Шейе) и ювенильной системной склеродермии (клиническое наблюдение)

Контактная информация:

Подчерняева Надежда Степановна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), врач-педиатр, врач-ревматолог

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (916) 327-27-20, e-mail: n-cherny2011@mail.ru

Статья поступила: 13.10.2025, принята к печати: 16.04.2026

Обоснование. Для мягких форм мукополисахаридоза I типа (МПС I) — синдромов Гурлер – Шейе и Шейе — характерны позднее появление и неспецифичность симптомов. В частности, доминирующее в клинической картине поражение суставов может послужить причиной ошибочного первоначального диагноза ревматического заболевания.

Описание клинического случая. У девочки С. в возрасте 4 лет 8 мес впервые заметили ограничение движений в суставах кистей. В возрасте 5 лет 1 мес был выявлен симметричный полиартрит с поражением крупных и мелких суставов верхних и нижних конечностей с контрактурами, антинуклеарный фактор в титре 1 : 160, диагностирован ювенильный идиопатический артрит. В возрасте 5 лет 2 мес кроме полиартрита отметили уплотнение и снижение эластичности кожи кистей, предплечий, стоп и голеней, ограничение открывания рта, выявили поражение желудочно-кишечного тракта (недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс), что определило диагноз лимитированной формы ювенильной системной склеродермии. На фоне противоревматической терапии (метилпреднизолон, метотрексат) отмечено уменьшение плотности кожи, увеличение амплитуды движений в суставах. Особенности клиники и течения заставили продолжить диагностический поиск. Выполнена энзимодиагностика, выявлено снижение активности альфа-идуронидазы до 0,06 мкмоль/л (норма 1,00–25,00 мкмоль/л), проведено количественное измерение гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, общая концентрация ГАГ — 20,0 мг/ммоль креатинина (возрастная норма 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина). Методом одномерного электрофореза ГАГ выявлена повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой. Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ экзона 2 и 7 гена IDUA: обнаружены патогенный вариант с.208C>T (pGln70Term), полученный от отца, и изменение нуклеотидной последовательности с.878_889dup, приводящее к замене p.Thr293_Tyr2, полученное от матери, в комплаунд-гетерозиготном состоянии. Установлен диагноз: «МПС I, синдром Шейе». **Заключение.** При проведении дифференциальной диагностики у пациентов с особенными суставными изменениями педиатрам и детским ревматологам следует в протоколы обследования включать молекулярно-генетические методы для своевременного выявления наследственных заболеваний, и в частности мягких форм МПС I.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Шейе, ювенильная системная склеродермия, дифференциальная диагностика, дети

Для цитирования: Подчерняева Н.С., Зубарева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Осминина М.К., Батырева О.В., Карамурзина А.К., Жолобова Е.С. Дифференциальная диагностика мягкой формы мукополисахаридоза I типа (синдрома Шейе) и ювенильной системной склеродермии (клиническое наблюдение). *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(2):67–77. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3035>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — это тяжелое генетическое мультисистемное заболевание, обусловленное дефицитом лизосомного фермента альфа-Л-идуронидазы (IDUA) [1], с участием которого осуществляется гидролиз гликозидных связей в концевых остатках

альфа-Л-идуроновой кислоты сложных гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата (ДС) и гепарансульфата (ГС). Сниженная активность альфа-Л-идуронидазы обуславливает недостаточную деградацию этих молекул. Нерасщепленные ГС и особенно ДС накапливаются в лизосомах клеток и внеклеточном матриксе, иници-

ируя сложный каскад патологических процессов, что в конечном итоге приводит к постепенному формированию многочисленных морфологических изменений в тканях и органах с последующим нарушением их функции и появлению соматической манифестации [2, 3]. Согласно МКБ-10, заболевание относится к классу IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ»: E76.0 Мукополисахаридоз I типа.

МПС I наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание и с одинаковой частотой встречается у мальчиков и у девочек [4]. Распространенность МПС I варьирует и в среднем составляет 1 случай на 100 тыс. живорожденных [4–6].

Исторически было принято выделять три клинических фенотипа МПС I: синдром Гурлер — наиболее тяжелая форма (МПС IH); синдром Шейе — наиболее легкая форма (МПС IS) и синдром Гурлер – Шейе — промежуточная форма (МПС IH/S). Эта классификация была основана на возрасте появления симптомов и их выраженности, скорости прогрессирования заболевания, наличии и тяжести поражения центральной нервной системы (ЦНС). С практической точки зрения более удобна бинарная классификация, при которой пациенты делятся на две категории: с тяжелым течением заболевания (синдром Гурлер) и с более легким течением заболевания (синдромы Гурлер – Шейе и Шейе). Эта классификация облегчает принятие решения о выборе одобренных в настоящее время методов лечения МПС I: трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительной терапии (ФЗТ) ларонидазой [7].

Тяжелый фенотип МПС I (синдром Гурлер) обусловлен отсутствием или крайне низкой активностью IDUA, при этом при рождении ребенок может выглядеть вполне здоровым, однако симптомы появляются в течение первых месяцев жизни.

Уже в первые месяцы жизни можно выявить пупочную или паховые грыжи [8] и обширный кожный меланоцитоз (монгольские пятна) [9]. Одним из ранних проявлений МПС IH является груднопоясничный кифоз [8]. К другим изменениям позвоночника относят спондилолистез, платиспондилию, гипоплазию зубовидного отростка С2. При рентгенологическом исследовании выявляют множественный дизостоз. Типичным проявлением МПС I является прогрессирующая артропатия с поражением мелких и крупных суставов, которая проявляется ограничением подвижности суставов, камптодактилией пальцев кистей («когтистая лапа») и стоп, вальгусной деформацией тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, плоско-абдукционно-вальгусной деформацией стоп [10]. У пациентов с тяжелой формой МПС I обычно очень низкий рост [11].

У пациентов наблюдается выраженная задержка развития, которая приводит к тяжелой умственной отсталости [12]. Поражение ЦНС может включать повреждение белого вещества, расширение периваскулярных пространств, гидроцефалию, атрофию головного мозга, компрессионную миелопатию и др. [13].

Огрубление черт лица (гаргоилизм) является одним из наиболее ярких проявлений МПС IH. К типичным проявлениям лицевого дисморфизма относят комбинацию выпу-

Nadezhda S. Podchernyaeva¹, Tatyana V. Zubareva¹, Nato D. Vashakmadze^{2, 3}, Mariya K. Osminina¹, Oksana V. Batyreva¹, Angela K. Karamurzina¹, Elena S. Zholobova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

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

Differential Diagnosis of Mild Form of Mucopolysaccharidosis Type I (Scheie Syndrome) and Juvenile Systemic Scleroderma (Case Study)

Background. Mild forms of mucopolysaccharidosis type I (MPS I), Hurler – Scheie and Scheie syndromes, are characterized by late onset and non-specific symptoms. Particularly, the clinically dominant joint may lead to misdiagnosis of rheumatic disease. **Case description.** Girl S., at the age of 4 years 8 months, has shown limitation in hands' joints movements. Later at the age of 5 years and 1 month symmetrical polyarthritis with damage of large and small joints of upper and lower limbs with contractures was revealed; antinuclear factor was 1 : 160; and juvenile idiopathic arthritis was diagnosed. Then at the age of 5 years 2 months diagnosis has changed to limited form of juvenile systemic scleroderma due to additional symptoms onset: induration and elasticity decrease of hands, forearms, feet and lower legs skin, restriction of mouth opening, gastrointestinal tract lesions (cardia insufficiency, gastroesophageal reflux). Management with antirheumatic therapy (methylprednisolone, methotrexate) resulted in decreased skin density and increased amplitude of joints movements. Clinical features and disease course forced us to continue the diagnostic search. Enzyme diagnostics was performed: decrease in alpha-iduronidase activity to 0.06 μmol/L (normal range 1.00–25.00 μmol/L) was revealed. Quantitative analysis of glycosaminoglycans (GAG) in urine was performed: total GAG level was 20.0 mg/mmol creatinine (age limit 0.8–24.9 mg/mmol creatinine). One-dimensional GAG electrophoresis has revealed increased heparan sulfate and dermatan sulfate urinary excretion. Direct automatic sequencing of exons 2 and 7 of the IDUA gene revealed pathogenic variant c.208C>T (p.Gln70Term), from the father, and change in the nucleotide sequence c.878_889dup leading to the replacement of p.Thr293_Tyr2, from mother, in compound heterozygous state. The diagnosis of “MPS I, Scheie syndrome” was established. **Conclusion.** Pediatricians and pediatric rheumatologists should include molecular genetic methods in the examination protocols for the timely detection of hereditary diseases, particularly mild forms of MPS I, when conducting differential diagnosis in patients with specific articular changes.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Scheie syndrome, juvenile systemic scleroderma, differential diagnosis, children

For citation: Podchernyaeva Nadezhda S., Zubareva Tatyana V., Vashakmadze Nato D., Osminina Mariya K., Batyreva Oksana V., Karamurzina Angela K., Zholobova Elena S. Differential Diagnosis of Mild Form of Mucopolysaccharidosis Type I (Scheie Syndrome) and Juvenile Systemic Scleroderma (Case Study). *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):67–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3035>

клого лба и широкой переносицы, выдающуюся среднюю часть лица и утолщение губ. Отмечаются гипертрихоз и аномалии полости рта (макроглоссия, мелкие и широко расположенные зубы, утолщение десен) [14]. Характерны задержка прорезывания зубов, одонтоидная дисплазия, уплощение или увеличение альвеолярных отростков [15]. Аномалии черепа могут включать J-образный симптом турецкого седла, долихоцефалию и утолщение теменной кости, скафоцефалию, макроцефалию [16].

Для больных МПС I характерны рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, обструкция верхних дыхательных путей во время сна, что может привести к обструктивному апноэ [17]. У пациентов младшего возраста хронический средний отит может повлечь за собой кондуктивную тугоухость, а у пациентов более старшего возраста часто наблюдается нейросенсорная тугоухость, вызванная накоплением ГАГ в улитке, слуховом нерве и стволе головного мозга [18].

Для клинической картины МПС I типично поражение сердечно-сосудистой системы. Обычно отмечается прогрессирующее утолщение створок сердечных клапанов, приводящее к недостаточности и/или стенозу клапанов, преимущественно митрального и аортального [19]. Сердечно-сосудистые проявления могут также включать гипертрофию левого желудочка, кардиомиопатию, системную или легочную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и расширение корня аорты [20, 21].

Накопление ГАГ и разрушение коллагеновых фибрилл приводят к помутнению роговицы у большинства пациентов, что вызывает снижение остроты зрения, которое может усугубляться атрофией диска зрительного нерва, глаукомой, ретинопатией и аномалиями рефракции (в основном гиперметропией) [22]. При отсутствии специфического лечения летальный исход у пациентов с МПС I обычно наступает в течение первого десятилетия жизни, его причинами наиболее часто являются прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность из-за обструкции дыхательных путей, респираторная инфекция [1].

Синдромы Гурлер – Шейе и Шейе отличаются более поздним началом, более медленным прогрессированием и сохранением интеллекта. Пациенты с этими фенотипами могут дожить до зрелого возраста [3]. Если фенотип синдрома Гурлер достаточно четко очерчен, то синдромы Гурлер – Шейе и Шейе имеют широкий фенотипический спектр с менее четкими разделительными границами, и молекулярные различия между этими подтипами МПС I также не выявлены [23]. В связи с этим активно проводятся исследования для выявления возможных клинико-генетических ассоциаций [24, 25].

Ген *IDUA* расположен на коротком плече 4-й хромосомы в области *p16.3*. В базе данных мутаций генов человека (HGMD) уже к 2017 г. было зарегистрировано более 300 вариантов гена *IDUA* и установлено, что два распространенных варианта нонсенс-мутаций, *p.Trp402** и *p.Gln70**, вместе составляют 63% причинных вариантов МПС I у европеоидов [23, 26].

Согласно данным международного реестра (<https://clinicaltrials.gov>, NCT00144794), почти у 80% людей с тяжелыми фенотипами МПС I наблюдаются генетические варианты с потерей функции, в то время как у людей с менее тяжелым течением заболевания такие варианты встречаются только в 23% случаев. Генотипы *p.[Trp402*];[Trp402*]*, *p.[Trp402*];[Gln70*]* и *p.[Gln70*];[Gln70*]* составляют 51% от общего числа генотипов пациентов с тяжелым течением заболевания. Наиболее распространенными генотипами у пациентов

с легкими формами являются *p.[Leu490Pro];[Leu490Pro]*, *p.[Pro533Arg];[Pro533Arg]* и *p.[Leu238Gln];[Trp402*]*, они описаны в 28% случаев [15, 23]. Гомозиготность или компаунд-гетерозиготность по двум тяжелым вариантам всегда приводит к тяжелому фенотипу. Несмотря на то, что у 97,5% людей с мягким фенотипом есть по крайней мере один миссенс-вариант, а более 45% являются гетерозиготными носителями варианта с потерей функции, некоторые генотипы связаны с обоими типами заболевания, например, *p.[Pro533Arg];[Pro533Arg]*. Как оказалось, более чем у 50% пациентов с МПС I выявляется уникальный генотип, а некоторые миссенс-варианты были обнаружены при различных фенотипах, что делает сложным прогнозирование фенотипа исключительно на основе информации о генотипе для большого числа пациентов [23].

Важно отметить, что 3% патогенных вариантов гена *IDUA* представляют собой большие делеции, инсерции или сложные перестройки, которые могут быть пропущены традиционными подходами к секвенированию, такими как секвенирование по Сенгеру или секвенирование нового поколения. В подтвержденных случаях, когда выявлен только один патогенный вариант, следует применять альтернативные методы: определение дозы гена или мультилокусное секвенирование. Описаны редкие случаи материнского мозаицизма и известны по крайней мере два аллеля псевдодефицита (снижение активности *IDUA* без признаков накопления гликозаминогликанов), *p.His82Gln* и *p.Ala300Thr*, поэтому интерпретировать функциональное значение вариантов следует с осторожностью и обязательно в сочетании с биохимическими и клиническими данными [15].

Эффект терапии МПС I определяется ранним ее назначением [27], поэтому раннее установление диагноза имеет решающее значение для прогноза. В то же время диагностика мягких форм МПС I вызывает наибольшие трудности из-за относительно позднего появления, неспецифичности и умеренной выраженности клинических проявлений. Данные литературы свидетельствуют о том, что в клинической картине мягких форм МПС I может доминировать суставной синдром [8], что определяет риск установления ошибочного диагноза ревматического заболевания.

Ниже представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее трудности проведения дифференциальной диагностики мягкой формы МПС I и ювенильной системной склеродермии (ЮССД).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациентке

Девочка С., от первой беременности у женщины 30 лет, протекавшей на фоне токсикоза и угрозы прерывания в I триместре (мать находилась на стационарном лечении). Родилась в срок путем кесарева сечения, которое было проведено из-за тазового предлежания плода. Закричала сразу. Масса тела при рождении — 2900 г, длина — 53 см.

Прививалась в соответствии с национальным календарем, побочных явлений после иммунизации не было. Аллергоанамнез не отягощен.

Наследственный анамнез. Наличие у родственников наследственных заболеваний, хромосомной патологии, врожденных пороков родители отрицают. Бабушка по материнской линии страдает «артритом» (точный диагноз не установлен).

Со слов матери, темпы физического и психомоторного развития девочки соответствовали возрасту. С раннего

возраста у ребенка отмечались частые острые респираторные инфекции (до 1–2 раз в 1–2 мес, с длительным течением). Переболела пневмонией в 2,5 года.

Анамнез заболевания. Больной девочку считают с 4 лет 8 мес, когда после острой респираторной вирусной инфекции отметили некоторое ограничение подвижности в суставах кистей. К врачу не обращались. Заболевание прогрессировало, амплитуда движений в суставах кистей уменьшалась, появились жалобы на ограничение подвижности в лучезапястных суставах, уплотнение мягких тканей кистей, предплечий, стоп и голеней.

В возрасте 5 лет 1 мес находилась на обследовании в педиатрическом отделении областной детской клинической больницы (выписка не предоставлена). Отмечено

распространенное симметричное поражение крупных и мелких суставов конечностей с выраженным ограничением подвижности в них. Проведена рентгенография (РГ) кистей — выявлены снижение плотности костей, кистовидные просветления. Гуморальной активности не обнаружено, показатели ревматоидного фактора, С-реактивного белка, антистрептолизина-О в пределах референсных значений, выявлен антинуклеарный фактор (АНФ) в титре 1 : 160. Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам не найдены. Выписана с диагнозом: «Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), полиартикулярный вариант, серонегативный». Для уточнения диагноза и определения тактики ведения рекомендовано обследование в Федеральном центре.

Рис. 1. Больная С. Общий вид
Fig. 1. Patient S. General appearance



Источник: Зубарева Т.В., 2022.
Source: Zubareva T.V., 2022.

Физикальная диагностика

Впервые девочка поступила в детское ревматологическое отделение Клиники детских болезней в возрасте 5 лет 2 мес. При поступлении жаловалась на ограничение подвижности в суставах кистей, стоп, лучезапястных и височно-нижнечелюстных суставах. Рост составил 113 см (z-score 0,60; перцентиль 72,6), масса тела — 16 кг (z-score -1,02; перцентиль 15,4), индекс массы тела — 12,5 кг/м² (z-score: -2,20; перцентиль 1,4) (рис. 1). Психомоторное и психоречевое развитие по возрасту.

Обращало на себя внимание значительное уплотнение и снижение эластичности кожи кистей, предплечий, стоп и нижней трети голеней. Отмечались выраженное ограничение движений в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах кистей, деформация 5-х пальцев кистей. Кисти имели характерный вид «когтистой лапы» (рис. 2). Выраженное ограничение движений в лучезапястных, менее выраженное — в локтевых и плечевых суставах (рис. 3), а также в голеностопных, коленных и тазобедренных суставах (рис. 4), шейном отделе позвоночника. Ограничено открывание рта (рис. 5). Носовое дыхание затруднено, отделяемого нет. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 22/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 90 уд./мин. Артериальное давление (АД) — 90/50 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации умеренная болезненность в околопупочной области. Пупочная грыжа (рис. 6). Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул, мочеиспускание в норме.

Проведена РГ коленных суставов, отмечено, что суставные концы равномерно сниженной плотности,

Рис. 2. Кисти в виде «когтистой лапы»
Fig. 2. Bird-arm hands



Источник: Зубарева Т.В., 2022.
Source: Zubareva T.V., 2022.

Рис. 3. Контрактуры в суставах верхних конечностей: плечевых, локтевых, лучезапястных
Fig. 3. Contractures in the joints of upper limbs: shoulder, elbow, wrist



Источник: Зубарева Т.В., 2022.
Source: Zubareva T.V., 2022.

Рис. 4. Контрактуры в суставах нижних конечностей: тазобедренных, коленных, голеностопных

Fig. 4. Contractures in the joints of lower limbs: hip, knee, ankle



Источник: Зубарева Т.В., 2022.
Source: Zubareva T.V., 2022.

Рис. 5. Ограничение открывания рта

Fig. 5. Restriction of mouth opening



Источник: Зубарева Т.В., 2022.
Source: Zubareva T.V., 2022.

Рис. 6. Пупочная грыжа

Fig. 6. Umbilical hernia



Источник: Зубарева Т.В., 2022.
Source: Zubareva T.V., 2022.

зоны роста костей не расширены, однородно уплотнены. Выполнена РГ кистей: пальцы в состоянии неполного разгибания, структура костей равномерно сниженной плотности, зоны роста костей не расширены, однородно уплотнены.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов: на момент осмотра эхо-признаки синовита с выпотом до 4,3 мм и утолщением синовиальной оболочки до 2,5 мм с обеих сторон.

УЗИ тазобедренных суставов: справа расширено щеечно-капсулярное пространство — 12 мм (норма до 5 мм, асимметрия до 1,5 мм), синовиальная оболочка — 7,4 мм. Проекция больших вертелов — контуры сохранены. Места прикрепления сухожилий в проекции большого вертела без изменений. Слева — контуры головки и шейки бедренной кости не изменены. Щеечно-капсулярное пространство — 14,2 мм (норма до 5 мм, асимметрия до 1,5 мм), синовиальная оболочка — 9,5 мм. Проекция больших вертелов — контуры сохранены. Места прикрепления сухожилий в проекции большого вертела без изменений. Заключение: эхо-признаки выраженного синовита с утолщением синовиальной оболочки до 9,5 мм с обеих сторон.

УЗИ суставов кистей и лучезапястных суставов: УЗ-признаки синовита с обеих сторон с утолщением синовиальной оболочки до 1,3 мм и выпотом до 2,3 мм.

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) (снимки утрачены): отмечается наличие повышенного количества жидкости в полости тазобедренных суставов, в круговой зоне с обеих сторон. Синовиальная оболочка умеренно утолщена. МР-сигнал костного мозга локально усилен от крыш вертлужных впадин, более выражено справа. Заключение: МР-признаки умеренного синовита тазобедренных суставов, локального трабекулярного отека в области крыш вертлужных впадин. По данным МРТ крестцово-подвздошных сочленений выявлены признаки умеренно выраженного сакроилеита с обеих сторон.

УЗИ органов гепатобилиарной системы: выявлены эхо-признаки умеренного усиления сосудистого рисунка незначительно увеличенной печени, умеренного уплотнения стенок желчного пузыря, стенок общего желчного

протока, реактивных изменений поджелудочной железы, реактивных изменений мезентериальных лимфатических узлов.

УЗИ почек, надпочечников и забрюшинного пространства: выявлены эхо-признаки умеренного уплотнения стенок собирательного комплекса почек с обеих сторон.

Эзофагогастроскопия: выявлены эрозивный бульбит с невыраженной лимфофолликулярной гиперплазией, катаральный рефлюкс-эзофагит, умеренно выраженная недостаточность кардии, антральный поверхностный гастрит.

Эхокардиография (ЭхоКГ) с доплеровским анализом: эхо-признаки легкого клапанного стеноза аорты; ГСД (градиент давления в систолу) — max 15 мм рт. ст., min 7 мм рт. ст.; аортальный клапан трехстворчатый, створки умеренно уплотнены, деформированы, регургитация минимальная; трикуспидальная, легочная и митральная регургитация в пределах нормы; размеры полостей сердца, толщина миокарда в пределах нормы; систолическая функция левого желудочка не нарушена.

Компьютерная томография органов грудной клетки: патологических изменений в легких не выявлено.

Электрокардиография (ЭКГ): патологии не выявлено. Спирометрия — сниженное усилие выдоха.

Консультации специалистов: оториноларингологом выявлена гипертрофия аденоидов; офтальмологом — гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм.

Клинический диагноз

На основании Предварительных классификационных критериев ювенильной системной склеродермии PRES/ACR/EULAR (2007) [28] был установлен **клинический диагноз:** «Ювенильная системная склеродермия, лимитированная форма, с поражением кожи преимущественно дистальных отделов верхних и нижних конечностей в виде индурации; ограничение открывания рта; симметричный полиартрит с поражением межфаланговых, пястно-фаланговых, запястных, лучезапястных, голеностопных, коленных, тазобедренных суставов, крестцово-подвздошных сочленений, выраженные кон-

трактуры суставов кистей с формированием «когтистой лапы», ограничение движений в шейном отделе позвоночника; поражение желудочно-кишечного тракта (недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс), АНФ (+).

Сопутствующие диагнозы: «Рефлюкс эзофагит. Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, обострение. Эрозивный бульбит. Функциональные нарушения желчевыводящих путей. Реактивные изменения поджелудочной железы».

Фоновое заболевание: «Клапанный стеноз аорты легкой степени. Гипертрофия аденоидов. Гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм. Пупочная грыжа».

Начата базисная терапия: пульс-терапия метилпреднизолоном в/в в дозе 250 мг № 3, затем метилпреднизолон перорально в стартовой дозе 12 мг/сут (0,9 мг/кг/сут по преднизолону) с последующим снижением до 4 мг/сут, метотрексат подкожно в дозе 10 мг (13,6 мг/м²) 1 раз в неделю. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения плотности мягких тканей конечностей, увеличения амплитуды движений в суставах.

Несмотря на положительную динамику состояния на фоне терапии, диагноз вызывал сомнения, что было обусловлено особенностями клинической картины: отсутствием синдрома Рейно и поражения мягких тканей лица, наличием контрактур не только проксимальных, но и дистальных суставов конечностей. Диагностический поиск был продолжен.

В возрасте 6 лет выполнена энзимодиагностика (определение активности альфа-L-идуронидазы в сухих пятнах крови), выявлено снижение активности

Рис. 7. Девочка в возрасте 6 лет 2 мес до начала ФЗТ
Fig. 7. 6-year-and-2-month-old girl before ERT



Источник: Вашакмадзе Н.Д., 2023.

Source: Vashakmadze N.D., 2023.

альфа-идуронидазы до 0,06 мкмоль/л (норма 1,00–25,00 мкмоль/л), характерное для МПС I. Проведено количественное измерение ГАГ в моче, общая концентрация ГАГ составила 20,0 мг/ммоль креатинина (возрастная норма 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина). По результатам одномерного электрофореза ГАГ выявлена повышенная экскреция ГС и ДС с мочой.

Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *IDUA*: у девочки выявлено изменение нуклеотидной последовательности *c.208C>T*, приводящее к замене *p.Q70** (*p.Gln70Term*), в гетерозиготном состоянии, описанное в Human Gene Mutation Database (HGMD; <https://www.hgmd.cf.ac.uk/>) как патогенное (CM930424), и изменение нуклеотидной последовательности *c.878_889dup*, приводящее к замене *p.Thr293_Tyr296dup*

в гетерозиготном состоянии, также описанное в HGMD как патогенное (CI951941). Проведен сегрегационный анализ, родителям пробанда методом прямого автоматического секвенирования осуществлен поиск выявленных вариантов гена *IDUA*: у отца обнаружен вариант *c.208C>T* (*p.Gln70Term*) в гетерозиготном состоянии, а у матери — мутация *c.878_889dup* (*p.Thr293_Tyr296dup*) в гетерозиготном состоянии.

Окончательный диагноз, установленный девочке: «Мукополисахаридоз I типа». Клинико-генетические проявления заболевания соответствовали мягкой форме болезни — синдрому Шейе.

Динамика и исходы заболевания

Для дальнейшего наблюдения и лечения девочка в возрасте 6 лет 2 мес поступила в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». При поступлении обращали на себя внимание особенности фенотипа: густые брови, длинные ресницы, низкая граница роста волос на лбу, чуть запавшее, широкое переносье, диспластичные, оттопыренные ушные раковины, гипертрихоз, утолщение кожи, крыловидные лопатки, воронкообразная деформация грудной клетки, деформации мелких суставов кистей по типу «когтистой лапы», ограничение подвижности в голеностопных, коленных, плечевых, лучезапястных, тазобедренных суставах, нарушение осанки, помутнение роговицы, пупочная грыжа (рис. 7). Девочка контактна, общительна. Интеллектуальное развитие по возрасту.

В ходе проведенного обследования на ЭКГ и по данным холтеровского мониторирования ЭКГ регистрируются синусовая тахикардия, признаки ранней реполяризации желудочков, ухудшение процесса реполяризации в миокарде желудочков в ортостазе. На ЭхоКГ отмечаются краевой фиброз створок аортального клапана с незначительным стенозом клапана, утолщение и ограничение подвижности створок митрального клапана. При УЗИ органов брюшной полости отмечаются признаки увеличения размеров печени, реактивных изменений паренхимы печени, увеличения линейных размеров поджелудочной железы, добавочная доля селезенки. На РГ тазобедренных суставов выявлены признаки диспластического типа строения вертлужных впадин с латерализацией головки бедренных костей, асимметрии таза. На РГ грудного и поясничного отделов позвоночника отмечаются нарушение осанки по кифосколиотическому типу, небольшая деформация и неровность контуров замыкательных пластин, что может соответствовать костно-суставным изменениям при основном заболевании (начальные изменения) (рис. 8). Болевой синдром в области лучезапястных суставов связан с компрессией срединного нерва в запястном (карпальном) канале, что привело к онемению, покалыванию, боли в большом, указательном и среднем пальцах. Принято решение отменить метилпреднизолон и метотрексат. Рекомендовано оперативное вмешательство.

Учитывая тяжесть, характер заболевания, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, гепатомегалию, помутнение роговицы, прогрессирующую патологию опорно-двигательной системы, карпальный синдром, ребенку показано пожизненное еженедельное введение ферментозаместительного препарата ларонидаза, зарегистрированного на территории Российской Федерации, в дозе 100 Ед/кг массы тела 1 раз в неделю в виде в/в инфузии. 29.06.2023 девочке в возрасте 6 лет 2 мес инициирована ФЗТ препаратом ларонидаза.

Через 2 мес после начала ФЗТ проведено оперативное лечение — синовэктомия сухожилий сгибателей,



Источник: Вашакмадзе Н.Д., 2023.

Source: Vashakmadze N.D., 2023.

Рис. 9. Девочка через год после инициации ФЗТ
Fig. 9. Girl one year after ERT onset



Источник: Вашакмадзе Н.Д., 2023.

Source: Vashakmadze N.D., 2023.

За время госпитализации проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, по результатам которого в общем анализе мочи, в клиническом и биохимическом анализе крови изменения не выявлены. Синдрома цитолиза, азотовыделительных и электролитных нарушений, изменений тиреоидного профиля и повышения NT-proBNP нет. По данным инструментального исследования, в рамках течения МПС I у ребенка имеют место диффузные изменения паренхимы печени. Показатели функции внешнего дыхания в пределах нормы. Проведено ЭхоКГ в динамике, в сравнении с преды-

Рис. 8. На рентгенограмме грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции в горизонтальном положении грудной кифоз сохранен, усилен, угол грудного кифоза 34° (по методу Кобба), поясничный лордоз сглажен, практически выпрямлен, угол поясничного лордоза 11° (по методу Кобба). Тела грудных позвонков на высоте кифоза несколько уплощены, минимально клиновидно деформированы, контуры замыкательных пластин неровные. Тела поясничных позвонков без деформации, контуры ровные, четкие, высота тел поясничных позвонков не снижена

Fig. 8. Thoracic and lumbar spine X-ray in lateral view in horizontal position: preserved thoracic kyphosis, increased thoracic kyphosis angle — 34° (Cobb method), lumbar lordosis smoothed, almost straightened, lumbar lordosis angle — 11° (Cobb method). Thoracic vertebrae bodies are flattened and minimally wedge-shaped with uneven contours of the closure plates at the level of kyphosis. Lumbar vertebrae bodies have no deformities, contours are even, clear, its height is not reduced

рассечение карпальных связок слева и справа.

Через 1 год девочка поступила вновь — для контрольного обследования и оценки эффективности проводимой терапии (рис. 9). Рост — 127,7 см (z-score 0,29, перцентиль 6). Масса — 23,5 кг (z-score -0,40, перцентиль 34). ИМТ — 14,4 (z-score -0,85, перцентиль 20). Окружность головы — 54 см (z-score 1,72, перцентиль 96). ЧСС — 90/мин. АД — 100/60 мм рт. ст. ЧДД — 20 уд./мин. SpO₂ — 99%.

дущим исследованием у пациентки отсутствует отрицательная динамика, в назначении кардиотропной терапии не нуждается.

Проведено количественное определение ГАГ в моче — концентрация ГАГ в пределах референсных значений.

Диагноз при выписке: «Мукополисахаридоз, тип I (синдром Шейе). Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Множественные контрактуры крупных и мелких суставов верхних и нижних конечностей. Груднопоясничный кифоз. Аномалия развития грудного отдела позвоночника (клиновидная деформация Th7–Th8 позвонков). Деформация грудной клетки по типу воронкообразной. Эквинусные стопы. Синдром карпального канала с обеих сторон, состояние после операции синовэктомии сухожилий сгибателей, рассечения карпальных связок слева и справа от 17.08.2023. Миксоматоз створок митрального клапана. Незначительный стеноз аортального клапана. Нарушение ритма сердца: синусовая тахикардия. Добавочная доля селезенки. Пупочная грыжа. Простой гиперметропический астигматизм слабой степени OU. OU помутнение роговицы. Гипертрофия аденоидов 2-й степени».

Девочке целесообразно продолжение ФЗТ для замедления прогрессирования полиорганной недостаточности. Ребенок на фоне терапии имеет выраженную положительную динамику за счет увеличения объема движений в деформированных суставах, отсутствует болевой синдром в кистях рук, практически не болеет респираторными заболеваниями, активная, занимается танцами.

Прогноз

С учетом относительно ранней диагностики заболевания, его мягкой формы и последовательно проводимой ФЗТ прогноз благоприятный.

Временная шкала

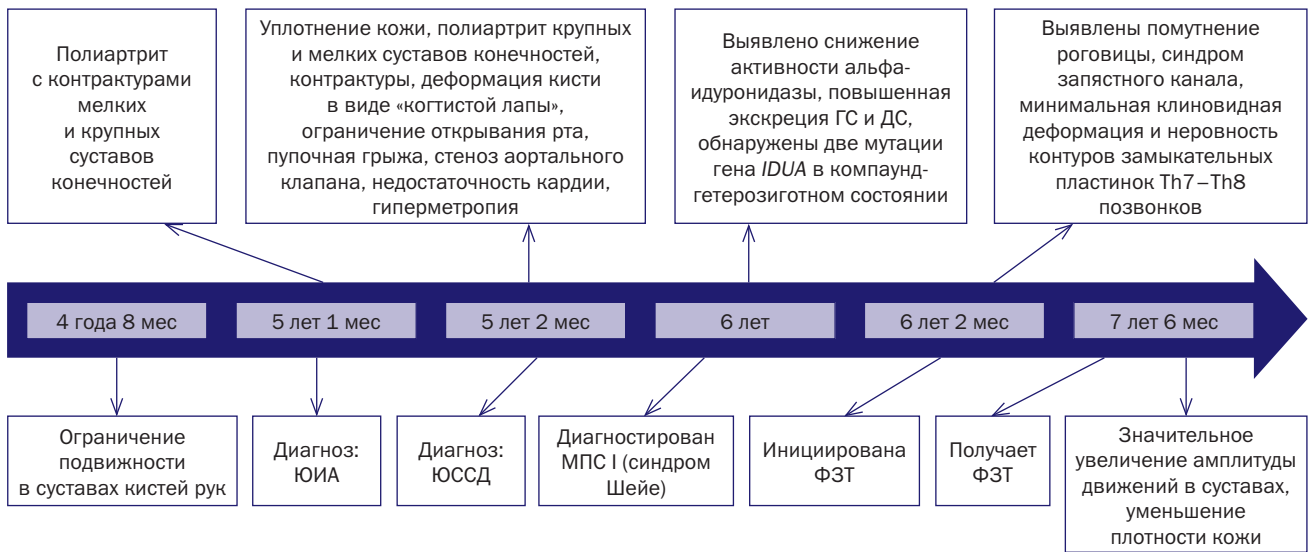
Хронология развития болезни пациентки С. и ее ключевые моменты представлены на рис. 10.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые признаки и симптомы у больных МПС I различаются по типу, тяжести и возрасту появления [25]. Неспецифический характер симптомов и их позднее появление у пациентов с мягкими формами МПС I определяют значительные трудности диагностики заболевания, особенно в ранние сроки. Результаты опросов, проведенных в разных странах, свидетельствуют о том, что в среднем между первым визитом к врачу и постановкой диагноза «мягкой формы МПС I» проходило 3 года, а у 20% пациентов этот срок составлял 5 лет и более [29]. После обращения к педиатру дети с МПС I в зависимости от ведущих клинических проявлений часто направляются к ревматологам, ортопедам, пульмонологам и гастроэнтерологам [30]. Независимо от тяжести заболевания или первоначальных симптомов, прежде чем был поставлен правильный диагноз, дети консультировались в среднем с пятью специалистами, что подчеркивает сохраняющуюся потребность в повышении осведомленности медицинского сообщества [25, 29].

Одним из наиболее частых проявлений мягких форм МПС I является артропатия, ее частота при синдроме Шейе достигает 69–80% [10, 30], а средний возраст появления изменений составляет 7,6 года [10]. У детей с мягким фенотипом наиболее часто встречается поражение локтевых, лучезапястных, коленных суставов и мелких суставов кисти (в 90% случаев) [31]. Пациенты с недиагностированной мягкой формой МПС I с суставными изменениями нередко направляются к ревмато-

Рис. 10. Пациентка С.: хронология развития болезни и ее ключевые моменты
Fig. 10. Patient S.: disease chronology and key events



Примечание. ГС — гепарансульфат; ДС — дерматансульфат; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; ЮССД — ювенильная системная склеродермия; МПС I — мукополисахаридоз I типа; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Note. HS (ГС) — heparan sulfate; DS (ДС) — dermatan sulfate; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis; JSS (ЮССД) — juvenile systemic scleroderma; MPS I (МПС I) — mucopolysaccharidosis type I; ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy.

логу. Опрос, проведенный корпорацией Genzyme среди 60 европейских и канадских ревматологов и детских ревматологов, показал, что менее 20% из них распознают признаки и симптомы МПС I или могут назначить соответствующие диагностические тесты [30]. Членами международной рабочей группы, в которую вошли взрослые и детские ревматологи, а также эксперты по МПС I, предложен пошаговый диагностический алгоритм, который может быть применен при всех МПС [30].

Доминирующий в клинике суставной синдром может явиться причиной установления диагноза ревматического заболевания, что имело место и в описываемом нами клиническом случае. Первым симптомом, на который обратили внимание родители, было ограничение движений в суставах конечностей, а при обследовании были выявлены признаки распространенного симметричного полиартрита с контрактурами, что вначале было расценено как проявление ЮИА, а затем — ЮССД.

Поражение суставов при мягких формах МПС I нередко характеризуется как «сухой» артрит, тугоподвижность суставов, артропатия с формированием контрактур. В основе патогенеза лежат внутриклеточное и внеклеточное накопление частично расщепленных ГАГ и инфильтрация тканей клетками с увеличенными лизосомами, что нарушает правильное расположение коллагеновых фибрилл, повреждает нервные волокна и вызывает развитие вторичных патофизиологических процессов: воспаления, окислительного стресса и других нарушений внутриклеточного и внеклеточного гомеостаза [31]. Развитие воспаления при МПС I связано главным образом с накоплением в синовиальной жидкости и периаукулярных тканях ДС, который структурно похож на липополисахарид. ДС активирует сигнальный путь TLR-4, что приводит к усилению экспрессии и высвобождению провоспалительных цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ. Ключевую роль в возникновении синовита и хронической боли при МПС I играет TNF-α [32, 33], что объясняет эффективность ингибиторов

TNF-α (в частности, адалимумаба) для контроля боли [34]. Хотя TNF-α способствует апоптозу хрящевой ткани, этот цитокин оказывает пролиферативное действие на синовиальные клетки, что согласуется с гиперплазией, наблюдаемой в синовиальной ткани при МПС [32].

При ЮССД поражение суставов и периаукулярных тканей с формированием контрактур обусловлено склеротическими изменениями: синовиальная оболочка теряет двуслойное строение, замещается плотной соединительной тканью с обширными полями гиалиноза; постепенно исчезает внутрисуставная жидкость, разрушаются хрящи [35]. По мере прогрессирования заболевания могут развиваться остеолиз концевых фаланг пальцев и периаукулярный кальциноз [29].

Вторым признаком, который определил установление ошибочного диагноза нашей больной, было наличие выраженного уплотнения кожи конечностей (в большей степени дистальных отделов). При МПС I это обусловлено отложением ГАГ во внеклеточном матриксе, что приводит к повышенной абсорбции тканями воды и развитию отека. Кроме того, отложения ГАГ и большое количество клеток, содержащих ГАГ, способствуют дезорганизации коллагеновых и эластиновых волокон [32]. При ЮССД в ранней стадии наблюдаются отек и гомогенизация коллагена дермы и стенок мелких сосудов с диффузной лимфоцитарной инфильтрацией; в последующем в склеротической стадии отмечаются гипоцеллюлярный склероз дермы и образование больших полей гиалиноза, атрофическая стадия характеризуется истончением кожи, нарушением пигментации [35]. Таким образом, в начальной стадии при отсутствии выраженных морфологических изменений кожи, характерных для ЮССД, ошибочная трактовка представляется весьма возможной. Патогенетические механизмы формирования артропатии и поражения кожи объясняют возможную эффективность противовоспалительных и антипролиферативных препаратов, которые составляют основу базисной терапии ревматических заболеваний.

При проведении ЭГДС у нашей пациентки была выявлена недостаточность кардии, что характерно для начального периода ЮССД, так как именно верхние отделы желудочно-кишечного тракта вовлекаются в патологический процесс в первую очередь. Отсутствие признаков поражения других внутренних органов (наиболее часто легких), не настораживало, так как эти изменения в начальном периоде заболевания обычно еще не определяются.

Тем не менее, как уже отмечалось, сомнения в диагнозе оставались. Они были обусловлены отсутствием у пациентки синдрома Рейно, который является типичным признаком ЮССД, наблюдается у 87% пациентов и обычно является первым или одним из первых клинических проявлений заболевания [36]. У больной отмечалось ограничение открывания рта, что также характерно для пациентов с ЮССД и обусловлено поражением кожи и мышц, окружающих ротовую щель, однако других типичных признаков поражения тканей лица (маскообразность, поредение бровей и ресниц, утончение хрящей носа и др.) не было, хотя эти изменения могут еще не наблюдаться в относительно раннем периоде и формируются по мере прогрессирования заболевания.

Обращало на себя внимание наличие контрактур не только в дистальных, но и в проксимальных суставах конечностей уже в дебюте заболевания, формирование которых происходит обычно в более поздние сроки. Кисть пациентки с контрактурами суставов напоминала «когтистую лапу», однако не было изменений мягких тканей концевых фаланг пальцев, что обычно наблюдается у больных ЮССД.

Вышеперечисленное заставило продолжить диагностический поиск и провести дополнительное обследование для исключения генетического заболевания. У девочки было выявлено 2 патогенных варианта гена *IDUA* в компаунд-гетерозиготном состоянии: изменение нуклеотидной последовательности *c.208C>T*, приводящее к замене *p.Q70** (*p.Gln70Term*), и изменение нуклеотидной последовательности *c.878_889dup*, приводящее к замене *p.Thr293_Tyr296dup*. На основании имеющихся результатов комплексного обследования был диагностирован мягкий вариант МПС I (синдром Шейе).

Лечение МПС I включает в себя различные методы, выбор которых определяется возрастом и вариантом заболевания. Если пациенту с тяжелым фенотипом меньше 24 мес, ему может быть назначена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с предшествующей, а зачастую и последующей ФЗТ. ФЗТ с применением ларонидазы может обеспечить клинически значимые преимущества, такие как улучшение функции легких, повышение способности к ходьбе и снижение избыточного накопления углеводов в органах. Действительно, через год от начала лечения наша пациентка отметила уменьшение выраженности контрактур, что увеличило ее физический потенциал.

ФЗТ может помочь при висцеральных проявлениях, однако, поскольку ларонидаза не способна проникать через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, это лечение не может остановить нейродегенерацию. Несмотря на то, что применяемые терапевтические подходы меняют естественное течение болезни, остается ряд нерешенных проблем, связанных, в частности, с поражением ЦНС, скелета, сердечных клапанов и помутнением роговицы. Новые терапевтические опции включают доставку ферментов непосредственно в ЦНС, использование гибридных белков, которые обходят гематоэнцефалический барьер, малых молекул, влияющих на определенные проявления

болезни, стратегий, улучшающих трансляцию белка, генную терапию и редактирование генов [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Легкие формы МПС I (синдромы Гурлер – Шейе и Шейе), в отличие от тяжелой формы (синдром Гурлер), характеризуются относительно поздним появлением тех или иных свойственных заболеванию признаков, их умеренной выраженностью, что является одной из основных причин поздней диагностики. В клинической картине у больных с легкими формами МПС I на определенном этапе могут доминировать симптомы поражения дыхательной или сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта или опорно-двигательного аппарата и др. В тех случаях, когда ведущими являются суставные изменения, первым специалистом, к которому обратятся родители с ребенком, вероятно, будет детский ревматолог. Возможно установление ошибочного диагноза ревматических заболеваний, в том числе ЮИА, ЮССД, смешанного заболевания соединительной ткани, болезни Шегрена и др., для которых характерно полиартикулярное поражение с формированием контрактур.

При проведении дифференциальной диагностики у пациентов с нетипичным для ревматических заболеваний суставным синдромом в перечень возможных нозологий детским ревматологам следует включать мягкие формы МПС I. Это требует повышения осведомленности врачей об этой патологии и при наличии предположений — активного проведения скринингового обследования.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей девочки было получено подписанное информированное добровольное согласие на публикацию изображений и информации о ребенке (дата подписания: 12.09.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed informed written voluntary consent on the publication of his images and child's data (signed on 12.09.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.С. Подчерняева — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санofi».

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

Е.С. Жолобова — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санofi».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nadezhda S. Podchernyaeva — receiving fees as a speaker (at scientific events, lecturing doctors) from Sanofi.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Kyezi, Nutricia, Astrazeneka.

Elena S. Zholobova — receiving fees as a speaker (at scientific events, lecturing doctors) from Sanofi.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.С. Подчерняева — проведение исследования, анализ данных, написание черновика рукописи, просмотр и редактирование рукописи.

Т.В. Зубарева — сбор данных, проведение исследования, визуализация.

Н.Д. Вашакмадзе — сбор данных, проведение исследования, просмотр и редактирование рукописи.

О.В. Батырева — работа с данными, визуализация.

М.К. Осминина — визуализация, анализ данных.

А.К. Карамурзина — оформление статьи.

Е.С. Жолобова — руководство исследованием, администрирование проекта.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nadezhda S. Podchernyaeva — conducting the study, data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Tatyana V. Zubareva — data collection, conducting the study, visualization.

Nato D. Vashakmadze — data collection, conducting the study, manuscript review and editing.

Oksana V. Batoryeva — data processing, visualization.

Mariya K. Osminina — visualization, data analysis.

Angela K. Karamurzina — article design.

Elena S. Zholobova — guidance, project administration.

ORCID

Н.С. Подчерняева

<https://orcid.org/0000-0002-7498-1636>

Т.В. Зубарева

<https://orcid.org/0009-0003-3021-3832>

Н.Д. Вашакмадзе

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

О.В. Батырева

<https://orcid.org/0009-0006-7961-7004>

М.К. Осминина

<https://orcid.org/0000-0003-3537-5390>

А.К. Карамурзина

<https://orcid.org/0009-0005-8467-2254>

Е.С. Жолобова

<https://orcid.org/0000-0002-2835-2839>

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 Genetics. Ministry of Health of the Russian Federation; 2025. 79 p. (In Russ.)*]
2. Campos D, Monaga M. Mucopolysaccharidosis type I: Current knowledge on its pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis.* 2012;27(2):121–129. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-012-9302-1>
3. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0662-9>
4. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
5. Moore D, Connock MJ, Wraith E, et al. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:24–30. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-24>
6. Federhen A, Pasqualim G, de Freitas TF, et al. Estimated birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Brazil. *Am J Med Genet A.* 2020;182(3):469–483. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61456>
7. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009;123(1):19–29. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0416>
8. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: Global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014;16(10):759–765. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.25>
9. Hanson M, Lupski JR, Hicks J, Metry D. Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease: Clinical features and hypotheses regarding pathogenesis. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):916–920. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.916>
10. Kennedy J, Noel J, O'Meara A, Kelly P. Foot and ankle abnormalities in the hurler syndrome: Additions to the phenotype. *J Pediatr Orthop.* 2013;33(5):558–562. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318280a124>
11. Rózdzyńska-Swiątkowska A, Jurecka A, Żuber Z, Tyłki-Szymańska A. Can macrosomia or large for gestational age be predictive of mucopolysaccharidosis type I, II and VI? *Pediatr Neonatol.* 2016;57(3):181–187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.04.015>
12. Shapiro EG, Nestrasil I, Rudser K, et al. Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1-2):61–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.002>
13. 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>
14. McGovern E, Owens L, Nunn J, et al. Oral features and dental health in Hurler Syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20(5):322–329. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2010.01055.x>
15. 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>
16. Rasalkar DD, Chu WCW, Hui J, et al. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol.* 2011;84(1001):469–477. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr/59197814>
17. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;58(2):127–138. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(01\)00417-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(01)00417-7)
18. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):533–538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.02.003>
19. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: Presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(6):1183–1197. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>
20. Braunlin E, Wang R. Cardiac issues in adults with the mucopolysaccharidoses: Current knowledge and emerging needs. *Heart.* 2016;102(16):1257–1262. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309258>
21. De Poswar FO, De Souza CFM, Giugliani R, Baldo G. Aortic root dilatation in patients with mucopolysaccharidoses and the impact of enzyme replacement therapy. *Heart Vessel.* 2019;34(2):290–295. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1242-1>
22. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond).* 2006;20(5):553–563. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701921>

23. 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>
24. Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вахлова И.В. и др. Современные подходы к ведению детей с мукополисахаридозом I типа // *Педиатрическая фармакология.* — 2022. — Т. 19. — № 4. — С. 342–353. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2443> [Baidakova GV, Baranov AA, Vakhlova IV, et al. Modern Approaches to the Management of Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(4):342–353. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2443>]
25. Справочник по выявлению пациентов с редкими орфанными болезнями в ходе проведения профилактических осмотров / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Н.Д. Вашакмадзе. — 2-е изд., обновл. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2025. — 428 с. [*Spravochnik po vyavleniyu patsientov s redkimi orfannymi boleznyami v khode provedeniya profilakticheskikh osmotrov.* Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Vashakmadze ND, eds. 2nd edn, rev. and add. Moscow: Pediatr; 2025. 428 p. (In Russ).]
26. Poletto E, Pasqualim G, Giugliani R, et al. Worldwide distribution of common IDUA pathogenic variants. *Clin Genet.* 2018;94(1):95–102. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13224>
27. 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>
28. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(2):203–212. doi: <https://doi.org/10.1002/art.22551>
29. 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>
30. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:18–25. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-7-18>
31. Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В. и др. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 6с. — С. 567–575. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364> [Vashakmadze ND, Kostik MM, Zhurkova NV, et al. Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(6s):567–575. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364E>]
32. 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>
33. Simonaro CM, D'Angelo M, He X, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: Implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol.* 2008;172(1):112–122. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070564>
34. Polgreen LE, Kunin-Batson A, Rudser K, et al. Pilot study of the safety and effect of adalimumab on pain, physical function, and musculoskeletal disease in mucopolysaccharidosis types I and II. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;10:75–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.01.002>
35. *Руководство по детской ревматологии* / под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — 720 с. [*Rukovodstvo po detskoj revmatologii.* Geppe NA, Podchernyaev NS, Lyskina GA, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 720 p. (In Russ).]
36. Осминина М.К., Подчерняева Н.С., Хачатрян Л.Г. и др. Клинико-иммунологические проявления склеродермии у детей по данным одного ревматологического центра // *Вопросы практической педиатрии.* — 2025. — Т. 20. — № 3. — С. 89–97. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-89-97> [Osminina MK, Podchernyaeva NS, Khachatryan LG, et al. Clinical and immunological manifestations of systemic scleroderma in children according to data from a rheumatology center. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2025;20(3):89–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-89-97>]

А.Ю. Рында, Л.И. Папуша, Т.Л. Антоневская, И.Н. Ворожцов, Н.С. Грачев, А.В. Лопатин, А.В. Санакоева, А.В. Тараканова, Г.В. Терещенко

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Диагностика инфантильной полушарной глиомы с применением комбинированной (пред- и интраоперационной) нейронавигации: клинический случай

Контактная информация:

Рында Артемий Юрьевич, кандидат медицинских наук, нейрохирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, e-mail: artemii.rynda@mail.ru

Статья поступила: 30.10.2025, принята к печати: 16.04.2026

Обоснование. Инфантильная полушарная глиома (ИПГ) — глиальная опухоль, развивающаяся внутриутробно или в младенчестве, часто больших размеров. Своевременная диагностика опухоли затруднена по причине ее редкости у детей раннего возраста, а также вследствие вариативности молекулярно-генетических характеристик опухоли. Применение предоперационной и интраоперационной нейровизуализации при невозможности тотальной резекции необходимо для удаления морфологически значимых участков опухолевой ткани, а цитогенетическое исследование — для постановки окончательного диагноза. **Описание клинического случая.** Ребенок с задержкой внутриутробного развития и церебральной ишемией 2-й степени, синдромом двигательных нарушений. При нейросонографии в возрасте 13 сут выявлено объемное кистозное образование, которое не было определено как опухоль. В возрасте 2,5 мес отмечено увеличение окружности головы на 7 см, по данным нейросонографии определено увеличение кистозной полости в левой гемисфере, в связи с чем выполнено вентрикулоперитональное шунтирование. В возрасте 8 мес в результате магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлено объемное кистозно-солидное новообразование в левой гемисфере. С целью постановки диагноза и определения тактики лечения была применена комбинированная нейронавигация: на предоперационном этапе — позитронно-эмиссионная томография с [¹⁸F]-фторэтилтирозин, совмещенная с компьютерной томографией, во время операции — навигация под ультразвуковым и флуоресцентным контролем. Выполнено цитогенетическое исследование опухоли, подтвердившее глиальный характер новообразования. **Заключение.** Показана сложность диагностики ИПГ, а также польза предоперационной и интраоперационной нейронавигации с последующим цитогенетическим исследованием для установления окончательного диагноза.

Ключевые слова: инфантильные глиомы, позитронно-эмиссионная томография, [¹⁸F]-фторэтилтирозин, 5-аминолевулиновая кислота, ультразвуковая навигация, магнитно-резонансная томография, флуоресцентная навигация

Для цитирования: Рында А.Ю., Папуша Л.И., Антоневская Т.Л., Ворожцов И.Н., Грачев Н.С., Лопатин А.В., Санакоева А.В., Тараканова А.В., Терещенко Г.В. Диагностика инфантильной полушарной глиомы с применением комбинированной (пред- и интраоперационной) нейронавигации: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2026;25(2):78–87. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3020>

ОБОСНОВАНИЕ

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей с частотой около 5,5 случая на 100 тыс. детского населения [1–3]. Около 45% случаев опухолей ЦНС у детей составляют глиомы [1, 3, 4]. В классификацию опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения после обновления в 2021 г. была включена новая нозологическая единица — инфантильная полушарная глиома (ИПГ) [2, 3]. Впоследствии было установлено, что младенческая глиома имеет характерный молекулярный профиль — химерный транскрипт генов рецепторных тирозинкиназ (*NTRK*, *ROS1*, *ALK* и *MET*) [5–7]. Химерный транскрипт с участием гена *MET* обнаруживают у 6–18% больных с ИПГ [1, 7, 8]. Этот

тип глиом обычно располагается супратенториально и, как правило, имеет вид обширной опухоли с признаками кистозной трансформации, но без выраженного перифокального отека, оказывающего значительное влияние на окружающие мозговые структуры [1, 9, 10]. Описаны случаи и лептоменингеальной диссеминации опухолевых клеток — в 1–3% [1, 5]. Описаны единичные случаи ИПГ [5]. Дифференциальная диагностика ИПГ с другими заболеваниями ЦНС затруднительна у детей грудного (младенческого) возраста и у пациентов со скудной клинической картиной заболевания [1, 5, 11].

Ниже представлено описание диагностики ИПГ у ребенка, затрудненной недостаточной и неоднозначной информацией, полученной с помощью нейросоногра-

фии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), и преимуществ комбинированной нейронавигации с применением позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с [¹⁸F]-фторэтилтирозином ([¹⁸F]-ФЭТ-ПЭТ/КТ), на предоперационном этапе и интраоперационным ультразвуковым и флуоресцентным контролем.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик К., возраст 9 мес. При поступлении жалобы родителей на капризность ребенка, периодически беспокойство, выбухание родничка, снижение двигательной активности в правых руке и ноге в сравнение с левыми рукой и ногой, берет предметы только левой рукой, частые срыгивания.

Анамнез заболевания. После рождения ребенок находился в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей в течение 8 сут с диагнозом: «Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу 1-й степени, церебральная ишемия II степени, синдром двигательных нарушений. Малая аномалия развития сердца. Открытое овальное окно. Постгипоксическая кардиопатия». Получал лечение с положительной динамикой в соматическом и неврологическом статусе. На 13-е сут после рождения была выполнена нейросонография. В заключении: незначительное смещение срединных структур за счет объемного кистозного образования, возможно, вследствие левостороннего субэпендимального кровоизлияния, с присоединением вторичной инфекции с формированием кистозных полостей; асимметрия размеров передних рогов боковых желудочков без расширения ликворных подболоочечных пространств; ускорен кровотока, снижен индекс резистентности в передних мозговых артериях. Рекомендовано проведение повторной нейросонографии по месту жительства, но без указания временного интервала.

Через 2,5 мес ребенок был осмотрен фельдшером по месту жительства. Отмечен рост окружности головы на 7 см в течение 1 мес, выполнена повторная нейросонография. Клинически значимых изменений соматического и неврологического статуса ребенка не отмечено. По данным нейросонографии выявлено значительное смещение срединных структур в правую сторону за счет значительной кистозной полости, которая занимает практически всю паренхиму мозга левого полушария. Атрофия и кистозная трансформация паренхимы со сдавлением мозжечка и здоровой части мозга. Учитывая эти данные в динамике, было принято решение о госпитализации пациента в областную детскую клиническую больницу. Пациенту по данным нейросонографии в нейрохирургическом отделении было выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование справа. Выписан с положительной динамикой: по результатам нейросонографии отмечено уменьшение размеров кистозной полости.

Через 5 мес пациент был вновь госпитализирован в нейрохирургическое отделение областной детской клинической больницы с жалобами родителей на нарушение сна у ребенка, беспокойство, капризность. Консультация офтальмолога: на глазном дне без патологии. Пациенту установлен диагноз: «Состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования справа. Миграция краниального конца вентрикулоперитонеального шунта». Назначен диакарб 250 мг по 1/4 таблетки с целью снижения внутричерепного давления. В период госпитализации выполнена МРТ головного мозга (режимы: 3D-T1 FSPGR (BRAVO), T2WI, T2FLAIR, DWI, ASL, 3D-T1 + Кларискан (гадотеровая кислота) 2 мл) под наркозом для исключения объемного новообразования в порэнцефалической кисте. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием выявлено состояние после оперативного лечения, дефект в лобной кости слева до 10 мм с пролабиранием ликворного содержимого подкожно 19 × 10 мм. Шунтирование справа,

Artemy Yu. Rynda, Lyudmila I. Papusha, Tamara L. Antonevskaya, Igor N. Vorozhtsov, Nikolay S. Grachev, Andrey V. Lopatin, Agunda V. Sanakoeva, Alexandra V. Tarakanova, Galina V. Tereshchenko

Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Diagnosis of Infantile Hemispheric Glioma via Combined (Pre- and Intraoperative) Neuronavigation: Case Study

Background. Infantile hemispheric glioma (IHG) is a glial tumor (often large sized) that often develops in utero or during infancy. Timely diagnosis is challenging due to its rarity in young children and the variability of its molecular genetic characteristics. Implementation of preoperative and intraoperative neuroimaging allows to remove the most morphologically significant areas of tumor tissue when total resection is not possible, while cytogenetic analysis allows for a definitive diagnosis. **Case description.** The child with intrauterine growth retardation has grade 2 cerebral ischemia and movement disorders syndrome. Neurosonography at 13 days of age has revealed large cystic lesion that was not identified as a tumor. An increase in head circumference up to 7 cm was noted at the age of 2.5 months, while neurosonography has shown enlargement of the cystic cavity in the left hemisphere, thus ventriculoperitoneal shunting was performed. Magnetic resonance imaging of the brain has revealed a large cystic and solid lesion in the left hemisphere at the age of 8 months. We used combined neuronavigation to establish the diagnosis and determine treatment tactics: preoperative positron emission tomography with [¹⁸F]fluoroethyl-L-tyrosine combined with computed tomography and ultrasound and fluorescence guidance during the surgery. Tumor cytogenetic analysis was performed and confirmed the glial nature of the neoplasm. **Conclusion.** This case shows the complexity of IHG diagnosis and the benefits of preoperative and intraoperative neuronavigation, as well as cytogenetic testing, to establish the final diagnosis.

Keywords: infantile gliomas, positron emission tomography, [¹⁸F]fluoroethyl-L-tyrosine, 5-aminolevulinic acid, ultrasound navigation, magnetic resonance imaging, fluorescent navigation

For citation: Rynda Artemy Yu., Papusha Lyudmila I., Antonevskaya Tamara L., Vorozhtsov Igor N., Grachev Nikolay S., Lopatin Andrey V., Sanakoeva Agunda V., Tarakanova Alexandra V., Tereshchenko Galina V. Diagnosis of Infantile Hemispheric Glioma via Combined (Pre- and Intraoperative) Neuronavigation: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):78–87. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3020>

дистальный конец шунта в лобной области, в субдуральном пространстве. В лобной доле слева кистозно-солидное новообразование (общий размер $77 \times 71 \times 68$ мм) с окружающим невыраженным отеком, без повышения церебрального кровотока. Размеры кистозного компонента $68 \times 48 \times 65$ мм (примерный объем 110 мл), размеры солидного компонента $44 \times 45 \times 47$ мм, солидный компонент гетерогенный по структуре, с отложением гемосидерина по периферии с диффузным накоплением контрастного препарата, в кистозном компоненте наличие перегородок. Образование сдавливает левой боковой и третий желудочки, смещает срединные структуры на 7 мм, субарахноидальные пространства сужены, борозды по конвекситальной поверхности сглажены. Субдуральное скопление жидкостного содержимого ликворной плотности в лобных и теменных областях по всей конвекситальной поверхности: справа толщиной до 15 мм, слева — до 20 мм. Цистернальные ликворные пространства не расширены. Желудочковая система с однородным содержимым, правый боковой до 8 мм, III желудочек щелевидный, IV желудочек по средней линии, не расширен. Прозрачная перегородка не изменена, без дополнительных образований. Базальные ганглии, таламус, внутренняя и наружная капсулы справа правильно расположены, с нормальными сигнальными характеристиками, слева — не дифференцируются. Мозжечок без изменений. Отек ячеек сосцевидного отростка справа. Структуры орбит без особенностей. Заключение: кистозно-солидное образование левой гемисферы с масс-эффектом и смещением срединных структур, дифференцировать плеоморфную ксантоастроцитому с пилочитарной астроцитомой; двусторонние гигромы в лобных и теменных областях; состояние после оперативного лечения — шунтирования справа (рис. 1А, Б).

По данным ЭЭГ: основной ритм отчетливо не определяется. При проведении пробы с раздражением фотонами света патологических изменений не отмечено. За время исследования эпилептиформной активности не зарегистрировано.

После выявления по данным МРТ объемного кистозно-солидного образования пациент по направлению был госпитализирован для оперативного лечения в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева (Москва).

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза, вагинита, обострения хронической герпесвирусной инфекции. Роды вторые, в срок 37 нед, самостоятельные, длительный безводный период. Хроническая почечная недостаточность. Внутриутробная задержка развития 1-й степени. Масса тела при рождении — 2320 г, длина тела — 48 см. По шкале APGAR — 8/8 баллов.

Физикальная диагностика

Общее состояние средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, сухие. Отеки отсутствуют. Периферические лимфоузлы не увеличены. Окружность головы — 48 см. Большой родничок 4×4 см, умеренно напряжен. Голова гидроцефальной формы: выступающие лобные бугры, преобладание мозгового черепа над лицевым. В общем соматическом статусе со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем — в пределах физиологической нормы.

Неврологический статус. Сознание ясное. Задержка в приобретении навыков, задержка психомоторного развития. Черепно-мозговые нервы: за предметами следит. Глазные щели симметричные. Зрачки симметричные, равные. Симптом Грефе положительный. Легкое расходящееся косоглазие. Фотореакции живые. Реакции конвергенции и аккомодации содружественные. Нистагм горизонтальный мелкоамплитудный. Диплопии нет. Лицо асимметричное, сглаженность правой носогубной складки. Слух сохранен. Глотание не нарушено. Нарушения функции мышц мягкого неба нет. Рефлексы с задней стенки глотки вызываются. Тонус и сила мышц снижены справа. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Двигательная сфера: самостоятельно переворачивается. Голову не удерживает. Правосторонний гемипарез до 3 баллов, берет предметы только левой рукой. Мышечный тонус снижен справа. Атрофии, гипотрофии мышц нет. Нарушение чувствительности достоверно не оценить из-за возраста ребенка. Рефлекторная сфера: рефлексы снижены справа. Уверенно переворачивается только на левую сторону, при попытках ползти опирается больше на левую сторону, плохо удерживается в положении сидя, равновесие держит плохо, голову держит уверенно, не встает, за предметами следит. Менингеальные симптомы отрицательные. Тазовых нарушений нет. Вегетативных кожных проявлений нет.

Лабораторные исследования

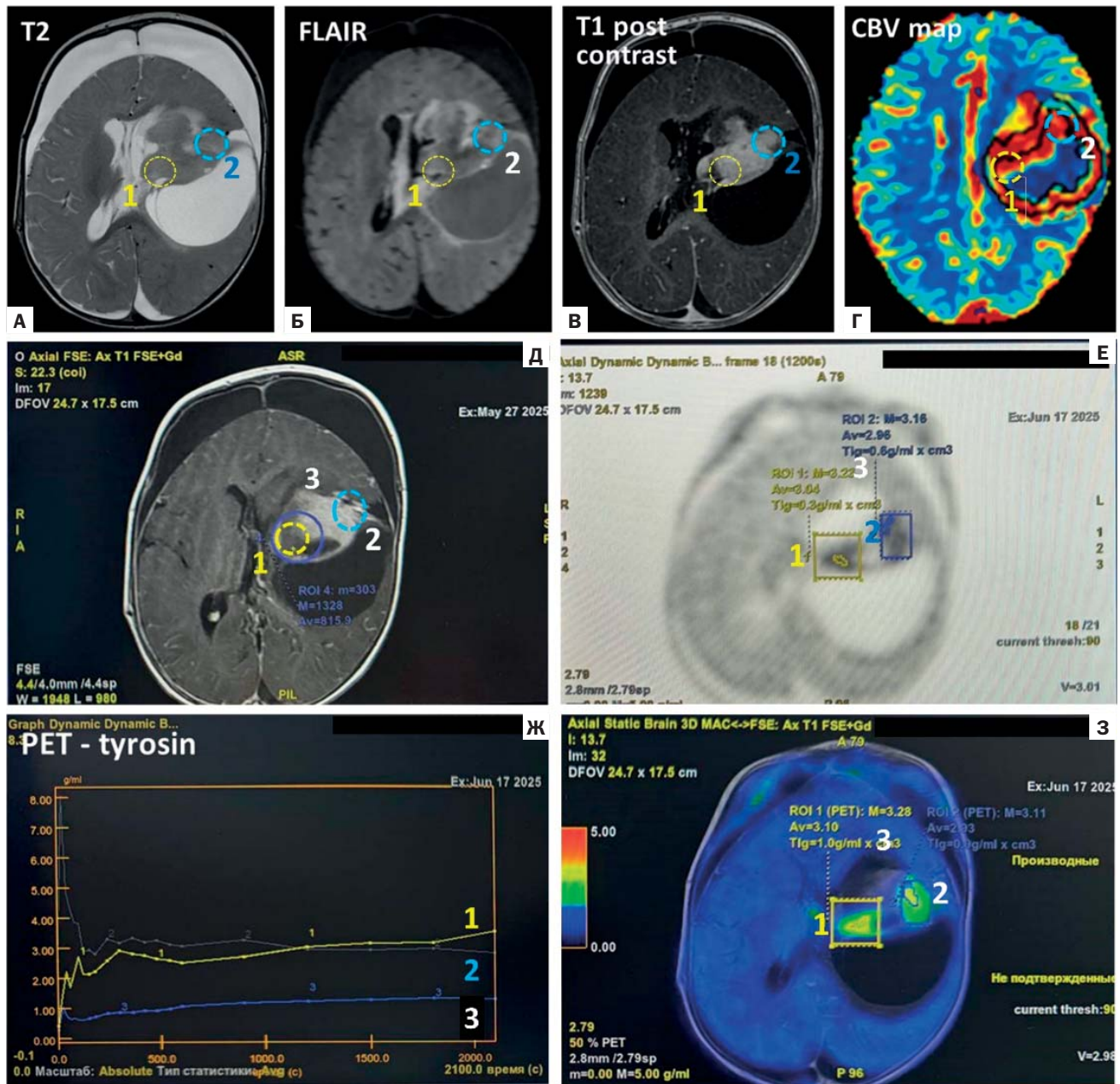
По данным клинического анализа крови: компенсированный метаболический ацидоз, незначительное повышение концентрации С-реактивного белка, хроническая анемия легкой степени тяжести (концентрация гемоглобина — 95 г/л).

Инструментальные исследования

С целью дифференциальной диагностики имеющегося объемного образования головного мозга пациенту проведена [^{18}F]-ФЭТ-ПЭТ/КТ. Препарат синтезирован в междисциплинарном центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с использованием модуля синтеза GE TRACERlab FX-FN (GE Medical Systems, США). Пациент голодал в течение 6 ч до проведения ПЭТ/КТ. Через 20 мин после внутривенной инъекции [^{18}F]-ФЭТ (активность 156 МБк, разброс ± 69 МБк) проведено сканирование на интегрированном ПЭТ/КТ-сканере Biograph mCT 64 (Siemens Healthineers, Германия). Данные статической ПЭТ-эмиссии собирали в трехмерном режиме с использованием матрицы 200×200 в течение 10 мин. Последующие КТ-сканирования для коррекции затухания выполняли с использованием низкодозного протокола (CARE Dose 4D; 80 мАс; 120 кВ; матрица 512×512 ; толщина среза 2 мм; шаг 30 мм/с; время вращения 0,5 с; индекс шага 0,8). Изображения ПЭТ были реконструированы итеративно (TrueX; 3 итерации; 24 подмножества; фильтрация Гаусса, 2 мм; коррекция распада, затухания и рассеяния) с использованием специализированного программного обеспечения производителя syngo MI.PET/CT (Siemens Healthineers, Германия).

Данные [^{18}F]-ФЭТ-ПЭТ/КТ-сканирования независимо оценивали два нейрорадиолога. Различия в специфичности поглощения опухолью радиофармпрепарата (РФП) основывалось на комбинированном анализе

Рис. 1. Пациент К., мальчик 9 мес, с инфантильной полушарной глиомой левой гемисферы мозга: результаты нейровизуализации
Fig. 1. Patient K., 9-month-old boy, with infantile hemispheric glioma of the left hemisphere: neuroimaging results



Примечание. МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием (аксиальные срезы): опухоль имеет гипointенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях (А), изоинтенсивный на FLAIR-изображениях (Б) и гиперинтенсивный на T1-взвешенных изображениях (В). Изображения в режиме CBV (cerebral blood volume) map (Г): выявляется утолщенный ободок с повышенной васкуляризацией, соответствующий неравномерному и неоднородному контрастному усилению. Аксиальные МР-изображения головного мозга (Д). ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ/КТ-сканирование: ПЭТ/КТ-изображение головного мозга, аксиальный срез (Е). Накопление радиофармацевтического препарата в динамике во всех трех областях опухоли (Ж). Совмещенные аксиальные изображения (ПЭТ/КТ и МРТ) головного мозга (З). 1 — 1-й участок опухоли; 2 — 2-й участок опухоли; 3 — оставшая часть солидного компонента опухоли.

Note. Gadolinium-enhanced MRI of the brain (axial sections): the tumor is hypointense on T2-weighted images (A), isointense on FLAIR images (B), and hyperintense on T1-weighted images (B). CBV (cerebral blood volume) map images (Г): a thickened rim with increased vascularity is revealed, corresponding to uneven and heterogeneous contrast enhancement. Axial MR images of the brain (Д). ^{18}F -FET-PET/CT scan: PET/CT image of the brain, axial section (E). Dynamic uptake of the radiopharmaceutical in all three areas of the tumor (Ж). Combined axial images (PET/CT and MRI) of the brain (З). 1 — first tumor site; 2 — second tumor site; 3 — remaining solid tumor component.

^{18}F -ФЭТ-ПЭТ/КТ и МРТ, предыдущих визуализационных исследований и клинического анамнеза.

Сначала был выполнен визуальный осмотр сканов на предмет поглощения опухолью РФП. Затем на аксиальном срезе, представляющем максимальное поглощение опухолью, были выбраны области интереса. Были получены стандартизированные значения поглощения для

максимального (SUV_{max}) и среднего поглощения опухолью (SUV_{mean}) путем помещения 10-миллиметровой округлой области интереса над областью с пиковой активностью. Для оценки фоновой активности был выбран визуально нормальный мозг на контралатеральном полушарии (SUV_{BG}), выполнена оценка данных, включая расчет соотношения опухоль/фон (TBR). Затем были расчи-

таны среднее и максимальное соотношение опухоль/фон (TBR_{mean} ; TBR_{max}). Для дифференциации витальной опухоли от неспецифических изменений использовались стандартные пороговые значения TBR. Количественная оценка SUV_{max} проведена офлайн путем совмещения данных, полученных при $[^{18}F]$ -ФЭТ-ПЭТ/КТ, а также данных МРТ с использованием протокола Oncology.

По данным $[^{18}F]$ -ФЭТ-ПЭТ/КТ-сканирования Tlg (total inflammatory glycolysis, количественная оценка объема метаболически активной артериальной ткани) солидной части опухоли составляла $0,7 \text{ г/мл} \times \text{см}^3$, Av (active volume, метаболически активный объем ткани) — $1,03$, ROI (Region of Interest, индекс накопления РФП) — $1,11$. Но структура опухоли включала и два участка с более высоким уровнем накопления РФП (рис. 1Е, Ж, З). Характеристики 1-го участка опухоли: Tlg — $1,0 \text{ г/мл} \times \text{см}^3$, Av — $3,10$, ROI — $3,28$. Характеристики 2-го участка опухоли: Tlg — $0,5 \text{ г/мл} \times \text{см}^3$, Av — $2,96$, ROI — $3,16$. Таким образом были установлены неоднородность метаболической активности опухоли, а также вероятные злокачественные участки опухоли, что важно при определении дальнейшей тактики хирургического лечения и установления гистологического диагноза.

В возрасте 10 мес ребенку в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнена костно-пластическая трепанация черепа слева с микрохирургическим удалением опухоли под ультразвуковым и флуоресцентным контролем. С целью интраоперационного флуоресцентного контроля перед операцией за 4 ч до основного этапа удаления пациент получил перорально препарат Аласенс

(5-АЛА — 5-аминолевулиновая кислота; НИОПИК, Россия) в дозировке 20 мг/кг массы тела, разведенный в 10 мл стерильной воды.

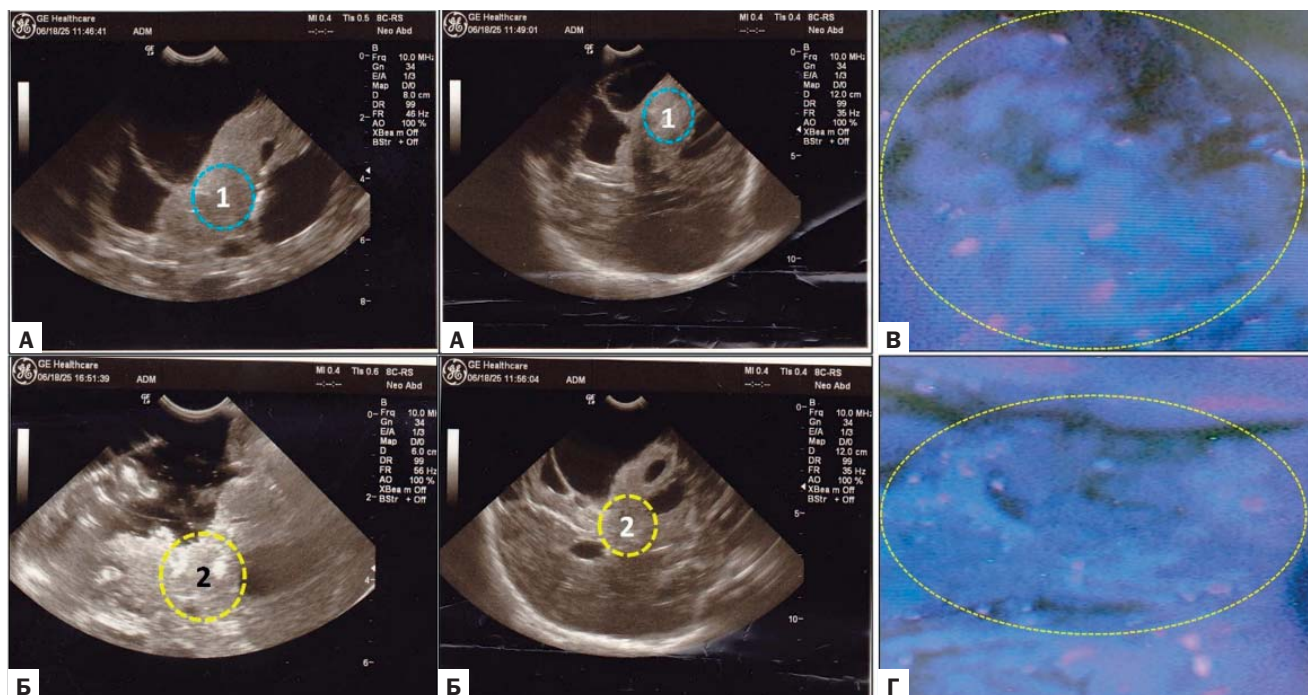
Во время операции проводили анализ интраоперационных ультразвуковых изображений обоих участков опухоли, выявленных по данным $[^{18}F]$ -ФЭТ-ПЭТ/КТ-сканирования. 1-й участок опухоли имел более гипэхогенный ультразвуковой сигнал в сравнении со 2-м участком опухоли (рис. 2А, Б) и относительно остального солидного фрагмента опухоли.

Выполненная интраоперационная флуоресцентная диагностика с индуктором флуоресценции 5-АЛА в обоих участках опухоли, выявленных по данным $[^{18}F]$ -ФЭТ-ПЭТ/КТ-сканирования, показала отрицательный результат. Свечение опухолевой ткани в режиме флуоресценции не наблюдали во время всего оперативного вмешательства, во всех участках опухоли, на разных этапах удаления (рис. 2В, Г). Опухоль была удалена субтотально ввиду ее распространения в функционально значимые области головного мозга.

При патоморфологическом исследовании опухоли обнаружены гистологическая картина и иммунофенотип отграниченной глиомы низкого потенциала злокачественности. С учетом возраста пациента, данных инструментальной нейровизуализации и результатов цитогенетического исследования выявленные морфологические признаки соответствуют инфантильной полушарной глиоме, ICD O-code 9385/3 (степень злокачественности по Grade) формально не определены (рис. 3А–Г).

Рис. 2. Пациент К., мальчик 9 мес, с инфантильной полушарной глиомой левой гемисферы головного мозга: картина интраоперационной навигации

Fig. 2. Patient K., 9-month-old boy, with infantile hemispheric glioma of the left hemisphere: intraoperative navigation image

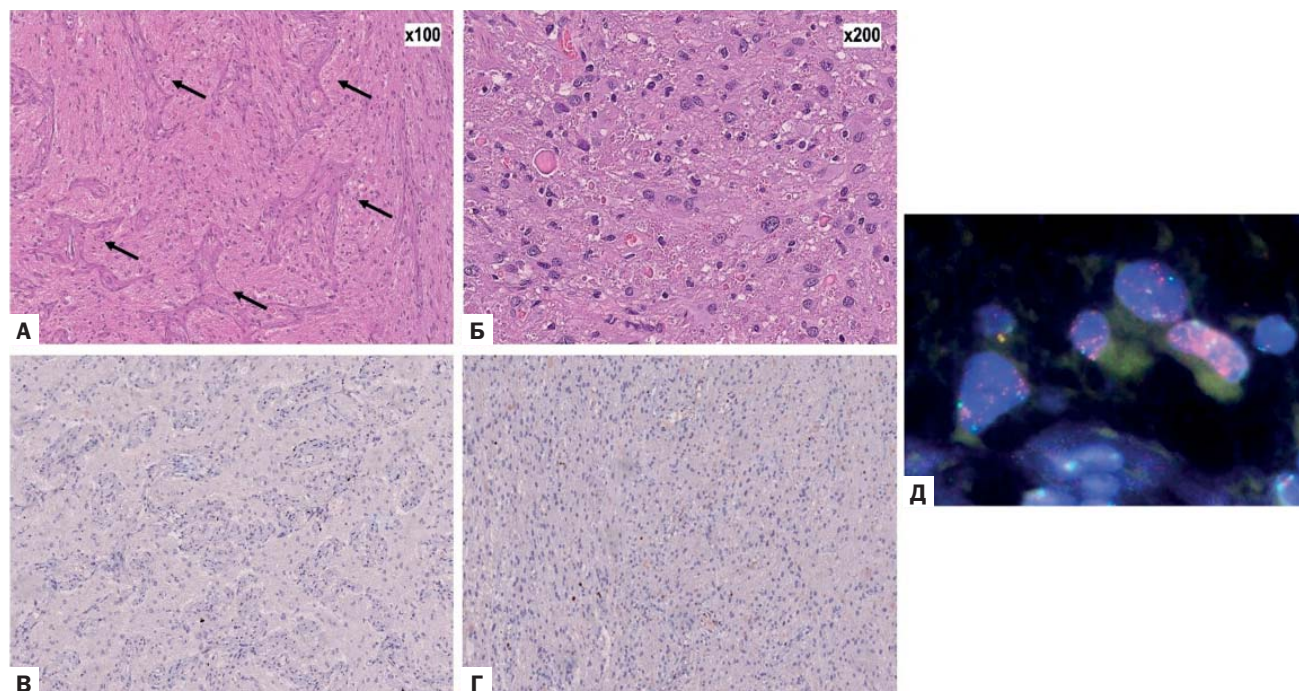


Примечание. Интраоперационное ультразвуковое изображение в В-режиме участков полушарной глиомы, выявленных по данным $[^{18}F]$ -ФЭТ-ПЭТ/КТ-сканирования: А — 1-й участок, Б — 2-й участок. Интраоперационная флуоресцентная картина с индуктором флуоресценции 5-АЛА: В — 1-й участок, Г — 2-й участок. Желтым кругом отмечена зона опухоли, флуоресценция отсутствует как в 1-м, так и во 2-м участках опухоли.

Note. Intraoperative B-mode ultrasound images of the hemispheric glioma regions identified using $[^{18}F]$ -FET-PET/CT scanning: А — region 1, Б — region 2. Intraoperative fluorescence imaging with the fluorescence inducer 5-ALA: В — region 1, Г — region 2. The tumor area is marked with a yellow circle; fluorescence is absent in both regions 1 and 2.

Рис. 3. Пациент К., мальчик 9 мес, с инфантильной полушарной глиомой левой гемисферы мозга: патоморфологическое исследование ткани опухоли

Fig. 3. Patient K., 9-month-old boy, with infantile hemispheric glioma of the left hemisphere: pathological examination of the tumor tissue



Примечание. Ткань опухоли умеренной клеточности с множественными эозинофильными гранулярными тельцами и волокнами Розенталя (А, Б). Клетки опухоли (1-й участок) преимущественно мономорфны, небольшого размера с округлыми и овальными нормохромными ядрами и мелкодисперсным хроматином, скудной эозинофильной цитоплазмой (А), в отдельных участках (2-й участок) отмечался более выраженный ядерный полиморфизм, встречались немногочисленные клетки с обильной цитоплазмой, внутриядерными включениями (Б). Митотическая и пролиферативная активность по индексу Ki 67 крайне низкая как в зонах с мономорфными клеточными элементами (1-й участок) (В), так и в зонах с более выраженным полиморфизмом клеток (2-й участок) (Г), некрозы отсутствовали. Обнаружены зоны с плотной сосудистой сетью и выраженным ретикулиновым каркасом без достоверной пролиферации эндотелия (1-й участок), отмечены стрелками (А). При цитогенетическом исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* была обнаружена амплификация гена *MET* (увеличения числа красных сигналов относительно зеленых сигналов контрольного гена) (Д).

Note. The tumor tissue is moderately cellular with multiple eosinophilic granular bodies and Rosenthal fibers (A, B). The tumor cells (area 1) are predominantly monomorphic, small, with round and oval normochromic nuclei and finely dispersed chromatin, with sparse eosinophilic cytoplasm (A). In some areas (area 2), more pronounced nuclear polymorphism was noted, with a few cells with abundant cytoplasm and intranuclear inclusions (B). Mitotic and proliferative activity, as measured by the Ki 67 index, were extremely low both in areas with monomorphic cellular elements (area 1) (B) and in areas with more pronounced cell polymorphism (area 2) (Г); necrosis was absent. Areas with a dense vascular network and a pronounced reticulin framework without significant endothelial proliferation were detected (area 1), marked with black arrows (A). Cytogenetic analysis using fluorescence *in situ* hybridization revealed amplification of the *MET* gene (an increase in the number of red signals relative to the green signals of the control gene) (D).

При цитогенетическом исследовании методом FISH перестройки генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *ALK* и *RET* не обнаружены. В 83% обнаружена высококопийная амплификация гена *MET* (рис. 3Д). При молекулярно-генетическом исследовании на платформе *Idylla* патогенный вариант в 600-м кодоне гена *BRAF* не обнаружен.

Клинический диагноз

Инфантильная полушарная глиома левой гемисферы большого мозга с высококопийной амплификацией в гене *MET*. Двусторонние гигромы в лобных и теменных областях. Задержка психомоторного развития. Правосторонний гемипарез.

Операции: 1) вентрикулоперитонеальное шунтирование справа; 2) костно-пластическая трепанация черепа слева, микрохирургическое удаление опухоли под ультразвуковым и флуоресцентным контролем.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациента К., ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Манифестация ИПГ в большинстве случаев (около 70%) происходит на первом году жизни [5, 12, 13]. У части пациентов (около 30%) клиническая картина заболевания характеризуется увеличением окружности головы, однако в большинстве случаев, даже при значительном объеме опухоли и поражении вещества головного мозга, заболевание протекает бессимптомно [1, 5]. Очень редко (у 3–5% пациентов) опухоль может проявляться задержкой психомоторного развития или неврологическим дефицитом [1, 5, 8]. Как следствие, у большого количества пациентов (до 70% случаев) опухоль обнаруживают случайно при проведении плановой скрининговой нейросонографии [1, 14, 15]. В некоторых случаях опухоль выявляют у внутриутробного ребенка в пренатальном периоде во II или III триместре беременности [1, 4]. Как правило, в пренатальном периоде по данным нейросонографии опухоль имеет однородную солидную структуру [16]. Оценка результатов нейросонографии при ИПГ зачастую затруднена из-за крупных размеров опухоли, полушарного расположения и округ-

Рис. 4. Пациент К. с инфантильной полушарной глиомой левой гемисферы мозга: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз

Fig. 4. Patient K. with infantile hemispheric glioma of the left hemisphere: disease chronology, key events, and prognosis



Примечание. НСГ — нейросонография; УЗ — ультразвук; МРТ — магнитно-резонансная томография; ген *MET* — ген рецептора тирозин-протеинкиназы c-Met.

Note. NSG (НСГ) — neurosonography; US (УЗ) — ultrasound; MRI (МРТ) — magnetic resonance imaging; *MET* gene — the gene encoding the tyrosine-protein kinase receptor c-Met.

лой формы, что может быть интерпретировано как геморрагический компонент или тромбоз венозного синуса [16, 17].

У нашего пациента опухоль была диагностирована в возрасте до года, имела большие размеры с преобладанием кистозного компонента, сопровождалась увеличением окружности головы и наличием неврологической симптоматики и на начальном этапе протекала бессимптомно.

У 45–53% пациентов по данным МРТ опухоль определяется как крупное (средний объем около 100–130 см³), четко отграниченное образование, охватывающее, как правило, одно полушарие головного мозга [1, 5]. В структуре опухоли очень часто (у 60%) определяются множественные геморрагические очаги и кистозная трансформация с возможными мелкими включениями некрозов и кровоизлияний [4, 5]. При этом очаг кровоизлияния может быть обнаружен у более чем половины пациентов и занимать в структуре опухоли большую часть ее объема [1, 5]. Солидная часть опухоли, по данным МРТ, как правило, активно накапливает контраст, что проявляется гиперинтенсивным сигналом на T1-взвешенных изображениях [5, 15, 17]. Также опухоль характеризуется гипоинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях, EPI, ADC-карте (признак ограничения диффузии) и имеет заметное ограничение диффузии в режиме DWI [5, 15]. При этом, по данным МРТ, для опухоли нехарактерен перифокальный отек мозгового вещества, несмотря на достаточно большие размеры. Эти особенности характеристик опухоли сохраняются в большинстве случаев и в постнатальном периоде, несмотря на большой размер

самой опухоли, выраженность масс-эффекта и интенсивный характер накопления контрастного вещества по данным МРТ [15, 17, 18].

В нашем клиническом наблюдении опухоль (по данным МРТ) характеризовалась большими размерами, отложением гемосидерина по периферии с диффузным накоплением контрастного препарата, в кистозном компоненте имела перегородки. Перифокальный отек вокруг опухоли отсутствовал. Также опухоль проявлялась гиперинтенсивным сигналом на T1-взвешенных изображениях и гипоинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях и имела ограничение диффузии в режиме DWI.

Как известно, глиомы отличаются гетерогенной структурой, и различные участки опухоли могут иметь специфический морфологический и молекулярно-генетический профиль [1, 4, 5]. С этим связаны сложности морфологической диагностики ИПГ, которые усиливают редкость патологии, и низкая специфичность гистологических характеристик этой опухоли [4, 5, 7]. Но именно от этих характеристик зависит дальнейшая тактика лечения этих пациентов. Так, по данным МРТ с контрастным усилением трудно определить более морфологически значимые (более атипичные) участки опухоли [13, 15, 17].

ПЭТ с использованием [¹⁸F]-ФЭТ в качестве маркера транспорта аминокислот может предоставить дополнительную информацию о биологии опухоли. Это признанный метод визуализации опухолей у взрослых, у которых его ценность подтверждена для прогнозирования [11, 14], мониторинга лечения [13] и дифференци-

ции неспецифических посттерапевтических изменений (псевдопрогрессии) от рецидива опухоли [14], а также косвенной оценки степени злокачественности различных участков опухоли в зависимости от метаболической активности опухолевой ткани [11, 13]. Результаты применения [¹⁸F]-ФЭТ-ПЭТ/КТ при опухолях головного мозга у детей проанализированы в нескольких работах [11, 13, 14]. В одном исследовании показано, что в реальной клинической практике [¹⁸F]-ФЭТ-ПЭТ/КТ является полезным дополнением в сложных педиатрических ситуациях. В частности, отмечено, что включение ПЭТ в диагностический алгоритм повлияло на ведение 60% пациентов (отказ от хирургического вмешательства или биопсии, направление на прицельную биопсию или хирургическое вмешательство), изменив дальнейшую тактику лечения либо побудив к альтернативному хирургическому вмешательству [11]. В других исследованиях сообщается, что применение ПЭТ в педиатрической практике позволяло надежно отличить низкоккачественную глиому от высокозлокачественной, а также выявить неспецифические изменения (например псевдопрогрессия, лучевой некроз) и дифференцировать их от истинного рецидива опухоли [13, 14].

В нашем случае использование [¹⁸F]-ФЭТ-ПЭТ/КТ позволило выявить гетерогенность метаболической активности в опухоли, а также обнаружить наиболее злокачественные участки опухоли, дальнейший морфологический анализ которых повлиял на постановку диагноза и дальнейшую тактику лечения у пациента.

Лечение

Хирургическое лечение детей с глиальными опухолями нацелено на достижение максимально безопасной резекции опухоли с сохранением или восстановлением неврологического статуса пациента. Но из-за особенностей анатомического расположения опухоли, зачастую ее больших размеров и обильного кровоснабжения во время операции трудно добиться полного удаления опухоли из-за высокого риска послеоперационных осложнений, в частности нарастания грубого неврологического дефицита [19–21]. В нашем случае опухоль была удалена субтотально ввиду ее распространения в функционально значимые зоны мозга, обильного кровоснабжения и расположения в левом полушарии мозга, а также отсутствия в некоторых участках четкой границы между опухолью и окружающим мозгом. Удаление большого объема было чревато нарастанием необратимого грубого неврологического дефицита. Интерес к интраоперационной визуализации в нейроонкологической практике нейрохирурга обусловлен необходимостью ориентирования в анатомо-топографическом расположении опухоли, особенно после вскрытия и опорожнения кистозного компонента, когда изменяется пространственное положение опухоли внутри черепа относительно других структур [16–18]. Анатомическую и функциональную информацию об опухоли в режиме реального времени хирургу предоставляют интраоперационные ультразвуковая навигация и флуоресцентная диагностика. Ультразвуковой контроль необходим для визуализации и описания анатомических структур [16, 17], тогда как флуоресцентная диагностика позволяет визуализировать более метаболически активные участки опухоли [20, 21]. Так, яркость интересующей структуры (например, опухоли) оценивается по сравне-

нию с окружающей здоровой тканью, в связи с чем целевая структура может быть определена как гиперэхогенная, гипозохогенная или изоэхогенная по данным ультразвукового исследования [16, 18], а также иметь разную интенсивность свечения по данным флуоресцентной диагностики [19–21].

В нашем клиническом случае использование интраоперационной ультразвуковой навигации позволило определить топографическое положение солидного компонента опухоли — особенно после того как был опорожнен превалирующий в объеме кистозный компонент опухоли, после чего произошел сдвиг остальных окружающих тканей, включая солидный компонент опухоли, относительно их первоначального расположения. Использование флуоресцентной навигации показало отсутствие свечения всех участков опухолевой ткани во флуоресцентном режиме на протяжении всей операции, что может свидетельствовать в данном случае о доброкачественном характере опухоли.

Химиотерапевтическое лечение пациентов с ИПГ, как правило, зависит от молекулярно-генетической характеристики опухоли. Так, противоопухолевые препараты являются одним из основных методов адьювантного лечения, которое большинству пациентов проводится по протоколу BabyPOG и HIT SKK [1, 5, 10]. При этом эффективность химиотерапии у таких пациентов, по данным литературы, составляет от 30 до 66% [1, 10, 22]. В настоящее время отсутствуют исследования, в которых сравнивается эффективность различных комбинаций противоопухолевого послеоперационного лечения, в том числе и у детей первого года жизни.

В нашем случае благодаря удалению и анализу морфологически значимых участков опухолевой ткани, которые были выявлены на ПЭТ/КТ, была диагностирована ИПГ левой гемисферы большого мозга с высококопийной амплификацией в гене *MET*. Поэтому одним из вариантов дальнейшего лечения может быть рассмотрен препарат кабозантиниб, который является мультикиназным ингибитором и проявляет активность в отношении опухолевых глиальных клеток с генетическими перестройками, описанных при ИПГ, возникающих в том числе с участием гена *MET* [1, 10].

Прогноз

Общая 5-летняя выживаемость пациентов с ИПГ составляет 54,5%, что в среднем выше, чем у пациентов с другими диффузными глиомами высокой степени злокачественности детского типа [22–24]. Выживаемость варьирует от 33 до 67% в зависимости от наличия перестроек в генах рецепторных тирозинкиназ [1, 4, 8]. По одним данным, медиана общей 5-летней выживаемости у пациентов с опухолями с перестройкой в гене *ALK* выше, чем у пациентов с опухолями с изменениями гена *ROS1* (53,8% против 25% соответственно) [8]. У пациентов с опухолями, положительными по слиянию гена *NTRK*, прогноз был промежуточным (общая 5-летняя выживаемость составляет около 40–50%) [7], а у пациентов с перестройкой и амплификацией гена *MET* общая 5-летняя выживаемость составляет около 50–70% [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИПГ — редкая глиальная опухоль, развивающаяся внутриутробно или в младенчестве. Диагностика заболе-

вания затруднена из-за низкой инцидентности, длительного бессимптомного течения, неоднозначной интерпретации данных нейросонографии и МРТ, особенно на ранних сроках жизни. В связи с большим размером опухоли и ее обильным кровоснабжением во время хирургического вмешательства не всегда удается выполнить тотальное удаление. Наряду с этим прогноз и послеоперационная тактика лечения у этих пациентов зависят от молекулярно-генетического подтипа опухоли. Поэтому в условиях невозможности полного удаления опухоли большое значение имеет использование предоперационной нейровизуализации (в частности, [¹⁸F]-ФЭТ-ПЭТ/КТ) и интраоперационной ультразвуковой и флуоресцентной навигации. Последняя необходима для удаления опухоли и взятия метаболически активных ее участков для последующего морфологического исследования, результаты которого могут определить прогноз и тактику лечения пациента. Молекулярно-генетические методы позволяют однозначно подтвердить диагноз и выявить характерные транскрипты слияния, идентифицируемые с помощью секвенирования РНК, что дает обоснование для таргетной противоопухолевой терапии, которая в настоящее время представляется наиболее эффективным методом лечения пациентов с ИПГ.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на использование данных обследования и лечения в научных целях и публикацию этих сведений в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 17.06.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed informed voluntary consent on the usage of examination and treatment results for scientific purposes and the publication of this data in scientific journal, including its electronic version (signed on 17.06.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Ю. Рында — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Л.И. Папуша — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования,

разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.Л. Антонеvская — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи.

И.Н. Ворожцов — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи.

Н.С. Грачев — руководство исследованием.

А.В. Лопатин — пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Санакоева — работа с данными, анализ данных, проведение исследования.

А.В. Тараканова — работа с данными, анализ данных, проведение исследования.

Г.В. Терещенко — работа с данными, анализ данных, проведение исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Artemy Yu. Rynda — study concept, data processing, data analysis, conducting the study, methodology development, guidance, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Lyudmila I. Papusha — study concept, data processing, data analysis, conducting the study, methodology development, guidance, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Tamara L. Antonevskaya — data processing, data analysis, conducting the study, manuscript draft writing.

Igor N. Vorozhtsov — data processing, data analysis, conducting the study, manuscript draft writing.

Nikolay S. Grachev — guidance.

Andrey V. Lopatin — manuscript review and editing.

Agunda V. Sanakoeva — data processing, data analysis, conducting the study.

Alexandra V. Tarakanova — data processing, data analysis, conducting the study.

Galina V. Tereshchenko — data processing, data analysis, conducting the study.

ORCID

А.Ю. Рында

<https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>

Л.И. Папуша

<https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Т.Л. Антонеvская

<https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>

И.Н. Ворожцов

<https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

Н.С. Грачев

<https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

А.В. Лопатин

<https://orcid.org/0000-0001-7600-6191>

А.В. Санакоева

<https://orcid.org/0000-0001-5893-0508>

А.В. Тараканова

<https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

Г.В. Терещенко

<https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Papusha L, Zaytseva M, Senchenko M, et al. Challenges in diagnostics and treatment of infant-type hemispheric gliomas. *Neurooncol Adv.* 2025;7(1):vdaf124. doi: <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaf124>
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
3. Patel T, Singh G, Goswami P, Dave R. Recent updates in pediatric diffuse glioma classification: insights and conclusions from the WHO 5th edition. *J Med Life.* 2024;17(7):665–670. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0515>
4. Chiang J, Bagchi A, Li X, et al. High-grade glioma in infants and young children is histologically, molecularly, and clinically diverse: results from the SJYC07 trial and institutional experience. *Neuro Oncol.* 2024;26(1):178–190. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad130>
5. Bagchi A, Chiang J, Pinto S, et al. Infant-Type Hemispheric Gliomas: A Review of Clinical, Radiologic, Histopathologic, and Molecular Features. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025;23(11):e257064. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.7064>
6. Jovanovich N, Habib A, Head J, et al. Pediatric diffuse midline glioma: Understanding the mechanisms and assessing the next generation of personalized therapeutics. *Neurooncol Adv.* 2023;5(1):vdad040. doi: <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdad040>
7. Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019;10(1):4343. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12187-5>
8. de Bont JM, Schouten-van Meeteren AYN. Long-term quality of survival after pediatric low-grade glioma. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(10):3341–3355 doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06631-1>
9. Moreira DC, Lam CG, Bhakta N. Tackling Pediatric Low-Grade Gliomas: A Global Perspective. *JCO Glob Oncol.* 2023;9:e2300017. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.0001>
10. Sait SF, Giantini-Larsen AM, Tringale KR, et al. Treatment of Pediatric Low-Grade Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(4):185–199. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01257-3>
11. Kertels O, Krauß J, Monoranu CM, et al. [¹⁸F] FET-PET in children and adolescents with central nervous system tumors: does it support difficult clinical decision-making? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(6):1699–1708. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06114-6>
12. Fangusaro J, Jones DT, Packer RJ, et al. Pediatric low-grade glioma: State-of-the-art and ongoing challenges. *Neuro Oncol.* 2024;26(1):25–37. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad195>
13. Masselli G, Di Bella C. Will PET/MR Imaging Replace PET/CT for Pediatric Applications? *Diagnostics.* 2025;15(9):1070. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics15091070>
14. Robert JA, Leclerc A, Duclouie M, et al. Contribution of [¹⁸F] FET PET in the Management of Gliomas, from Diagnosis to Follow-Up: A Review. *Pharmaceuticals.* 2024;17(9):1228. doi: <https://doi.org/10.3390/ph17091228>
15. Fathi Kazerooni A, Kraya A, Rathi KS, et al. Multiparametric MRI along with machine learning predicts prognosis and treatment response in pediatric low-grade glioma. *Nat Commun.* 2025;16(1):340. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55659-z>
16. Klein Gunnewiek K, van Baarsen KM, Graus EHM, et al. Navigated intraoperative ultrasound in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(9):2697–2705. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06492-8>
17. Dietvorst S, Narayan A, Agbor C, et al. Role of intraoperative ultrasound and MRI to aid grade of resection of pediatric low-grade gliomas: accumulated experience from 4 centers. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(10):3165–3172. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06532-3>
18. Sulangi AJ, Husain A, Lei H, Okun J. Neuronavigation in glioma resection: current applications, challenges, and clinical outcomes. *Front Surg.* 2024;11:1430567. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1430567>
19. Wang C, Yu Y, Wang Y. Utility and Safety of 5-ALA Guided Surgery in Pediatric Brain Tumors: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2024;16(21):3677. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16213677>
20. Milos P, Haj-Hosseini N, Hillman J, Wårdell K. 5-ALA fluorescence in randomly selected pediatric brain tumors assessed by spectroscopy and surgical microscope. *Acta Neurochir (Wien).* 2023;165(1):71–81. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05360-1>
21. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Результаты использования интраоперационного флуоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. — 2021. — Т. 85. — № 4. — С. 20–28. — doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120> [Rynda AYU, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2021;85(4):20–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>]
22. Папуша Л.И., Сальникова Е.А., Панферова А.В. и др. Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2021. — Т. 20. — №3. — С. 68–73. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73> [Papusha LI, Salnikova EA, Panferova AV, et al. Targeted therapy of hemispheric infant gliomas // *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2021;20(3):68–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73>]
23. Balogun JA, Udayakumaran S, Collange NZ. Surgical treatment of pediatric low-grade glioma in developing countries. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(10):3129–3134. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-024-06448-y>
24. Назаралиева Э.Т., Забродская Ю.М., Герасимов А.П. и др. Интегральный нейроонкологический диагноз как основа персонализированного лечения опухолей головного мозга (на примере глиом у детей) // Трансляционная медицина. — 2024. — Т. 11. — № 1. — С. 65–76. — doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-1-65-76> [Nazaralieva ET, Zabrodskaya YuM, Gerasimov AP, et al. Integral neuro-oncological diagnosis as the basis for personalized treatment of brain tumors (on the example of gliomas in children). *Translational Medicine.* 2024;11(1):65–76. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-1-65-76>]

И.М. Миклашевич¹, Н.В. Терехова¹, О.О. Сударева², О.С. Грознова^{1, 3}, А.Р. Шудуева¹,
Ю.Л. Мизерницкий¹, И.Е. Зорина¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

² Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

³ Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Российская Федерация

Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с вариантами гена *TBX4* у детей: первое в России описание четырех клинических случаев

Контактная информация:

Миклашевич Ирина Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая научным отделом детской кардиологии и аритмологии, заведующая детским кардиологическим отделением с дневным стационаром, врач детский кардиолог, врач ультразвуковой диагностики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: +7 (495) 483-70-92, e-mail: imiklashevich@pedklin.ru

Статья поступила: 07.11.2025, принята к печати: 16.04.2026

Обоснование. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — тяжелая многофакторная полигенная группа легочно-сердечных заболеваний. Вероятной причиной наследственной ЛАГ, особенно при дебюте в детском возрасте, являются варианты гена *TBX4*. В России случаи ЛАГ, ассоциированные с патогенными вариантами гена *TBX4* (фактор транскрипции T-BOX 4), ранее не описаны. **Описание клинических случаев.** В период с 2020 по 2025 г. в детском кардиологическом отделении НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) обследованы 66 детей с легочной гипертензией (ЛГ) неясной этиологии. У 43 методом полногеномного секвенирования выявлены патогенные варианты генов, ассоциированных с развитием ЛАГ, включая *BMPR2*, *EIF2AK4*, *SOX17*, *SMAD9*, *ENG*, *GDF2*, *ALK1*, *KCNK3*, а также 4 (9%) случая патогенных вариантов гена *TBX4* (варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, миссенс-мутация и структурный вариант — микроделеция 17q23.1q23.2). Все случаи сопровождались стойкой комбинацией признаков: 1) респираторные нарушения в неонатальном периоде с длительной кислородной поддержкой, в том числе с формированием кислородозависимости; 2) раннее присоединение ЛГ; 3) сердечно-сосудистые нарушения; 4) скелетные аномалии; 5) задержка психомоторного развития. В трех случаях отмечено сочетание паренхиматозного поражения легких и бронхообструктивного синдрома, у пациента с микроделецией — хронический бронхит. Динамическое наблюдение показало, что именно респираторные нарушения и сопутствующая дыхательная недостаточность определяют тяжесть течения заболевания. Присоединение ЛГ усугубляет клиническую картину и прогноз. Эффективность терапии легочными вазодилататорами при поражении легких ограничена. **Заключение.** Патогенные варианты гена *TBX4* приводят к формированию фенотипа, выходящего за рамки клинических проявлений изолированной наследственной ЛАГ. Фенотип у больных с патогенными изменениями гена *TBX4* можно рассматривать как синдром, проявляющийся аномалией развития / интерстициального поражения легких, манифестирующих дыхательными нарушениями в неонатальный период, пороками сердца, прекапиллярной формой ЛГ, скелетными аномалиями и нарушениями развития нервной системы. Такие больные нуждаются в лечении при участии междисциплинарной команды специалистов в специализированном медицинском центре для пациентов с ЛГ.

Ключевые слова: ген *TBX4*, мутация, наследственная легочная артериальная гипертензия, интерстициальное заболевание легких, клинические случаи, дети

Для цитирования: Миклашевич И.М., Терехова Н.В., Сударева О.О., Грознова О.С., Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е. Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с вариантами гена *TBX4* у детей: первое в России описание четырех клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(2):88–100. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3012>

ОБОСНОВАНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое (орфанное) полигенное многофакторное легочно-сердечное заболевание. Диагноз ЛАГ соответствует критериям прекапиллярной формы легочной гипертензии (ЛГ) в отсутствие заболеваний легких, тромбоэмболии в систему легочной артерии (ЛА) и других редких болезней (группа 5) как возможных причин повышения давления в ЛА [1, 2]. Наличие прекапиллярной ЛГ у детей определяется при катетеризации сердца на основании

комбинации трех признаков: среднего давления в ЛА (срДЛА) > 20 мм рт. ст., индекса легочного сосудистого сопротивления (иЛСС) ≥ 3 Ед. Вуда × м², давления заклинивая ЛА (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. [3]. ЛАГ может возникать как самостоятельное (изолированное) заболевание или быть ассоциированной с другими заболеваниями, которые являются триггерами, запускающими процесс пролиферативного ремоделирования дистальных сегментов легочного сосудистого русла и нарушения легочной гемодинамики [2]. При выявлении у пациента с изолирован-

ной прекапиллярной ЛГ патогенных генетических вариантов, ассоциированных с ЛАГ, и/или при наличии у больного двух и более членов семьи с подтвержденным диагнозом ЛАГ устанавливается наследственная форма ЛАГ [2, 3].

После первых сообщений в 60 гг. XX в. о семейных случаях ЛАГ начался поиск генетического субстрата наследственных форм заболевания. В 2000 г. после картирования на хромосоме 2q31–32, 2q33 локуса PPH1 было доказано, что основной, но не единственной причиной наследственной ЛАГ являются гетерозиготные патогенные варианты гена *BMPR2* [4]. В настоящее время статистически подтверждена связь с ЛАГ вариантов 12 генов (*BMPR2*, *ACVRL1*, *ATP13A3*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *GDF2*, *KCNK3*, *KDR*, *SMAD9*, *SOX17* и *TBX4*). Кроме того, некоторые гены рассматриваются как потенциальные мишени для дальнейших исследований патогенеза ЛАГ (*ABCC8*, *GGCX* и *TET2*, *AQP1*, *BMP10*, *FBLN2*, *KLF2*, *KLK1* и *PDGFD*) [5, 6]. Моноаллельные патогенные варианты гена *TBX4* (фактор транскрипции T-BOX 4) являются второй по распространенности наследственной причиной ЛАГ [7, 8]. До настоящего времени в России не были описаны наблюдения фенотипических и генетических характеристик ЛГ, ассоциированных с вариантами гена *TBX4*. Вместе с тем, в период с 2020 по 2025 г. в детском кардиологическом отделении Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (далее — Институт) были обследованы 66 детей с ЛГ неясной этиологии (идиопатической). У 43 методом полногеномного секвенирования выявлены патогенные варианты, ассоциированные с ЛАГ. Из них у 4 (9%) — патогенные варианты гена *TBX4*. Ниже представлено краткое описание этих пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

О пациенте

Мальчик А., возраст 5 лет 2 мес, впервые поступил в кардиологическое отделение Института с жалобами на повышенную утомляемость, одышку, кашель, усиливающиеся при физической нагрузке.

Мальчик от первой беременности монохориальной двойней, молодых здоровых родителей, первых преждевременных родов на 28-й нед гестации. На 20-й нед гестации второй ребенок погиб внутриутробно, проведено оперативное разделение. Масса тела при рождении — 820 г, длина тела — 34 см. Неонатальный период отягощен глубокой недоношенностью, морфофункциональной незрелостью, дыхательной недостаточностью (ДН) с формированием кислородозависимости, потребовавшей респираторной поддержки СРАР в течение 9 сут, далее — постоянная дотация кислорода в палатку и назальные канюли. По данным компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП), выполненной в первые часы жизни, — неоднородная паренхима легких по типу «матового стекла», базальные интерстициальные изменения. Постепенно развилась бронхолегочная дисплазия. В возрасте 2,5 мес развился бронхообструктивный синдром. Ребенок отставал в физическом развитии. Потребность в кислородной поддержке стала ниже к 5 мес жизни и минимальной к 12 мес. В 1 год жизни по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) впервые зарегистрированы признаки ЛГ, межпредсердное сообщение 5 мм, повышение систолического давления в ЛА (СДЛА) до 42 мм рт. ст. Назначена терапия ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа силденафилом 1 мг/кг массы тела; в возрасте

Irina M. Miklashevich¹, Natalya V. Terekhova¹, Olga O. Sudareva², Olga S. Groznova^{1,3}, Amina R. Shudueva¹, Yury L. Mizernitsky¹, Irina E. Zorina¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Charity Fund for medical and social genetic aid projects "Life Genome", Moscow, Russian Federation

Hereditary Pulmonary Hypertension Associated with *TBX4* Gene Variants in Children: First Description of Four Cases Studies in Russian Federation

Background. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe, multifactorial, polygenic group of pulmonary-cardiac diseases. The probable causes of hereditary PAH, especially at onset in childhood, are *TBX4* (T-box transcription factor 4) gene variants. There are no reports of PAH cases associated with pathogenic *TBX4* variants in the Russian Federation. **Case descriptions.** 66 children with pulmonary hypertension (PH) of unknown etiology were examined in the Pediatric Cardiology Department of the Veltischev Institute during the period from 2020 to 2025. Pathogenic variants of genes associated with PAH development were revealed in 43 children via whole-genome sequencing. These genes were *BMPR2*, *EIF2AK4*, *SOX17*, *SMAD9*, *ENG*, *GDF2*, *ALK1*, *KCNK3*, and, moreover, there were 4 (9%) cases of *TBX4* pathogenic variants (frameshift mutations, missense mutation, and one structural variant — microdeletion 17q23.1q23.2). All cases have shown persistent combination of features: 1) respiratory distress in neonatal period requiring long-term oxygen support, including the development of oxygen dependence, 2) early onset of pulmonary hypertension, 3) cardiovascular manifestations, 4) skeletal abnormalities, 5) psychomotor retardation. Three variants were accompanied by combination of parenchymal lung damage and broncho-obstructive syndrome; patient with microdeletion had chronic bronchitis. Follow-up has shown that specifically respiratory distress and concomitant respiratory failure determine the disease severity. Pulmonary hypertension onset worsens the clinical picture and prognosis. Pulmonary vasodilators efficacy in case of lung damage is limited. **Conclusion.** Pathogenic variants in the *TBX4* gene lead to phenotype extending clinical manifestations of isolated hereditary PAH. This phenotype can be considered as a syndrome complex of impaired development, interstitial lung disease, manifested by respiratory distress in neonatal period, heart defects, precapillary pulmonary hypertension, skeletal anomalies, and neurodevelopmental disorders. Patients with *TBX4* gene mutations require treatment by a multidisciplinary team of specialists. Such patients should be managed by interdisciplinary team of specialists in specialized medical center for patients with pulmonary hypertension.

Keywords: *TBX4* gene, mutation, hereditary pulmonary arterial hypertension, interstitial lung disease, case studies, children

For citation: Miklashevich Irina M., Terekhova Natalya V., Sudareva Olga O., Groznova Olga S., Shudueva Amina R., Mizernitsky Yury L., Zorina Irina E. Hereditary Pulmonary Hypertension Associated with *TBX4* Gene Variants in Children: First Description of Four Cases Studies in Russian Federation. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):88–100. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3012>

2 лет препарат заменен на бозентан по 4 мг/кг массы тела. При катетеризации сердца в возрасте 4 лет СДЛА — 29 мм рт. ст., ИЛСС — 4,95 Ед. Вуда \times м². Продолжена терапия бозентаном с коррекцией на массу тела ребенка. Семейный анамнез случаями ЛГ не отягощен.

Физикальная диагностика

Физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита массы. Белково-энергетическая недостаточность 1-й степени. Воронкообразная деформация грудной клетки. В легких дыхание жесткое, частота дыхательных движений (ЧДД) — 28/мин, одышка при нагрузке, уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) на руках и ногах — 98%. Тоны сердца отчетливы, ритмичны, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 84 уд./мин, акцент тона II над ЛА, шум не выслушивается. Артериальное давление (АД) — 110/52 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Предварительный диагноз

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца.

Динамика и исходы

При поступлении показатели гемограммы, коагулограммы, биохимические показатели в пределах референсных значений. Уровень мозгового натрийуретического пептида — 66 пг/мл (норма < 125 пг/мл).

По данным электрокардиографии (ЭКГ) — легкая синусовая аритмия, признаки перегрузки правого предсердия, R-тип гипертрофии правого желудочка. По данным ЭхоКГ — вторичный дефект межпредсердной перегородки в области овальной ямки — 9 мм, сброс лево-правый. Qr/Qs = 1,7; умеренная дилатация и гипертрофия правого желудочка; систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) — 20 мм; увеличение объема правого предсердия; трикуспидальная недостаточность II; D-форма левого желудочка; индекс эксцентричности левого желудочка в систо-

лу — 1,64; соотношение базальных диаметров правого и левого желудочков — 1,0; глобальная систолическая и диастолическая функция миокарда не нарушена; расчетное СДЛА — 74 мм рт. ст. При КТ-ангиографии легких — воронкообразная деформация грудной клетки, дефект межпредсердной перегородки, интерстициальные изменения легких (рис. 1). Функциональные легочные тесты показали выраженные нарушения по обструктивному типу. Полногеномное секвенирование выявило гетерозиготный патогенный вариант гена *TBX4* с.1167dup. На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: «Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с гетерозиготной мутацией в гене *TBX4*, промежуточный риск. Врожденный порок сердца. Хроническое заболевание легких с исходом в пневмофиброз. Воронкообразная деформация грудной клетки. ДН I степени. Хроническая сердечная недостаточность 2а степень, функциональный класс II (Ross)».

Прогноз

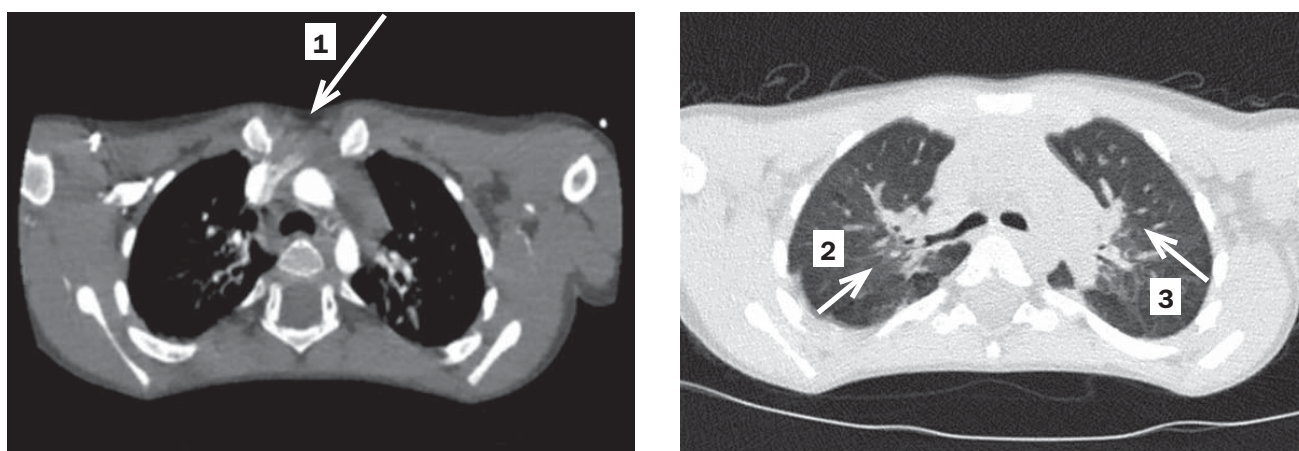
При стратификации риска по шкале EPPVDN PH Risk Score [3] определен промежуточный риск ЛГ. Учитывая положительную динамику клинического статуса на фоне ингаляционной бронхолитической и стероидной терапии, наличие лево-правого сброса, терапия антагонистом эндотелиновых рецепторов бозентаном 64 мг/сут продолжена без эскалации. Несмотря на нивелирование кислородозависимости к 1 году и уменьшение степени ДН до минимальной, сохраняющиеся критерии ЛГ промежуточного риска указывают на возможность прогрессирования заболевания. От хирургического лечения дефекта межпредсердной перегородки принято решение воздержаться. Пациенту продолжено постоянное динамическое наблюдение и комбинированное лечение. Рекомендована консультация травматолога-ортопеда по месту жительства.

Временная шкала

Динамика клинической симптоматики, этапы диагностики и лечения пациента А. представлены на рис. 2.

Рис. 1. Мальчик А., возраст 5 лет 2 мес, с наследственной легочной гипертензией, ассоциированной с гетерозиготным вариантом гена *TBX4*: компьютерная томография с ангиографией легких

Fig. 1. Boy A, 5 years 2 months old, with hereditary pulmonary hypertension associated with heterozygous variant in the *TBX4* gene: computed tomography with pulmonary angiography

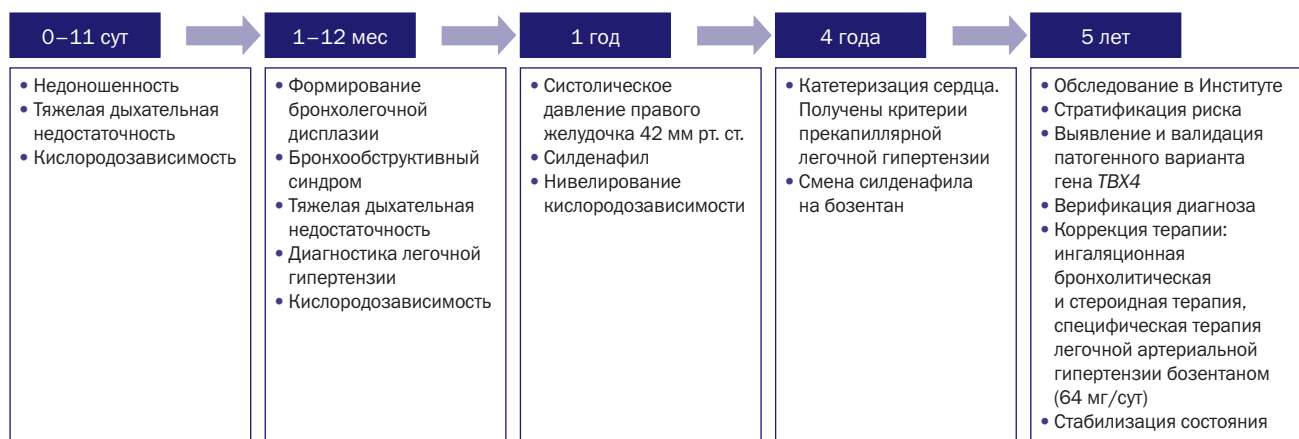


Примечание. 1 — воронкообразная деформация грудной клетки; 2 — паренхима легких неоднородной плотности за счет наличия участков пониженной плотности с умеренным обеднением сосудистого рисунка; 3 — визуализируются плевродиафрагмальные, плевропульмональные и перибронхиальные тяжистые уплотнения легочной паренхимы различной выраженности. Источник: Миклашевич И.М. и соавт., 2026.

Note. 1 — pectus excavatum; 2 — lung parenchyma has heterogeneous density due to the presence of areas with reduced density and moderate depletion of vascular pattern; 3 — pleurodiaphragmatic, pleuropulmonary and peribronchovascular cord-like thickening of pulmonary parenchyma of various severity are visualized.

Source: Miklashevich I.M. et al., 2026.

Рис. 2. Динамика клинической симптоматики, диагностика и лечение мальчика А., 5 лет 2 мес
Fig. 2. Dynamics of clinical symptoms, diagnosis and treatment of boy А., 5 years 2 months old



Клинический пример 2
О пациенте

Девочка Д., возраст 13 лет, поступила в пульмонологическое отделение Института с жалобами на быструю утомляемость, одышку при умеренной физической нагрузке.

Пренатальный анамнез отягощен гестозом 1-й половины, анемией беременных. Роды самостоятельные, преждевременные, на 36-й нед гестации, масса тела при рождении — 2890 г, длина тела — 46 см. Неонатальный период осложнился респираторным дистресс-синдромом, ДН, в течение 2 нед проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Наследственность отягощена врожденному пороку сердца у матери. Случаи ЛГ в семье не зафиксированы. С рождения — отставание в физическом и моторном развитии, частые респираторные инфекции, пневмонии с ДН, утомляемость, одышка при умеренной нагрузке. С раннего возраста выявлены аномалии костно-суставной системы. По данным КТ ОГП отмечены рентгенологические признаки деформации грудной клетки и груднопоясничного отдела позвоночника. В возрасте 3 лет при обследовании по поводу прогрессирования утомляемости, одышки при незначительной физической нагрузке по данным ЭхоКГ выявлено повышение СДЛА до 35 мм рт. ст. При ангиопульмонографии выявлены расширение ствола ЛА, большие аорто-легочные коллатеральные артерии к обоим легочным полям. Проводились антибактериальная терапия, бронхолитическая терапия, постоянная кислородная поддержка и терапия силденафилом. К 4 годам на фоне рецидивирующих пневмоний и интерстициального пневмонита у пациентки развилась острая сердечно-легочная декомпенсация, потребовавшая интенсивной терапии, включая постоянную кислородную поддержку. По данным КТ ОГП — двусторонние «матово-стеклянные» затемнения, утолщение междольковых перегородок, кистозные изменения с преобладанием базальных отделов и легкая медиастинальная лимфаденопатия (до 10 мм). Исключены муковисцидоз, туберкулез и миопатические расстройства. В возрасте 5 лет проведена эмболизация больших аорто-легочных коллатеральных артерий. С возраста 6 лет ребенка регулярно наблюдали в пульмонологическом отделении Института с жалобами на стойкие затруднения дыхания и снижение толерантности к физической нагрузке. При клиническом обследовании были выявлены признаки ДН, равномерно ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы по всем легочным полям, а также вздутие и уплощение

грудной клетки, сколиоз. Результаты клинических, биохимических и иммунологических (включая аллергологические) тестов в пределах референсных значений. При исследовании функции легких выявлены тяжелые рестриктивные нарушения: жизненная емкость легких — 35%, форсированная жизненная емкость легких — 34% от должных значений. Ультразвуковое исследование сердца не выявило структурных дефектов, но отмечено пограничное СДЛА — до 30 мм рт. ст. По данным КТ ОГП — признаки ЛГ и интерстициального отека легких (рис. 3). Назначена поддерживающая терапия: иФДЭ-5, спиронолактон, преднизолон с прерывистым использованием бронходилататоров / ингаляционных глюкокортикоидов. Пневмонии рецидивировали до 1 раза в год. Показатели легочной гемодинамики варьировали с увеличением СДЛА до 52 мм рт. ст. на фоне обострения респираторных нарушений.

Физикальная диагностика

В возрасте 13 лет физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Дыхание в легких проводится во все отделы, равномерно ослаблено; крепитирующие хрипы по всем легочным полям, ЧДД — 24/мин, уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) на руках и ногах — 98–99%. Грудная клетка вздута, деформирована, сколиоз грудного отдела позвоночника. Тоны сердца отчетливы, ритмичны, ЧСС — 74 уд./мин, акцент тона II над ЛА. АД — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Предварительный диагноз

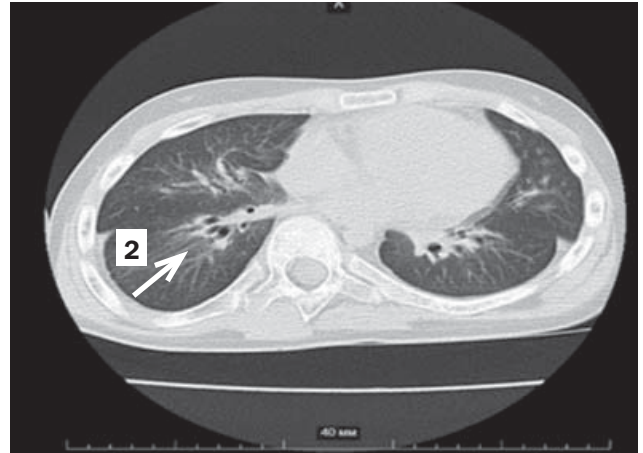
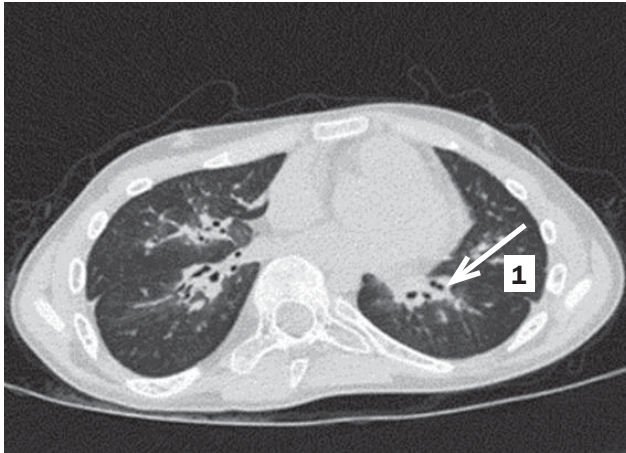
Интерстициальная болезнь легких. ДН II степени. Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией легких, ФК II по ВОЗ. Состояние после операции — эмболизации больших аорто-легочных коллатеральных артерий.

Динамика и исходы

К 13 годам функциональные показатели спирометрии и бодиплетизмографии оставались нестабильными, сохранялись рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости легких, диффузионная способность легких по монооксиду углерода снижена до 35% при SpO₂ 99%. Учитывая особенности костно-суставной системы, ребенок был осмотрен врачом ортопедом-травматологом, и с учетом как физикальных, так и рентгенологических данных установлены деформация

Рис. 3. Девочка Д., возраст 13 лет, с наследственной легочной гипертензией, ассоциированной с патогенным вариантом гена *TBX4*: компьютерная томография органов грудной полости

Fig. 3. Girl D., 13 years old, with hereditary pulmonary hypertension associated with pathogenic variant of the *TBX4* gene: chest computed tomography



Примечание. 1 — диффузное уплотнение паренхимы легких; 2 — интерстициальный отек по типу «матового стекла».

Источник: Миклашевич И.М. и соавт., 2026.

Note. 1 — diffuse induration of lung parenchyma; 2 — ground-glass opacity, interstitial edema.
Source: Miklashevich I.M. et al., 2026.

(уплощение) грудной клетки, правосторонний груднопоясничный сколиоз 2–3-й степени, плоско-вальгусная установка стоп. Полногеномное секвенирование выявило гетерозиготный патогенный вариант гена *TBX4* (*chr17:61479926C>T, c.748C>T*), наследуемый по ауто-сомно-доминантному типу.

Установлен окончательный диагноз: «Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с мутацией в гене *TBX4*, в сочетании с интерстициальным заболеванием легких. ДН II степени. Хроническая сердечная недостаточность 2а степени, функциональный класс II (Ross). Деформация грудной клетки. Правосторонний груднопоясничный сколиоз 2–3-й степени. Плоско-вальгусная установка стоп».

Прогноз

Клиническая картина соответствует признакам синдрома *TBX4*, включая ЛГ, интерстициальное заболевание легких, скелетные аномалии и неврологические симптомы. По шкале EPPVDN PH Risk Score — кри-

терии промежуточного риска [3]. В настоящее время на фоне регулярной ингаляционной глюкокортикоидной и бронходилатирующей терапии в сочетании с монотерапией легочным вазодилататором состояние ребенка стабилизировано. Регулярный мониторинг продолжается.

Временная шкала

Динамика клинической симптоматики, этапы диагностики и лечения пациентки Д. представлены на рис. 4.

Клинический пример 3

О пациенте

Мальчик А., возраст 7 лет, повторно поступил в отделение детской кардиологии Института с жалобами на повышенную утомляемость, одышку, кашель, усиливающиеся при физической нагрузке. Впервые обратился в детское кардиологическое отделение Института в возрасте 5 лет с жалобами на одышку, утомляемость при умеренной физической нагрузке. Ребенок от четвер-

Рис. 4. Динамика клинической симптоматики, диагностика и лечение девочки Д., 13 лет

Fig. 4. Dynamics of clinical symptoms, diagnosis and treatment of girl D., 13 years old



той беременности, молодые здоровые родители, третьи срочные оперативные роды на 38-й нед, масса тела при рождении — 3760 г, длина тела — 51 см. Неонатальный период осложнен асфиксией в родах, дыхательными нарушениями, расцененными как врожденная пневмония с формированием ДН, ИВЛ до 14 сут. Заподозрена ЛГ. После экстубации — эпизоды апноэ с диффузным цианозом и десатурацией. С рождения задержка физического и нервно-психического развития. В 1,5 мес жизни по данным ЭхоКГ СДЛА — 110 мм рт. ст. По данным КТ ОГП по дорсальным отделам левого легкого определялась зона консолидации легочной ткани с суженными просветами бронхов в структуре. Иницирована комбинированная ЛАГ-специфическая терапия препаратами бозентан и силденафил с положительным эффектом — снижением СДЛА до 34–37 мм рт. ст. С 3 лет рецидивирующие острые респираторные инфекции, обструктивные бронхиты. При ЭхоКГ вновь зафиксировано повышение СДЛА. По результатам ангиокардиографии в возрасте 3 лет давление в ЛА — 38/7 (21) мм рт. ст., давление в левом предсердии — 13/3 (7) мм рт. ст., иЛСС — 4,61 Ед. Вуда \times м². Продолжена двойная терапия в максимальных дозах: бозентан 4 мг/кг массы тела, силденафил 3 мг/кг массы тела.

Физикальная диагностика

Физическое развитие среднее, гармоничное. В легких дыхание везикулярное, ЧДД — 22/мин, одышка при нагрузке, SpO₂ на руках и ногах — 98%. Тоны сердца отчетливы, ритмичны, ЧСС — 80 уд./мин, шум систолический во втором межреберье слева силой 2/6. АД — 99/64 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Предварительный диагноз

Легочная гипертензия многофакторная, ассоциированная с заболеванием легких, промежуточный/низкий риск. Синдромальная патология неуточненная (задержка психоречевого развития).

Динамика и исходы

При первичном обследовании в Институте по данным ЭКГ — синусовая брадикардия, отклонение электрической оси сердца влево, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным ЭхоКГ признаков пороков сердца не выявлено; трикуспидальная регургитация II ст.;

расширение правого желудочка, увеличение объема правого предсердия, функция миокарда не нарушена; СДЛА — 35–40 мм рт. ст. Дистанция при тесте 6-минутной ходьбы — 470 м (10–25-й перцентиль), одышка со 2-й мин исследования. По данным КТ ОГП — признаки обструктивного бронхита. При катетеризации камер сердца тест на вазореактивность положительный, давление в ЛА — 41/17 (34) мм рт. ст., ДЗЛА — 7 мм рт. ст., иЛСС — 7,05 Ед. Вуда \times м². Выполнена эмболизация большой коллатеральной артерии от грудной аорты к правому легкому. По шкале EPPVDN PH Risk Score — критерии промежуточного риска ЛГ. Проведена коррекция терапии: замена бозентана на антагонист эндотелиновых рецепторов 3-го поколения мацитентан, добавлен блокатор кальциевых каналов, терапия силденафилом продолжена. На фоне тройной терапии при катетеризации сердца в возрасте 7 лет отмечена значительная положительная динамика: срДЛА — 17 мм рт. ст., иЛСС — 2,05 Ед. Вуда \times м². По результатам полногеномного секвенирования — синдром микроделеции 17q23.1q23.2, затронуты морбидные гены *BCAS3*, *TBX2*, *MED13*, *PPM1D*, *TBX4*, *BRIP1*. ЛАГ-терапия скорректирована до монотерапии. Рекомендована консультация травматолога-ортопеда по месту жительства.

Установлен окончательный диагноз: «Наследственная легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с поражением гена *TBX4*, респондер при остром тесте на вазореактивность, низкий риск. Синдром микроделеции хромосомы 17q23.1q23.2 (затронуты гены *BCAS3*, *TBX2*, *MED13*, *PPM1D*, *TBX4*, *BRIP1*)».

Прогноз

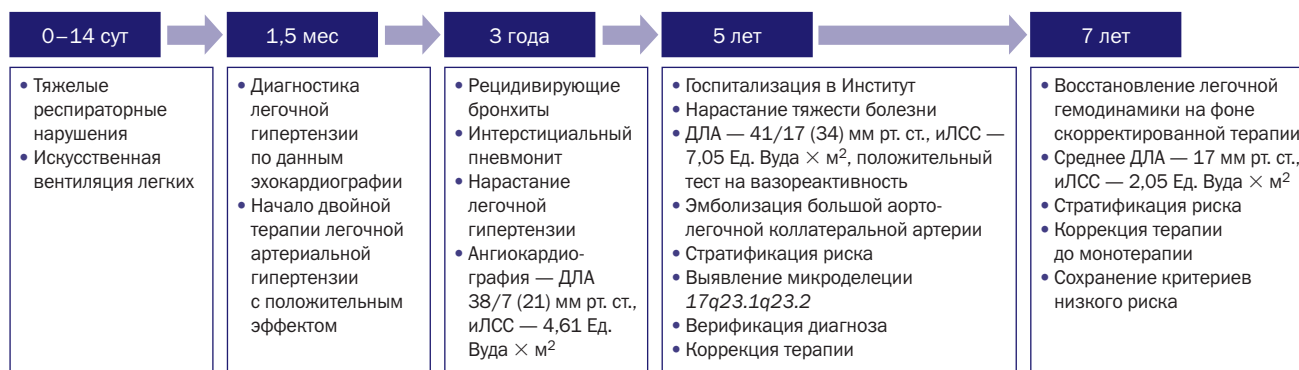
При оценке факторов риска по шкале EPPVDN PH Risk Score в возрасте 7 лет получены критерии низкого риска ЛГ, отсутствуют признаки прогрессирования заболевания. Но наличие в анамнезе рецидивирующего обструктивного бронхита указывает на сохраняющуюся уязвимость дыхательной системы. При благоприятном краткосрочном прогнозе долгосрочный прогноз остается неопределенным в связи с наличием микроделеции 17q23.1q23.2, затрагивающей ген *TBX4*.

Временная шкала

Динамика клинической симптоматики, этапы диагностики и лечения пациента А., 7 лет, представлены на рис. 5.

Рис. 5. Динамики клинической симптоматики, диагностика и лечения мальчика А., 7 лет

Fig. 5. Dynamics of clinical symptoms, diagnosis and treatment of boy А., 7 years old



Примечание. ДЛА — давление в легочной артерии, иЛСС — индекс легочного сосудистого сопротивления.

Note. PAP (ДЛА) — pulmonary artery pressure, iPVR (иЛСС) — pulmonary vascular resistance index.

Клинический пример 4

О пациенте

Девочка Ч., возраст 1 год 8 мес, с рождения наблюдается в областной детской клинической больнице, регулярно консультируется по системе «Телемедицина» в Институте. Девочка от второй беременности, вторых срочных родов, молодых здоровых родителей. Масса тела при рождении — 3180 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Наследственность отягощена: сводная сестра по отцу умерла в возрасте 9 дней от неуточненного заболевания легких. У нашего ребенка ухудшение состояния на 1-е сут жизни, снижение SpO₂, нарастание ДН, что потребовало перевода на ИВЛ. По данным ЭхоКГ, СДЛА — 40 мм рт. ст. К 8-м сут жизни систолическое давление в правом желудочке увеличилось до 120 мм рт. ст., что послужило основанием для подключения двухкомпонентной ЛАГ-специфической терапии: бозентан 4 мг/кг массы тела, силденафил 0,5 мг/кг массы тела с положительным эффектом. В возрасте 3 мес при попытке отмены ЛАГ-специфической терапии вновь отмечены эпизоды десатурации до 93%. К 5 мес сформировалась кислородозависимость. По данным ЭхоКГ — открытый артериальный проток (рис. 6), дефект межпредсердной перегородки, систолическое давление в правом желудочке — 52 мм рт. ст. Терапия бозентаном возобновлена. В возрасте 8 мес на фоне бронхолита нарастание ДН до выраженной, прогрессирование кислородозависимости, СДЛА — до 60 мм рт. ст. При мультиспиральной КТ легких картина диффузных интерстициальных изменений. К лечению были добавлены ингаляционные глюкокортикоиды и бронходилататоры. При инвазивной оценке параметров гемодинамики ДЗЛА — 12 мм рт. ст., давление в ЛА — 60/28 (44) мм рт. ст. (критерии ЛАГ).

Рис. 6. Девочка Ч., возраст 1 год 8 мес, с наследственной легочной гипертензией, ассоциированной с гетерозиготным вариантом гена *TBX4*

Fig. 6. Girl Ch., 1 year 8 months old, with hereditary pulmonary hypertension associated with heterozygous variant of the *TBX4* gene



Примечание. На эхокардиограмме визуализируется персистирующий открытый артериальный проток. Источник: Миклашевич И.М. и соавт., 2026.

Note. Persistent open ductus arteriosus has been visualized on echocardiogram.

Source: Miklashevich I.M. et al., 2026.

В возрасте 1 года выявлены дисплазия костей таза, гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей (рис. 7). СДЛА — 60 мм рт. ст.

Физикальная диагностика

Физическое развитие низкое, длина тела по возрасту (Z-score) — -3,27, масса тела по возрасту (Z-score) — -3,63, дефицит массы тела по росту — 20,6%, ЧСС — 126 уд./мин, ЧДД — 36/мин. SatO₂ — 98–99% при постоянной дотации увлажненного кислорода потоком 2 л/мин. Без подачи кислорода сатурация до 85%. Отмечена задержка нервно-психического развития: ходит с поддержкой, произносит отдельные слова. При осмотре стоп обращает на себя внимание «сандалевидная щель» между 1-м и 2-м пальцами стоп. Кожные покровы бледные, периоральный, периорбитальный цианоз. Пастозность стоп. Дыхание жесткое. Тоны сердца ясные, ритмичные, акцент 2-го тона над ЛА, систолический шум на верхушке. АД — 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 1 см из-под края правого ребра. Диурез снижен.

Предварительный диагноз

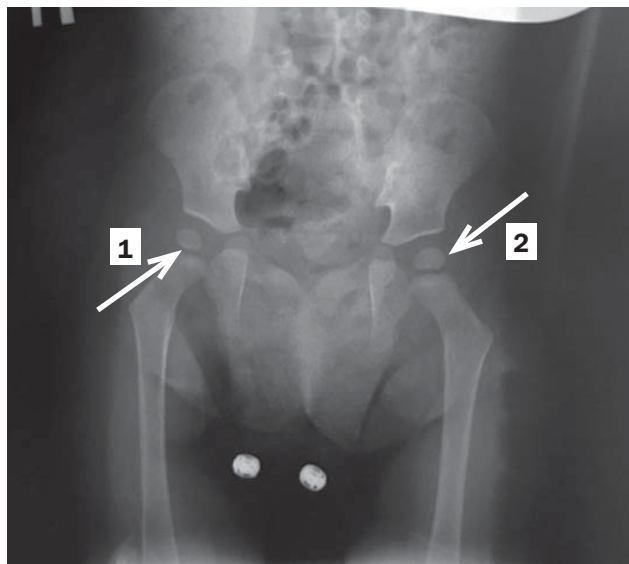
Легочная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца и патологией легких.

Динамика и исходы

Клиническое наблюдение и обследование пациентки продолжается. Уровень мозгового натрийуретического пептида — 154 пг/мл. При ЭКГ — выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 180 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена вправо, Rs-тип гипертрофии правого желудочка. По данным ЭхоКГ — признаки ЛГ, дезадаптив-

Рис. 7. Девочка Ч., возраст 1 год 8 мес, с наследственной легочной гипертензией, ассоциированной с гетерозиготным вариантом гена *TBX4*

Fig. 7. Girl Ch., 1 year 8 months old, with hereditary pulmonary hypertension associated with heterozygous variant of the *TBX4* gene



Примечание. На рентгенограмме: 1 — дисплазия костей таза; 2 — гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей. Источник: Миклашевич И.М. и соавт., 2026.

Note. X-ray: 1 — pelvic dysplasia; 2 — hypoplasia of ossification nuclei in caput femoris.

Source: Miklashevich I.M. et al., 2026.

ное ремоделирование правого желудочка, систолическое давление в правом желудочке — 70 мм рт. ст., открытый артериальный проток, межжелудочковая перегородка по типу перфорированной мембраны. По данным КТ ОГП с контрастным усилением сохранялись двусторонние диффузные интерстициальные изменения легочной ткани по типу «матового стекла». В возрасте 1,5 лет была проведена смена ЛАГ-терапии: замена бозентана на мацитантан в дозе 2,5 мг/сут, силденафил продолжен без изменений. Полноэкзомное секвенирование в возрасте 1 года 1 мес — обнаружен вариант гена *TBX4* (с.687_688insAGAGAGG/с.691delC) неопределенной значимости. Результаты секвенирования по Сенгеру пробанда и членов семьи — родителей и 3-летнего брата — подтвердили наличие этого варианта гена *TBX4* у пробанда, отца и брата пробанда. В связи с чем брату была проведена фенотипическая оценка, которая выявила «сандалевидную щель» между 1-м и 2-м пальцами ноги, при ЭхоКГ давление в ЛА погранично повышено до 29 мм рт. ст., рекомендован ежегодный кардиомониторинг по протоколу ЛГ.

Установлен окончательный диагноз: «Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с гетерозиготной мутацией в гене *TBX4*, врожденным пороком сердца, интерстициальным поражением легких и хронической гипоксемией, высокий риск. Хроническая сердечная недостаточность 2а степень. ФК III по ВОЗ. ДН III степени с формированием кислородозависимости. Умеренная белково-энергетическая недостаточность. Дисплазия костей таза, гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей».

Прогноз

По шкале EPPVDN PH Risk Score в возрасте 1 года 8 мес риск ЛГ оценен как высокий, прогноз неблагоприятный. Интерстициальное поражение легких ограничивает эскалацию терапии легочными вазодилататорами из-за риска нарастания отека легких. Продолжены оксигенотерапия, двойная ЛАГ-терапия, ингаляционные глюкокортикоиды и бронходилататоры.

Временная шкала

Динамика клинической симптоматики, этапы диагностики и лечения пациентки Ч. представлены на рис. 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *TBX4* является вторым по распространенности геном, вызывающим развитие ЛАГ в детском возрас-

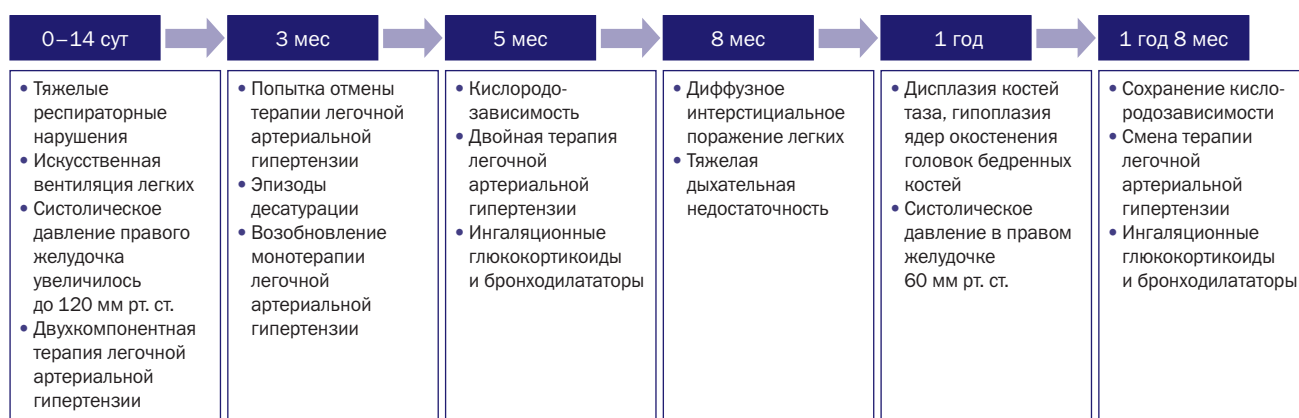
те [7, 8]. Фенотипический спектр нарушений структуры этого гена варьирует от изолированной ЛАГ до мультисистемного поражения с возрастом дебюта от 0 до зрелого взрослого возраста, а клиническая тяжесть вариантов гена *TBX4* у человека может варьировать от легкой до летальной [9]. В представленной нами серии случаев отсутствовали фенотипы с изолированной ЛАГ. Во всех случаях заболевание манифестировало тяжелыми респираторными нарушениями в неонатальном периоде с присоединением легочной васкулопатии в раннем возрасте и сопровождалось поражением нескольких органов и систем.

Ген *TBX4* (T-box 4), расположенный на 17-й хромосоме в локусе 17q23.2, кодирует белок эволюционно консервативного семейства транскрипционных факторов, содержащих Т-бокс [9, 10]. Уже на ранней стадии эмбриогенеза ген *TBX4* экспрессируется в мезенхиме легких и совместно с геном *TBX5* регулирует процесс органогенеза и ангиогенеза легких, контролируя экспрессию секретуемого фактора роста фибробластов (FGF) 10 и активацию передачи его сигналов [9, 10]. Снижение экспрессии генов *TBX4* или *TBX5* приводит к дефекту формирования и деления долей легких, трахеомалии или стенозу трахеи, аномалиям роста и развития сосудистой системы легких [11]. Гомозиготные мутации *TBX4* формируют летальный эмбриональный синдром с отсутствующими задними конечностями у четвероногих животных и гипоплазией таза и легких у человеческих эмбрионов [12]. Анализ транскриптома гена *TBX4* показывает, что он продолжает функционировать после органогенеза и играет важную роль в клеточном гомеостазе фибробластов легких взрослых [9, 12]. В настоящее время описаны более 100 различных вариантов гена *TBX4*, включая миссенс-варианты, варианты с нарушением рамки считывания, нонсенс-варианты и инделированные варианты [13].

Клинические фенотипы Скелетные аномалии

Фенотипические проявления вариантов гена *TBX4* у людей впервые описаны в 2004 г., когда была выявлена связь изменений в структуре гена *TBX4* с аутосомно-доминантной дисплазией скелетных структур нижних конечностей и таза, характеризующейся аплазией или гипоплазией надколенника, отсутствием или нарушением оссификации седалищных соединений и/или подвертлужных впадин, и известны как синдром малого надколенника, или ишио-лобково-пателлярный синдром [13]. Синдром может включать аномалии бедренной кости

Рис. 8. Динамика клинической симптоматики, диагностика и лечение девочки Ч., 1 год 8 мес
Fig. 8. Dynamics of clinical symptoms, diagnosis and treatment of girl Ch., 1 year 8 months old



и стоп, в том числе «сандалевидную щель», а также черепно-лицевой дисморфизм, включая микрогнатию и/или расщелину неба [12–14].

В представленных нами наблюдениях в двух случаях показана сложная картина изменений в костной системе, включающая деформацию грудной клетки, сколиоз и характерную плоско-вальгусную установку стоп. В одном случае отмечается классический фенотип скелетных аномалий, характерный для аутосомно-доминантного ишиококсоподопателлярного синдрома («сандалевидная стопа», дисплазия костей таза, гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей). Наблюдаемая картина подчеркивает не только ключевую роль гена *TBX4* в морфогенезе скелета нижних конечностей и таза, но и возможную его тесную связь с развитием скелета грудной клетки.

Легочная гипертензия

Впервые предположение об особом фенотипе людей с изменениями в гене *TBX4* высказано в 2011 г. при описании случая, сочетающего множество аномалий развития, включая дисплазию скелета, задержку развития, потерю слуха, врожденные пороки сердца и легочную гипертензию [15]. Взаимосвязь между вариантами гена *TBX4* и ЛАГ была доказана в 2013 г. при сравнительном геномном анализе методом гибридизации с использованием микрочипов у 20 детей с идиопатической ЛАГ и наследственной ЛАГ с целью выявления общих участков делеции, содержащих гены-кандидаты, связанные с ЛАГ [15]. В последующем генетические данные, полученные от больших когорт детей и взрослых с ЛАГ в Европе [7, 16], США [17] и других популяциях [8, 9], показали, что редкие унаследованные или *de novo* варианты гена *TBX4* чаще встречаются в детском возрасте. Распространенность патогенных вариантов гена *TBX4* при детской ЛАГ, по разным данным, составляет от 5,6 до 11,4% [16, 17]. Среди изученных когорт взрослых пациентов частота вариантов гена *TBX4* варьирует, по разным данным, от 0,46 до 3% [18], то есть этот ген является вторым по частоте этиологическим фактором ЛАГ после гена *BMPR2*. Пенетрантность оценивается примерно в 33% [17, 18]. Известно, что дебют заболевания у носителей патогенных вариантов гена *TBX4* происходит раньше по сравнению с носителями патогенных вариантов гена *BMPR2* [19]. Клинический фенотип ЛАГ у носителей варианта гена *TBX4* варьирует от легкой/умеренной ЛАГ до крайне тяжелых форм, приводящих к летальному исходу или требующих трансплантации легких [14, 16, 19].

По нашим данным, легочная гипертензия, ассоциированная с патогенными вариантами гена *TBX4*, манифестировала у всех детей уже в раннем возрасте (от neonatalного периода до 3 лет). Отсутствие случаев без легочной гипертензии среди наблюдаемых детей указывает на высокую степень ассоциации генотипа с клиническим фенотипом. Различие в схемах лечения (трое детей на двухкомпонентной терапии и один — на монотерапии) свидетельствует о клиническом полиморфизме заболевания даже на примере очень малой выборки. Это может быть следствием вариативной экспрессивности гена, а также разной степени тяжести поражения сосудистого русла легких.

Паренхиматозные заболевания легких

В 2016 г. показано, что однонуклеотидные варианты и/или делеции гена *TBX4* являются причиной не только ЛАГ, но и широкого спектра заболеваний легких. Так, P. Szafranski и соавт. [20] описали новорожденного с при-

знаками тяжелого диффузного заболевания легких, ацинарной дисплазии, у которого был выявлен *de novo* патогенный вариант гена *TBX4*. Затем были опубликованы сообщения о случаях ацинарной дисплазии, врожденной альвеолярной дисплазии или гипоплазий легких у новорожденных, ассоциированных с вариантами гена *TBX4*. Почти в 50% этих случаев заболевание легких сопровождалось ЛГ. С. Galambos и соавт. впоследствии описали еще больший спектр фенотипических проявлений, связанных с патогенными вариантами гена *TBX4* у детей [19]. На примере 19 детей с неонатальной и детской ЛГ, носителей однонуклеотидных вариантов и делеций гена *TBX4*, было показано, что наиболее частым клиническим проявлением была персистирующая ЛГ новорожденных, реже всего диагностировали острый респираторный дистресс-синдром без ЛГ. У большинства детей (63%) описано двухфазное клиническое течение, когда персистирующая легочная гипертензия новорожденных разрешилась в возрасте 1 мес, но в последующем развилась хроническая ЛГ. Фиброз легких был диагностирован позже, в младенчестве или детстве. Трое детей умерли, а двоим потребовалась трансплантация легких. Гистологическое исследование, проведенное у 7 младенцев, выявило аномалии развития дистальных отделов легких и гипертензивное ремоделирование ЛА [19]. Авторы заключили, что ген *TBX4* и делеции *17q23* лежат в основе новой формы врожденного заболевания легких, проявляющегося тяжелой, часто двухфазной легочной гипертензией при рождении и/или в младенчестве и детстве, зачастую в сочетании с аномалиями скелета, пороками сердца, нарушениями развития нервной системы и другими аномалиями. В 2020 г. особый фенотип заболевания, сопровождающийся мультисистемным поражением, включая легочную гипертензию в ее наиболее тяжелой форме, предложено рассматривать как синдром *TBX4* [21].

В нашем случае у всех четверых детей мы наблюдали значительные дыхательные нарушения сразу после рождения, потребовавшие длительной респираторной поддержки. Эти проявления болезни указывают на фоновые аномалии развития легких как первичное следствие изменений гена *TBX4*. Длительное время дети оставались кислородозависимыми, а для одного ребенка по настоящее время требуется постоянная дотация кислорода. КТ ОГП в нескольких наблюдениях показывает повторяющуюся картину интерстициального заболевания легких («матово-стеклянная тень», «пневмофиброз»). Наличие рентгенологического признака поражения легких, ассоциированного с *TBX4*, отличает эту форму легочной гипертензии от изолированных наследственных форм ЛАГ [2]. У трех пациентов отмечено сочетание паренхиматозного поражения легких и бронхообструктивного синдрома, у пациента с микроделецией — хронический бронхит. Динамическое наблюдение показало, что именно респираторные нарушения и сопутствующая ДН определяют тяжесть течения и прогноз заболевания.

Генотип-фенотипические корреляции

Функциональная оценка связи вариантов гена *TBX4* с заменой аминокислот привела к пониманию, что синдром *TBX4* не только является результатом гаплонедостаточности, но и может быть вызван усилением функции гена. При этом плейотропные эффекты гена *TBX4* при заболеваниях легких могут быть частично объяснены разным влиянием патогенных вариантов *TBX4* на функционально значимые домены белка *TBX4*, и в частности на ДНК-связывающий домен T-box [9]:

- 1) варианты, расположенные в доменах T-box, и домены белка ядерной локализации были связаны с более ранним проявлением симптомов и повышенной частотой интерстициальных заболеваний легких. Пациенты с заболеваниями легких и вариантами в пределах ДНК-связывающего домена T-box были моложе, чем носители вариантов за пределами этого домена;
- 2) эффекты усиления функции вариантов гена *TBX4* связаны с более старшим возрастом пациентов на момент установления диагноза заболевания легких по сравнению с эффектами ослабления функции;
- 3) выживаемость без событий (смерть или трансплантация легких) была ниже у пациентов с вариантами гена *TBX4*, локализованными в ДНК-связывающем домене T-box (по сравнению с вариантами вне домена), хотя возраст оказывал значительное влияние на оценку риска.

Нами описано 4 различных варианта гаплонедосточности гена *TBX4*. Характерным примером, показывающим меж- и внутрисемейную изменчивость, является вариант *c.687_688insAGAGAGG/c.691delC*, обнаруженный также у отца и брата пробанда, но агрессивное заболевание протекает только у пробанда. В клинических примерах 1 и 2 дети были недоношенными, что может усугублять исходную уязвимость легких, но не является основной причиной, поскольку доношенные дети (клинические примеры 3 и 4) страдали в равной степени. Практически у всех четверых детей на начальном этапе наблюдалось дисгармоничное или низкое физическое развитие, что подчеркивает системное бремя заболевания. Клинический пример 3 с наибольшим генетическим повреждением (микроделеция *17q23.1q23.2*) характеризуется тяжелой ЛГ и дополнительными неврологическими симптомами, это указывает на участие смежных генов, которые могут модифицировать фенотип.

Вне зависимости от варианта гена *TBX4* все случаи сопровождались стойкой комбинацией признаков: 1) респираторные нарушения в неонатальный период, нуждающиеся в длительной кислородной поддержке, в том числе с формированием кислородозависимости; 2) раннее присоединение ЛГ; 3) сердечно-сосудистые нарушения; 4) скелетные аномалии; 5) задержка психомоторного развития (см. таблицу). Присоединение ЛГ увеличивает тяжесть клинической симптоматики, при этом возможности ЛАГ-терапии на фоне поражения легких ограничены. В связи с этим терапевтическая стратегия у данной категории пациентов не может ограничиваться только коррекцией ЛАГ. Наряду со специфической вазоактивной терапией необходимо включать бронхолитические препараты и средства как патогенетическое лечение, нацеленное на воздухоносный компартмент легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши клинические наблюдения показали, что фенотипические проявления патогенных вариантов гена *TBX4* выходят за рамки клинической картины изолированной наследственной ЛАГ и могут быть объединены в составе нового синдрома, сопровождающегося аномалиями развития и поражением нескольких органов и систем. ЛГ дебютирует в раннем возрасте и может иметь волнообразное течение в зависимости от типа и тяжести поражения легких. Патогенез ЛГ при патогенных вариантах гена *TBX4* сложен и включает в себя сочетание аномалии / паренхиматозного поражения легких и легочную васкулопатию как следствие аномального органогенеза

и ангиогенеза легких. Современные клинические рекомендации предлагают проводить генетическое исследование во всех случаях необъяснимой ЛГ, и в частности при интерстициальном поражении легких в неонатальном периоде с формированием ЛГ в раннем возрасте, врожденных аномалиях сердечно-сосудистой, скелетной, нервной систем. Пациенты с легочной гипертензией нуждаются в междисциплинарном подходе с участием неонатологов, педиатров, генетиков, кардиологов, пульмонологов для разработки оптимальной стратегии ведения, повышения качества жизни пациентов и повышения долгосрочной выживаемости.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От всех законных представителей получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания результатов наблюдения и лечения детей в научном журнале, включая его электронную версию. Законные представители детей подписали информированное добровольное согласие на применение препаратов силденафил, мацитентан, бозентан по показанию вне рамок официальной инструкции по медицинскому применению (off-label). Назначение этих препаратов было выполнено по жизненным показаниям на основании положительных заключений врачебных комиссий.

INFORMED CONSENT

All legal representatives have signed written informed voluntary consent on the publication of diagnosis and treatment results in medical journal (electronic version included). Children legal representatives have signed written informed voluntary consent on the use of sildenafil, macitentan, bosentan for off-label use. These drugs were prescribed according to vital indications and on the basis of medical commissions approval.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.М. Миклашевич — определение концепции, руководство исследованием, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.В. Терехова — написание черновика рукописи, анализ данных.

О.О. Сударева — проведение исследования.

О.С. Грознова — администрирование проекта.

А.Р. Шудуева — проведение исследования.

Ю.Л. Мизерницкий — администрирование проекта.

И.Е. Зорина — проведение исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina M. Miklashevich — concept definition, study guidance, visualization, manuscript review and editing.

Natalya V. Terekhova — manuscript draft writing, data analysis.

Olga O. Sudareva — conducting the study.

Таблица. Характеристика российских пациентов с наследственной легочной гипертензией
Table. Characteristics of Russian patients with hereditary pulmonary hypertension

Показатели	Клинические примеры			
	1	2	3	4
Возраст	5 лет 2 мес	13 лет	7 лет	1 год 8 мес
Пол	Мужской	Женский	Мужской	Женский
Категория мутации	Дупликация	Точечная (миссенс-мутация)	Синдром микроделеции 17q23.1q23.2	Вставка/делеция
Классификация	Патогенный	Патогенный	Патогенный	Неопределенной значимости
Зиготность	Гетерозигота	Гетерозигота	Гетерозигота	Гетерозигота
Участок хромосомы	<i>chr17:61483042dupC</i>	<i>chr17:61479926C>T</i>	<i>delchr17:60010442-62267441</i>	<i>chr17:59556125C>CAGAGAGG/ chr17:59556127AC>A</i>
Изменение нуклеотида (вариант)	<i>c.1167dup;</i>	<i>c.748C>T</i>	–	<i>c.687_688insAGAGAGG/c.691delC</i>
Изменение аминокислот	<i>p.Arg390GlnfsTer30</i>	<i>p.Arg250Trp</i>	Неприменимо	–
Дополнительно затронутые гены	–	–	<i>BCAS3, TBX2, MED13, RRM1D, BRIP1</i>	–
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	–	Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный
Секвенирование по Сенгеру	Проведено пробанду, выявлен вариант <i>chr17:61483042dup</i> гена <i>TBX4</i> в гетерозиготном состоянии	Проведено пробанду и маме. У пробанда выявлен вариант <i>c.748C>T</i> гена <i>TBX4</i> (<i>chr17:61479926C>T</i>) в гетерозиготном состоянии	Неприменимо	Проведено пробанду, родителям и младшему брату пробанда. Вариант гена подтвержден у пробанда, выявлен у отца (неполная пенетрантность) и младшего брата
Функциональный анализ варианта	Не проводили	Не проводили	Неприменимо	Не проводили
Номер доступа в геномном банке	NM_001321120.2	NM_001321120.2	–	NM_018488.3
Ранние сообщения о патогенном варианте	[14, 22]	[14, 22]	[23]	Сообщений нет
Перинатальные факторы	Глубокая недоношенность, морфофункциональная незрелость	Недоношенность	Не было	Не было
Неонатальный период	Респираторный дистресс-синдром, интерстициальное поражение легких, БЛД, ДН	ДН, ИВЛ (2 нед)	ДН, ИВЛ (2 нед), эпизоды апноэ	ДН, ИВЛ (15 сут)

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

Показатели	Клинические примеры			
	1	2	3	4
Длительность кислородной поддержки	1 год	1 мес, далее эпизодически при тяжелой ДН	1 мес	1 год 8 мес
Возраст на момент выявления ЛАГ	1 год	3 года	1,5 мес	8 дней
Физическое развитие	Отставание	Отставание	Нормальное	Отставание
Симптомы	Одышка, кашель	Одышка, снижение физической активности	Одышка, утомляемость	Одышка, тяжелая ДН, кислородозависимость
NT-proBNP, пг/мл	66	70	8090	154
SpO ₂ , %	97	98	99	85
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	29	34	34	44
Врожденный порок сердца	Вторичный ДМПП	–	–	ОАП, вторичный ДМПП
Респираторные нарушения	Интерстициальное поражение, бронхообструктивный синдром, пневмофиброз	Интерстициальное поражение, хронический бронхит	Бронхообструктивный синдром	Интерстициальное поражение легких, бронхолиит
Дыхательная недостаточность, степень	I	II	II	III
Скелетные аномалии	Воронкообразная деформация грудной клетки	Деформация грудной клетки, правосторонний груднопоясничный сколиоз 2–3-й степени, плосковальгусная установка стоп	Отсутствуют	«Сандалевидная стопа», дисплазия костей таза, гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей
Неврологические симптомы	Задержка психомоторного развития	Задержка психомоторного развития	Задержка психомоторного развития	Задержка психомоторного развития
ЛАГ-специфическая терапия	Двухкомпонентная	Монотерапия	Двухкомпонентная	Двухкомпонентная
Ингаляционная терапия	Глюкокортикоиды, бронходилататоры	Глюкокортикоиды, бронходилататоры	Бронходилататоры	Глюкокортикоиды, бронходилататоры

Примечание. БЛД — бронхолегочная дисплазия; ДН — дыхательная недостаточность; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; SpO₂ — насыщение кислородом (сатурация); ДЛА — давление в легочной артерии; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ОАП — открытый артериальный проток.

Note. BPD (БЛД) — bronchopulmonary dysplasia; RF (ДН) — respiratory failure; IMV (ИВЛ) — invasive mechanical ventilation; PAH (ЛАГ) — pulmonary arterial hypertension; NT-proBNP — N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide; SpO₂ — saturation; PAP (ДЛА) — atrial septal defect; ASD (ДМПП) — patent ductus arteriosus.

Olga S. Groznova — project administration.
Amina R. Shudueva — conducting the study.
Yury L. Mizernitsky — project administration.
Irina E. Zorina — conducting the study.

ORCID**И.М. Миклашевич**<https://orcid.org/0000-0001-8635-6216>**Н.В. Терехова**<https://orcid.org/0009-0007-5198-757X>**О.С. Грознова**<https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>**О.О. Сударева**<https://orcid.org/0009-0008-9899-8409>**Ю.Л. Мизерницкий**<https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>**А.Р. Шудуева**<https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>**И.Е. Зорина**<https://orcid.org/0000-0003-1963-4313>**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- Миклашевич И.М., Горбачевский С.В. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия // *Легочная гипертензия у детей: руководство*. — М.: Актелион Фармасьютикалз; 2013. — С. 57–87. [Miklashevich IM, Gorbachevsky SV. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *Legochnaya gipertenziya u detei*: Guide. Moscow: Aktelion Pharmaceuticals; 2013. pp. 57–87. (In Russ).]
- Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPIC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(9):879–901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>
- Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801899. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>
- Welch CL, Aldred MA, Balachandrar S, et al. ClinGen PH VCEP; Chung WK; International Consortium for Genetic Studies in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH-ICON) at the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). Defining the clinical validity of genes reported to cause pulmonary arterial hypertension. *Genet Med*. 2023;25(11):100925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100925>
- Eichstaedt CA, Belge C, Chung WK, et al. Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: a consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2201471. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01471-2022>
- Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, et al. The Genetic Epidemiology of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *J Pediatr*. 2020;225:65–73.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.051>
- He Y, Li Q, Zhang C, et al. The genetic epidemiology and genotype-phenotype correlations among Chinese children with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2025;26(1):231. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03249-y>
- Prapa M, Lago-Docampo M, Swietlik EM, et al. First Genotype-Phenotype Study in TBX4 Syndrome: Gain-of-Function Mutations Causative for Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(12):1522–1533. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202203-04850C>
- Karolak JA, Welch CL, Mosimann C, et al. Molecular Function and Contribution of TBX4 in Development and Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(7):855–864. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1039TR>
- Yi L, Zhou L, Shao B, et al. Multifaceted role of T-box transcription factor 4: From embryonic development to disease pathogenesis. *Genes Dis*. 2025;13(2):101811. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101811>
- Kariminejad A, Szenker-Ravi E, Lekszas C, et al. Homozygous Null TBX4 Mutations Lead to Posterior Amelia with Pelvic and Pulmonary Hypoplasia. *Am J Hum Genet*. 2019;105(6):1294–1301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.013>
- Bongers EM, Duijf PH, van Beersum SE, et al. Mutations in the human TBX4 gene cause small patella syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;74(6):1239–1248. doi: <https://doi.org/10.1086/421331>
- Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet*. 2013;50(8):500–506. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101152>
- Nimmakayalu M, Major H, Sheffield V, et al. Microdeletion of 17q22q23.2 encompassing TBX2 and TBX4 in a patient with congenital microcephaly, thyroid duct cyst, sensorineural hearing loss, and pulmonary hypertension. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:418–423. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33827>
- Karolak JA, Vincent M, Deutsch G, et al. Complex Compound Inheritance of Lethal Lung Developmental Disorders Due to Disruption of the TBX-FGF Pathway. *Am J Hum Genet*. 2019;104(2):213–228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.12.010>
- Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al. Exome Sequencing in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared With Adults. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(4):e001887. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001887>
- Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. *Genome Med*. 2021;13(1):80. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00891-1>
- Galambos C, Mullen MP, Shieh JT, et al. Phenotype characterisation of TBX4 mutation and deletion carriers with neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1801965. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01965-2018>
- Szafranski P, Coban-Akdemir ZH, Rupps R, et al. Phenotypic expansion of TBX4 mutations to include acinar dysplasia of the lungs. *Am J Med Genet A*. 2016;170(9):2440–2444. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37822>
- Austin ED, Elliott CG. TBX4 syndrome: a systemic disease highlighted by pulmonary arterial hypertension in its most severe form. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000585. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00585-2020>
- Vanlerberghe C, Jourdain AS, Dieux A, et al. Small patella syndrome: New clinical and molecular insights into a consistent phenotype. *Clin Genet*. 2017;92(6):676–678. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13103>
- Ballif BC, Theisen A, Rosenfeld JA, et al. Identification of a recurrent microdeletion at 17q23.1q23.2 flanked by segmental duplications associated with heart defects and limb abnormalities. *Am J Hum Genet*. 2010;86(3):454–461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.038>

Н.М. Нормурадова^{1, 2}

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, Ташкент, Республика Узбекистан

² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Республика Узбекистан

Ультразвуковая диагностика врожденной периорбитальной гемангиомы больших размеров у внутриутробного ребенка: редкий клинический случай

Контактная информация:

Нормурадова Нодира Мурадуллаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики № 1 Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, старший научный сотрудник отделения фетальной медицины Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка

Адрес: 100007, Республика Узбекистан, Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Паркентская, д. 51, тел.: +998 (91) 520-61-49, +998 (71) 268-17-44, e-mail: n.normuradova@mail.ru

Статья поступила: 26.11.2025, принята к печати: 16.04.2026

Обоснование. Врожденная периорбитальная гемангиома — это редкая доброкачественная опухоль, которая может проявляться у внутриутробного ребенка уже во II–III триместре беременности. При больших размерах опухоли могут возникнуть сложности в дифференциации с другими опухолями лицевой области. Точная пренатальная диагностика позволяет своевременно оценить риски осложнений, прогнозировать исходы и планировать родоразрешение.

Описание клинического случая. В ходе ультразвукового исследования у внутриутробного ребенка на 31-й нед гестации в области правого глаза была обнаружена опухоль размерами 29 × 29 мм, округлой формы, с ровными четкими контурами, однородной структуры, средней экзогенности. Опухоль охватывала орбиту со всех сторон и распространялась на лицевые структуры. При цветной доплерографии внутри образования выявлялся кровоток в виде нескольких мелких локусов. Заключение «врожденная периорбитальная гемангиома справа» подтверждено данными магнитно-резонансной томографии. В 38 нед произошли роды, по естественным родовым путям. Родился ребенок мужского пола, масса тела — 3800 г, длина тела — 52 см, по шкале APGAR — 7/8 баллов. В области правой орбиты обнаружено образование, которое возвышалось над глазом, деформируя его. Веко было сомкнуто. Кожа над опухолью определялась синюшного цвета, сосудистых изменений на коже не выявлено. Ребенок осмотрен неонатологом, офтальмологом, детским онкологом и дерматологом. Были проведены ультразвуковое исследование глаза и компьютерная томография орбитальной области и головного мозга. Пренатальный диагноз подтвержден, ребенок находится под наблюдением профильных специалистов. **Заключение.** Во внутриутробном периоде периорбитальная гемангиома у ребенка при ультразвуковом исследовании определяется как однородная структура округлой формы, средней экзогенности, с наличием кровотока внутри, которую необходимо дифференцировать с лимфангиомой, дермоидной кистой, тератомой орбиты, рабдомиосаркомой, менингоцеле или энцефалоцеле. Магнитно-резонансная томография используется для уточняющей диагностики.

Ключевые слова: врожденная периорбитальная гемангиома, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Нормурадова Н.М. Ультразвуковая диагностика врожденной периорбитальной гемангиомы больших размеров у внутриутробного ребенка: редкий клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2026;25(2):101–107. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3010>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденная периорбитальная гемангиома — редкая доброкачественная опухоль, выявляемая в антенатальном периоде у внутриутробного ребенка уже во II–III триместре беременности [1]. Распространенность заболевания составляет примерно 1 случай на 15 тыс. живорождений [1]. Гемангиомы подразделяются на инфантильные, проявляющиеся после рождения ребенка, и врожденные, которые полностью сформированы к рождению, что делает их потенциально более заметными при пренатальной

визуализации [2]. Периорбитальные гемангиомы требуют особого внимания, поскольку могут нарушать развитие структур глаза и вызывать функциональные расстройства в раннем неонатальном периоде [1]. Актуальность пренатальной диагностики врожденной периорбитальной гемангиомы обусловлена редкостью патологии, сложностями дифференциальной диагностики с другими опухолями лица, а также возможностью своевременной и точной оценки рисков осложнений, прогнозирования исходов и планирования родоразрешения [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**О пациенте**

Беременная Н., возраст 23 года. Настоящая беременность первая. Супруги соматически здоровы, вредных привычек не имеют, наследственность не отягощена. Брак не родственник. Скрининговые ультразвуковые исследования проведены в 12 и 18 нед беременности, толщина воротникового пространства при первом скрининге — 1,5 мм, носовая кость определялась, ультразвуковая анатомия соответствовала срокам беременности.

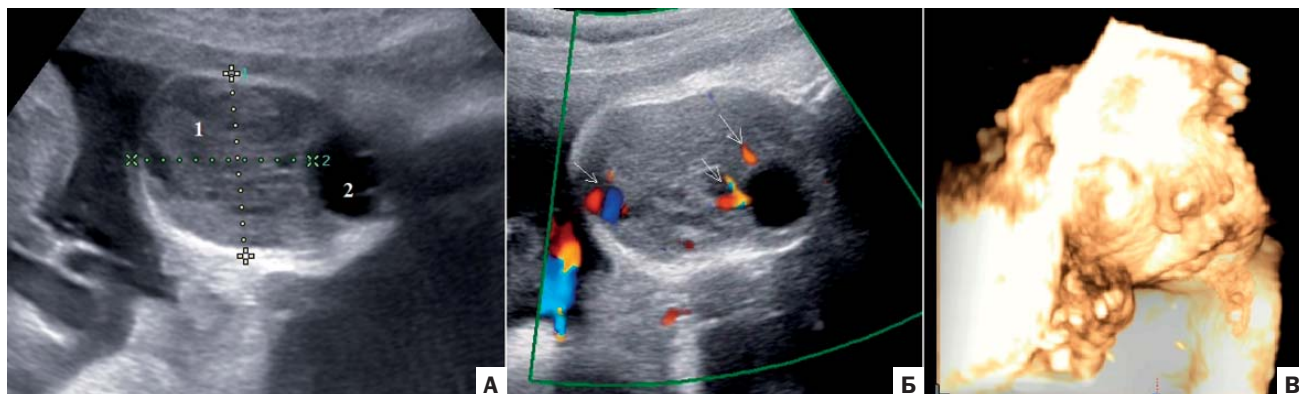
Инструментальные исследования

На 31-й нед беременности в ходе ультразвукового исследования, выполненного с использованием аппарата экспертного класса RS80A-RUS (Samsung Medison,

Республика Корея) с конвексным датчиком 4C-RS, у внутриутробного ребенка в области правого глаза обнаружена опухоль размером 29 × 29 мм, округлой формы, с ровными четкими контурами, однородной структуры, средней эхогенности. Опухоль охватывала орбиту со всех сторон и распространялась на лицевые структуры. При цветной доплерографии внутри образования выявлялись кровотоки в виде нескольких мелких локусов (рис. 1). Заключение: врожденная периорбитальная гемангиома справа. Для уточнения распространения опухоли в прилежащие области (в носовую полость, в мозговые структуры), а также вовлеченности в неопроцесс орбиты была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) области головы и лица внутриутробного ребенка (рис. 2). Наличие врожденной периорбитальной гемангиомы справа подтвердилось.

Рис. 1. Эхограмма периорбитальной гемангиомы у внутриутробного ребенка 31 нед гестации: А — В-режим: размеры гемангиомы 29 × 29 мм (1 — гемангиома, 2 — орбита); Б — цветная доплерография: определяются кровеносные сосуды (указаны стрелками); В — лицо с гемангиомой при 3D-эхографии

Fig. 1. Sonogram of periorbital hemangioma in the fetus at 31st week of gestation: А — B-mode: hemangioma sizes: 29 × 29 mm (1 — hemangioma, 2 — orbit.); Б — color Doppler ultrasonography: blood vessels are visible (indicated by arrows); В — fetus face with hemangioma in 3D sonography



Источник: Нормурадова Н.М., 2025.

Source: Normuradova N.M., 2025.

Nodira M. Normuradova^{1, 2}

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

Ultrasound Diagnosis of Large Congenital Periorbital Hemangioma in a Fetus: Rare Case Study

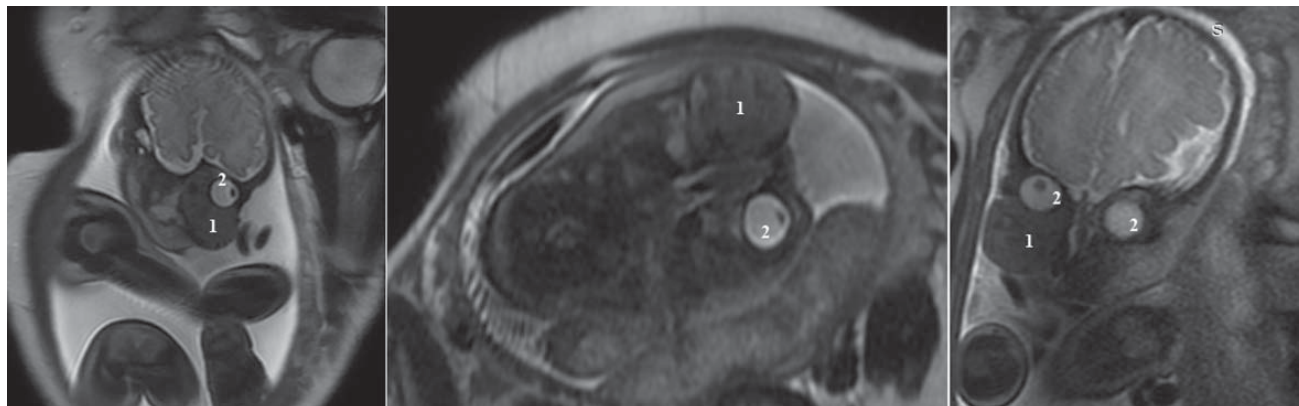
Background. Congenital periorbital hemangioma is a rare benign tumor that can manifest in fetus as early as II–III trimester of pregnancy. Large tumors may aggravate differential diagnosis with other facial area tumors. Accurate prenatal diagnosis allows timely evaluate complications risks, prediction outcomes, and plan the delivery. **Case description.** Ultrasound examination of the fetus at 31 weeks of gestation has revealed a 29 × 29 mm round tumor with smooth clear contours, homogeneous structure, and moderate echogenicity in the right periorbital area. The tumor involved all parts of the orbit and extended to the facial structures. Color Doppler ultrasonography has revealed blood flow within the tumor in several small foci. The diagnosis of “Congenital periorbital hemangioma on the right” was confirmed by MRI. The male baby was born via vaginal delivery at 38th week of gestation, weight — 3800 g, height — 52 cm, APGAR score — 7/8. The lesion was noted in the right orbital area, rising above the eye, and causing its deformity. The eyelid was closed. The skin over the tumor was cyanotic, no vascular changes were detected. The baby was examined by neonatologist, ophthalmologist, pediatric oncologist, and dermatologist. Eye ultrasound as well as CT scan of the orbital region and brain were performed. The prenatal diagnosis was confirmed, the baby is currently under the care of domain specialists. **Conclusion.** In utero periorbital hemangioma in a child is defined (on ultrasound) as uniform structure of rounded shape, medium echogenicity, with presence of blood flow, it must be differentiated with lymphangioma, dermoid cyst, teratoma of the orbit, rhabdomyosarcoma, meningocele, or encephalocele. Magnetic resonance imaging is used to verify diagnosis.

Keywords: congenital periorbital hemangioma, ultrasound diagnosis, magnetic resonance imaging

For citation: Normuradova Nodira M. Ultrasound Diagnosis of Large Congenital Periorbital Hemangioma in a Fetus: Rare Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):101–107. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3010>

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография: изображения внутриутробного ребенка 31 нед гестации с периорбитальной гемангиомой (1 — гемангиома, 2 — орбиты)

Fig. 2. MRI images of the fetus at 31 weeks of gestation with periorbital hemangioma (1 — hemangioma, 2 — orbits)



Источник: Нормурадова Н.М., 2025.

Source: Normuradova N.M., 2025.

Предварительный диагноз

Врожденная периорбитальная гемангиома правого глаза у внутриутробного ребенка с гестационным возрастом 31 нед.

Динамика и исходы

Повторное ультразвуковое исследование выполнено в 36 нед беременности. В период с 31 нед отмечено увеличение размеров гемангиомы до 32 × 34 мм. Акушерами-гинекологами были предложены оперативные роды в доношенном сроке беременности. Однако беременная изъявила желание родить естественным путем. В 38 нед гестации произошли роды, родился ребенок мужского пола, масса тела — 3800 г, длина тела — 52 см, по шкале APGAR — 7/8 баллов. В области правой орбиты отмечалось образование, которое возвышалось над глазом, деформируя веки и лицо. Веки были сомкнуты, склера пораженного глаза не определялась. Кожа над опухолью определялась синюшного цвета, сосудистых изменений на ней не выявлено (рис. 3). Ребенок

Рис. 3. Внешний вид новорожденного с периорбитальной гемангиомой справа

Fig. 3. Appearance of the newborn with periorbital hemangioma on the right



Источник: Нормурадова Н.М., 2025.

Source: Normuradova N.M., 2025.

консультирован неонатологом, офтальмологом, детским онкологом и дерматологом. Были проведены ультразвуковые исследования глаза и компьютерная томография (КТ) орбитальной области и головного мозга (рис. 4, 5). На КТ-изображениях определена опухоль, исходящая от задних отделов орбиты и сдавливающая глазное яблоко кпереди. Опухоль не прорастает в полость носдрей и не имеет связи со структурами мозга.

Прогноз

У ребенка с врожденной гемангиомой больших размеров прогноз неоднозначный. Гемангиома может регрессировать в течение 2–3 лет либо оставаться без изменений.

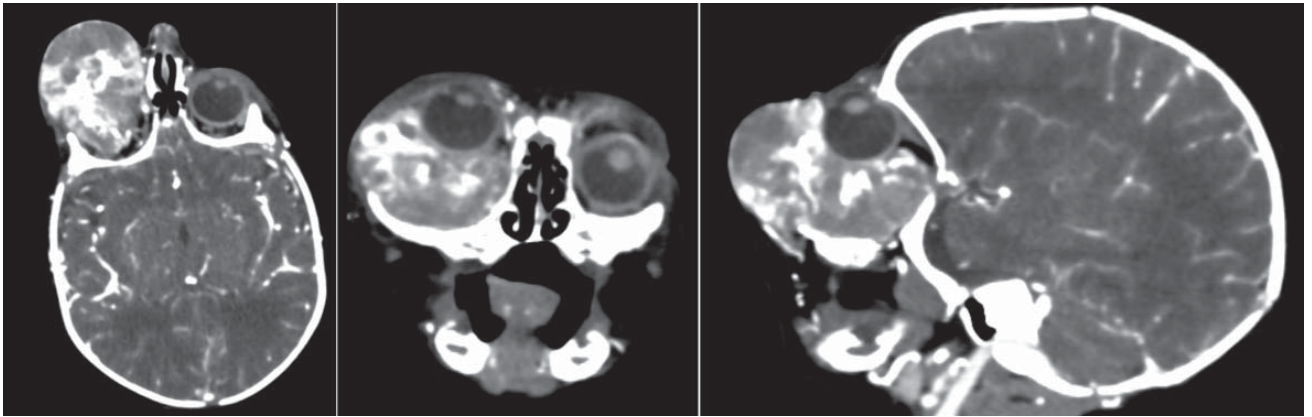
Временная шкала

Хронология развития и диагностики заболевания у внутриутробного и новорожденного ребенка представлена на рис. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

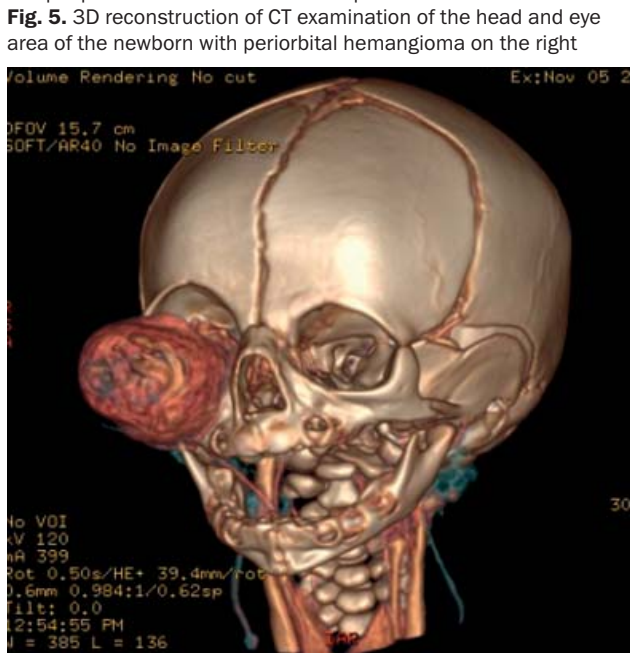
Международное общество по изучению сосудистых аномалий ISSVA в 2017 г. предложило классифицировать сосудистые аномалии на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации [4]. Сосудистые опухоли — это новообразования эндотелиальных клеток, среди которых инфантильные и врожденные гемангиомы являются наиболее распространенными (у 5–10% младенцев) [4–6]. Врожденные сосудистые опухоли орбитальной и периорбитальной области у внутриутробных детей являются редкими аномалиями развития, диагностируемыми значительно реже других опухолевидных образований головы и шеи [5]. Периорбитальная гемангиома — доброкачественная сосудистая опухоль, формирующаяся вследствие локализованной пролиферации эмбриональных сосудов [4]. Формирование сосудистой сети орбиты связано с процессами ангиогенеза и васкулогенеза, происходящими между 5-й и 12-й нед гестации [4–6]. В отличие от инфантильных гемангиом, которые характеризуются постнатальной фазой активного роста, врожденные

Рис. 4. Компьютерная томография: изображения новорожденного ребенка с периорбитальной гемангиомой справа
Fig. 4. CT images of the newborn with periorbital hemangioma on the right



Источник: Нормурадова Н.М., 2025.
 Source: Normuradova N.M., 2025.

Рис. 5. Объемная реконструкция компьютерной томограммы головы и области глаза новорожденного ребенка с периорбитальной гемангиомой справа
Fig. 5. 3D reconstruction of CT examination of the head and eye area of the newborn with periorbital hemangioma on the right

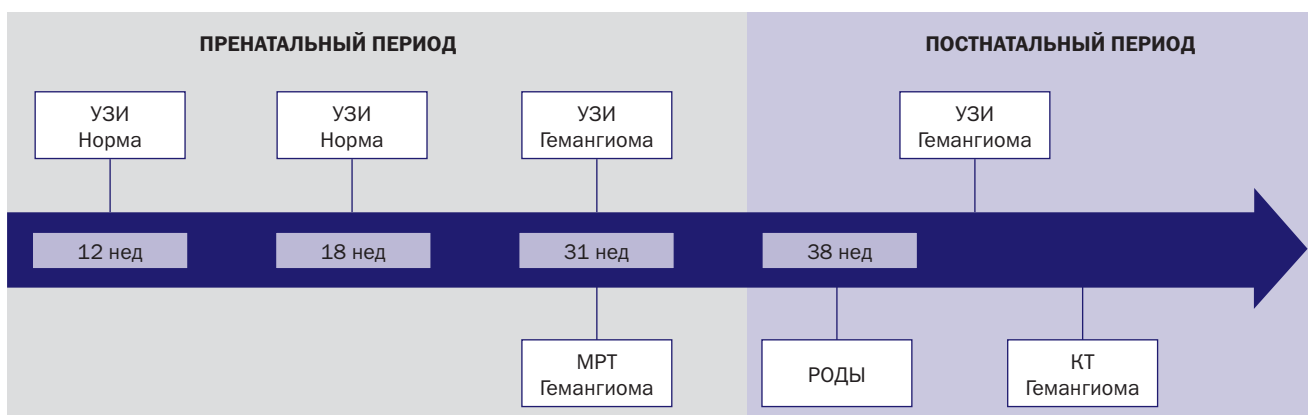


Источник: Нормурадова Н.М., 2025.
 Source: Normuradova N.M., 2025.

гемангиомы полностью формируются внутриутробно и характеризуются зрелой сосудистой структурой при рождении [4–6].

Гемангиома может регрессировать в течение 2–3 лет либо оставаться без изменений [7]. В зависимости от способности к инволюции выделяют 3 вида гемангиом: быстро инволюционирующие — RICH (rapidly involuting congenital hemangioma), неинволюционирующие — NICH (non involuting congenital hemangioma), частично инволюционирующие — PICH (partially involuting congenital hemangioma). Инfantильные гемангиомы хорошо поддаются терапии пропранололом [3]. Однако имеются сообщения о положительном результате лечения пропранололом и врожденных форм. При врожденной гемангиоме может возникнуть необходимость хирургического вмешательства или эмболизации, при массивной васкуляризации — риск гемодинамических нарушений в неонатальном периоде [1]. Прогноз для сохранения глаза зависит от степени развития сдавления зрительного нерва, нарушения иннервации и его атрофии [1, 6]. Несмотря на относительно благоприятный постнатальный прогноз при гемангиомах, образования больших размеров в периорбитальной области могут приводить к смещению глазного яблока, компрессии зрительного нерва и нарушению закрытия век [6].

Рис. 6. Пациент с врожденной периорбитальной гемангиомой: хронология развития болезни и диагностики опухоли
Fig. 6. Patient with congenital periorbital hemangioma: disease chronology and tumor diagnosis



Пренатальная ультразвуковая диагностика периорбитальных гемангиом имеет решающее значение для определения тактики ведения беременности, перинатального наблюдения и планирования неонатологической помощи [6].

При ультразвуковом исследовании крупные гемангиомы визуализируются как смешанной эхогенности образования в области век, глазницы или периорбитальных тканей. Часто отмечаются четкие контуры, однородная или неоднородная структура [1]. Основным критерием гемангиомы в пренатальном периоде является наличие интенсивной васкуляризации, питающих сосудов, высокоскоростного артериального кровотока [8], что может привести в некоторых случаях к риску сердечной перегрузки [8]. Ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки включают в себя степень васкуляризации, кистозность, наличие костных дефектов и характер мягкотканной инфильтрации [1].

Трехмерные методы уточняют объем образования и архитектуру сосудов, что повышает точность визуализации, позволяет получить наглядные эхограммы для консультирования семьи [8]. МРТ играет большую роль в дифференциальной диагностике опухолей орбитальной и периорбитальной областей, а также назальных энцефалоцеле и глиом [3]. При выявлении периорбитального образования у внутриутробного ребенка МРТ позволяет оценить вовлечение глазницы, век, мягких тканей лица, возможное внутричерепное распространение опухоли и ее связь с костными структурами [3].

При больших размерах гемангиом, особенно на лице, волосистой части головы и в области шеи, необходимо включить в дифференциальный ряд синдром PHACE (posterior fossa malformations, hemangioma, arterial anomalies, coarctation of the aorta/cardiac defects, and eye abnormalities) [9]. Впервые этот синдром описали I.J. Frieden и соавт. (1996) [10], объединившие пороки развития задней черепной ямки, гемангиому, артериальные аномалии, коарктацию аорты / пороки сердца и аномалии глаз [10]. В 2016 г. междисциплинарная группа в составе нейрорадиологов, нейрохирургов, неврологов, кардиологов, кардиоторакальных хирургов, дерматологов, оториноларингологов, гематоонкологов и специалистов по пластической хирургии опубликовала новые рекомендации по диагностике и наблюдению пациентов с синдромом PHACE [10, 11]. При крупных размерах гемангиомы, особенно развивающейся на лице, вероятность сочетания с синдромом PHACE составляет 20–31%. Синдром PHACE ассоциирован преимущественно с женским полом (9 : 1). Наиболее частыми проявлениями синдрома являются гемангиома и цереброваскулярные нарушения (83–91%), а также сердечные (41–67%) изменения [9, 12]. Распространенность врожденных пороков сердца у пациентов с синдромом PHACE составляет 41–67%, при этом коарктация аорты является причиной 19–30% этих случаев [9, 12].

В пренатальном периоде периорбитальную гемангиому необходимо дифференцировать также с другими объемными образованиями орбиты и мягких тканей лица — лимфангиомой, которая чаще многокамерная, с жидкостными включениями, без значимого кровотока,

дермоидной кистой с аваскулярной структурой, нередко с кальцинатами, тератомой орбиты с множественными тканевыми компонентами, выраженной гетерогенностью, часто наличием костных или хрящевых элементов, менингоцеле или энцефалоцеле, которые имеют связь с дефектами костей черепа с наличием мозговой ткани или ликвора внутри образования, рабдомиосаркомой с грубой неоднородностью, слабым кровотоком, агрессивным ростом, которая исключительно редко встречается в пренатальном периоде [1]. Периорбитальную гемангиому нужно дифференцировать еще и от внутричерепных гемангиом, которые чаще развиваются в твердой мозговой оболочке с экстракраниальным ростом [1, 13, 14].

К орбитальным образованиям, с которыми необходимо дифференцировать периорбитальные гемангиомы, можно отнести врожденную катаракту, рабдомиосаркому, ретинобластому, к параорбитальным образованиям — дакриоцистоцеле, назальную глиому [1]. Например, ретинобластома — это злокачественная опухоль сетчатки глаза, которая развивается из недифференцированных эмбриональных тканей нейроэктодермы с частотой 1 на 15–30 тыс. новорожденных [15]. Опухоль довольно быстро прорастает в ткани глаза, распространяется по его орбите, зрительному нерву, метастазирует в центральную нервную систему и отдаленные органы [15].

В течении гемангиомы выделяют 3 фазы: пролиферацию (с усиленным ростом в первые 5 мес жизни), стабилизацию и спонтанную инволюцию (длится годами) [9]. Врожденные гемангиомы полностью сформированы к моменту рождения, они могут быстро расти в пренатальном периоде и быстро регрессировать в постнатальном [9]. Некоторые из этих образований инволюционируют гораздо быстрее, чем инфантильная гемангиома, в то время как другие не пролиферируют, растут пропорционально росту ребенка, но никогда не подвергаются инволюции [4]. Врожденные гемангиомы подразделяются на два основных типа: быстро инволюционирующая врожденная гемангиома и неинволюционирующая врожденная гемангиома. Их общая частота составляет менее 3% от всех инфантильных гемангиом [4].

Помимо RICH и NICH, в литературе описывается и третий тип — PICH [4, 16].

Наиболее частая локализация RICH — это конечности, голова или шея [17–19]. У большинства младенцев с RICH в течение первых 6–14 мес жизни инволюция, завершаясь, оставляет пустой мешок избытка кожи. У некоторых пациентов с RICH инволюция может быть быстрой сначала, но неполной, оставляя сосудистую бляшку с грубой телеангиэктазией и периферической синевато-белой каймой [4, 16]. Также у некоторых пациентов с RICH могут наблюдаться транзиторная легкая или умеренная тромбocyтopenия, коагулопатия потребления с повышением уровня D-димера [20].

NICH диагностируют значительно реже, чем RICH-опухоль [4, 16]. За 10-летний период в 3 крупных узкоспециализированных клиниках сосудистых аномалий было описано всего 53 случая, чаще у детей мужского пола (3 : 2) [4, 16]. Все новообразования были врожденными и одиночными. Большинство новообразований располагались на голове и шее, туловище или конечностях [4, 16].

NICH, как правило, имеют бляшковидную или выпуклую форму, розово-фиолетового цвета с выраженной грубой телеангиэктазией на поверхности. Очаги могут быть теплее при пальпации, чем окружающая нормальная кожа [4, 16].

Современные рекомендации по ведению беременности при выявлении опухолей у внутриутробного ребенка подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода — участия акушера-гинеколога, врача ультразвуковой диагностики, радиолога, неонатолога, офтальмолога, детского онколога [1]. Тактика пренатального ведения пациенток включает динамическое ультразвуковое исследование каждые 2–4 нед с оценкой сердечной функции ребенка, а также планирование родоразрешения [8, 19]. Большинство врожденных гемангиом остаются стабильными до родов. Решение о сроках и способе родоразрешения определяется акушерскими показаниями, однако при массивных образованиях, деформирующих лицо, может обсуждаться плановое кесарево сечение [8, 20].

В последнее время обсуждается целесообразность применения пропранолола для лечения инфантильных гемангиом при наличии показаний для системного лечения [9]. При синдроме PHACE применение пропранолола следует рассматривать с осторожностью из-за риска усугубления снижения кровотока, связанного с аномалиями сердца и дуги аорты [21]. По данным D. Metry и соавт. [21], лечение пропранололом у детей в возрасте до 8 нед с сопутствующими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями осуществляют в стационарных условиях, детям без каких-либо сопутствующих заболеваний рекомендуется проведение курса в домашних условиях. Оптимальная доза подбирается медленно, чтобы минимизировать резкие перепады артериального давления [9, 14, 21]. Начальная доза составляет 0,5–1 мг/кг/сут в первую неделю с постепенным увеличением до 2–3 мг/кг/сут два или три раза в сутки [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденная периорбитальная гемангиома больших размеров является редкой, но клинически значимой патологией, способной влиять на развитие глазницы и зрительных структур. Пренатальная оценка размеров гемангиомы и интенсивности кровотока позволяет заре-

нее выявить группы высокого риска и улучшить прогноз. Ранняя диагностика обеспечивает оптимальное планирование ведения беременности и подготовку к специализированной неонатальной помощи.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери ребенка получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (без сообщения персональных данных) в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 11.11.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written informed voluntary consent on the publication of clinical case description in medical journal (signed on 11.11.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.М. Нормуродова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nodira M. Normuradova — concept definition, data processing, data analysis, conducting the study, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Н.М. Нормуродова

<https://orcid.org/0000-0002-0365-6510>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Медведев М.В., Романенкова О.С., Потапова Н.В. Дальнейшее совершенствование пренатальной ультразвуковой дифференциальной диагностики параорбитальных и орбитальных образований // *Пренатальная диагностика*. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 111–116. [Medvedev MV, Romanenkova OS, Potapova NV. Further improvement of prenatal ultrasound differential diagnostics of paraorbital and orbital formations. *Prenatal diagnostics*. 2015;2(14):111–116. (In Russ).]
2. Liang RN, Jiang J, Zhang J, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital infantile fibrosarcoma and congenital hemangioma: Three case reports. *World J Clin Cases*. 2023;11(30):7403–7412. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i30.7403>
3. Kolbe AB, Morrow AC, Eckel LJ, et al. Congenital hemangioma of the face — value of fetal MRI with prenatal ultrasound. *Radiol Case Rep*. 2019;14(11):1443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.09.016>
4. Blei F. ISSVA classification of vascular anomalies. In: *Congenital vascular malformations: a comprehensive review of current management*. Springer Berlin Heidelberg; 2017. pp. 47–50.
5. Holm A, Mulliken JB, Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *J Clin Invest*. 2024;134(8):e172836. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI172836>
6. Jung HL. Update on infantile hemangioma. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(11):559. doi: <https://doi.org/10.3345/cep.2020.02061>
7. Bandera AIR, Sebaratnam DF, Wargon O, et al. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(6):1379–1392. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.019>
8. Liao M, He B, Xiao Z, et al. Prenatal ultrasound evaluation of fetal cutaneous hemangioma and related complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2157257. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2157257>

9. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, et al. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):405–411. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187693>
10. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol*. 1996;132(3):307–311. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.1996.03890270083012>
11. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr*. 2016;178:24–33.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.054>
12. Нурмеев И.Н., Рашитов Л.Ф., Нурмеева А.Р. Клинический случай: лечение ребенка с прогрессирующей гемангиомой орбиты и полной врожденной атриовентрикулярной блокадой // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. — 2018. — Т. 20. — № 12. — С. 134–137. — doi: <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-12-134-137> [Nurmeev IN, Rashitov LF, Nurmeeva AR. Clinical case: treatment of a child with progressive orbital hemangioma and complete congenital atrioventricular block. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2018;20(12):134–137. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-12-134-137>]
13. Albalawi SF, Hafiz BE, Turki A, et al. Intracranial Infantile Hemangioma: Highlighting a Rare Presentation With a Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2024;16(1):e52341. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.52341>
14. Kobayashi R, Tanabe Y, Hirotsu T, et al. Effective Treatment With Oral Propranolol for Congenital Intracranial Hemangioma in a Neonate: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2024;16(12):e75799. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.75799>
15. Артеменко Ю.В., Панферова Т.Р., Ушакова Т.Л. и др. Оценка информативности ультразвукового исследования в диагностике ретинобластомы // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2023. — Т. 10. — № 1. — С. 49–56. — doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-1-49-56> [Artemenko YuV, Panferova TR, Ushakova TL, et al. Evaluation of ultrasound examination informativity in diagnosing retinoblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(1):49–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-1-49-56>]
16. Lupidi M, Centini C, Castellucci G, et al. New insights on circumscribed choroidal hemangioma: “bench to bedside”. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(4):1093–1110. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06179-x>
17. Македонова Ю.А., Поройский С.В., Джумаханова А.Ж., Гамаюнова А.А. Инfantильная гемангиома подглазничной и позадиушной области. Клинический случай // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2020. — Т. 74. — № 2. — С. 14–18. — doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2\(74\)-14-18](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2(74)-14-18) [Makedonova YuA, Poroisky SV, Dzhumakhanova AZh, Gamayunova AA. Infantile hemangioma of the suborbital and posterior region. Clinical case. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;2(74):14–18. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2\(74\)-14-18](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2(74)-14-18)]
18. Olsen GM, Nackers A, Drolet BA. Infantile and congenital hemangiomas. Seminars in pediatric surgery. *WB Saunders*. 2020;5(29):150969. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150969>
19. Захарова И.Н., Котлукова Н.П., Рогинский В.В. и др. Что нужно знать педиатру о младенческих гемангиомах // *Медицинский совет*. — 2016. — № 16. — С. 32–37. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-32-37> [Zakharova IN, Kotlukova NP, Roginsky VV, et al. What a pediatrician needs to know about infant hemangiomas. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):32–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-32-37>]
20. Хачатрян Л.А., Чиквина И.И., Клецкая И.С. В поисках редкой болезни: врожденные гемангиомы // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 145–155. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-1-145-155>. [Khachatryan LA, Chikvina II, Kletskaya IS. In search of a rare disease: congenital hemangiomas. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;1(20):145–155. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-1-145-155>]
21. Metry D, Frieden IJ, Hess C, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):71–89. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01879.x>

Д.С. Калаев^{1, 2}, Т.Л. Настаушева², Е.М. Чичуга², И.Н. Спицын^{1, 2}, Н.А. Скориков^{1, 2}¹ Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Атипичный гемолитико-уремический синдром с положительной прямой пробой Кумбса: клинический случай

Контактная информация:

Калаев Дмитрий Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Воронежской областной детской клинической больницы № 1, ординатор кафедры госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394024, Воронеж, ул. Бурденко, д. 1, тел.: +7 (473) 253-92-06, e-mail: orit_lom@mail.ru

Статья поступила: 17.12.2025, принята к печати: 16.04.2026

Обоснование. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — орфанное хроническое системное заболевание, возникающее вследствие неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента и развития комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА). Диагностика заболевания даже при наличии классических признаков может вызывать затруднения. **Описание клинического случая.** Представлено описание клинического случая аГУС у ребенка в возрасте 5 лет. Диагностика заболевания была сопряжена со значительными трудностями в связи с наличием Кумбс-положительной гемолитической анемии. Диагноз аГУС был установлен на основании рецидивирующего течения ТМА со сниженной концентрацией С3-компонента комплемента и наличия признаков полиорганного поражения. Терапия экулизумабом привела к быстрому наступлению ремиссии. **Заключение.** Без патогенетической терапии течение аГУС носит прогрессирующий характер с неблагоприятным прогнозом. Своевременная диагностика болезни, которая сводится к исключению других этиологических факторов ТМА, позволяет назначить комплемент-блокирующую терапию. Последняя предотвращает развитие полиорганного поражения и способствует достижению стойкой ремиссии на фоне поддерживающей терапии.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, дети, клинический случай, тромботическая микроангиопатия, дифференциальная диагностика, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, комплемент-блокирующая терапия, экулизумаб

Для цитирования: Калаев Д.С., Настаушева Т.Л., Чичуга Е.М., Спицын И.Н., Скориков Н.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром с положительной прямой пробой Кумбса: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(2):108–114. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3026>

ОБОСНОВАНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — орфанное хроническое системное заболевание, вызванное генетическими абберациями, приводящими к неконтролируемой активации альтернативного пути

комплемента [1, 2]. В результате развивается комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА) с поражением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, в первую очередь, сосудов почек, с образованием тромбов, тромбоцитопенией потреб-

Dmitry S. Kalaev^{1, 2}, Tatyana L. Nastausheva², Ekaterina M. Chichuga², Ilya N. Spitsyn^{1, 2}, Nicolay A. Skorikov^{1, 2}¹ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russian Federation² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome with Positive Direct Coombs Test: Case Study

Background. Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an orphan chronic systemic disease resulting from uncontrolled activation of alternative complement pathway and development of complement mediated-thrombotic microangiopathy (TMA). Its diagnosis can be challenging even in cases with classic signs. **Case description.** This study describes clinical case of aHUS in 5 years old child. Disease diagnosis was associated with significant difficulties due to Coombs-positive hemolytic anemia. aHUS diagnosis was established based on recurrent course of TMA with a reduced level of complement C3 component and signs of multiple organ damage. Eculizumab administration led to rapid remission. **Conclusion.** aHUS course is progressive and has unfavorable prognosis with no pathogenetic therapy. Its timely diagnosis, mainly based on exclusion of other etiological factors of TMA, allows us to prescribe complement-blocking therapy. Such treatment prevents the development of multiple organ damage and promote stable remission along with supportive therapy.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, children, case study, thrombotic microangiopathy, differential diagnosis, Coombs-positive hemolytic anemia, complement-blocking therapy, eculizumab

For citation: Kalaev Dmitry S., Nastausheva Tatyana L., Chichuga Ekaterina M., Spitsyn Ilya N., Skorikov Nicolay A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome with Positive Direct Coombs Test: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):108–114. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3026>

ления и неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) с различным объемом поражения систем органов. При этом, как правило, нарушения коагуляционного звена гемостаза отсутствуют [2–4]. Первичная ТМА может быть генетически обусловленной (врожденной) и приобретенной. Вторичная ТМА развивается в результате инфекционных (включая STEC-ГУС — гемолитико-уремический синдром, вызванный шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli*) и аутоиммунных заболеваний, злокачественной гипертензии, опухоли, беременности, после трансплантации органов, на фоне приема некоторых лекарственных препаратов [2, 3].

Заболеваемость аГУС в Австралии составляет 0,44 на 1 млн человек в год [1], в Европе — 0,23–1,9 на 1 млн в год. В детской популяции частота заболевания не зависит от пола [1, 5]. В России заболеваемость аГУС составляет около 0,8 на 1 млн детского населения в год, распространенность — 1 на 143 тыс. детской популяции [1]. Вариабельность результатов эпидемиологических исследований обусловлена использованием разных критериев при определении случаев аГУС и возможной гиподиагностикой заболевания [6].

Генетические факторы развития аГУС разнообразны и включают перестройки в системе генов белков комплемента (*CFH*, *CFI*, *CFB*, *CD46/MCP*, *THBD*, *CFHR1–5*), а также патогенные варианты генов, не связанных с комплементом (*DGKE*, *INF2*) и вызывающих дефектный метаболизм кобаламина С (*MUT*, *ММАА*, *ММАВ*) [2, 3]. Патологическая активация альтернативного пути системы комплемента при аГУС приводит к бесконтрольной продукции мембраноатакующих комплексов. Последние вызывают повреждение эндотелия с последующим образованием тромбов в микроциркуляторном русле [1, 2]. В настоящее время аГУС является диагнозом исключения. Клиническими проявлениями болезни являются признаки ТМА: МАГА с отрицательной прямой пробой Кумбса, тромбоцитопения потребления, поражения систем органов вплоть до полиорганной недостаточности с преимущественным поражением почек. Отрицательный результат прямой пробы Кумбса при МАГА позволяет исключить иммунную природу гемолиза [1, 2, 7]. Положительная проба Кумбса при аГУС ранее не была описана. Такая находка требует исключения аутоиммунной гемолитической анемии, синдрома Фишера – Эванса, рпГУС [1, 8, 9]. С целью исключения других первичных и вторичных ТМА проводится определение шига-токсина (Stx) в крови, а также патогенных *E. coli* и *Shigella dysenteriae* в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исключения STEC-ГУС; определение активности ADAMTS13 для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры; исключение инфекции при гемолитико-уремическом синдроме, ассоциированном со *Streptococcus pneumoniae* (рпГУС); определение макроцитоза, метаболического ацидоза, гипергомоцистемии, повышения метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина в крови для исключения sblC-ГУС [1–3]. Факторами, подтверждающими аГУС, являются семейный анамнез; манифестация после триггерного события, включая диарею с отрицательным результатом посева на *E. coli*, *S. dysenteriae* в кале; волнообразные эпизоды гемолиза и снижения количества тромбоцитов в дебюте заболевания; развитие внепочечных проявлений с прогрессированием вплоть до полиорганной недостаточности; патогенные генетические aberrации протеинов системы комплемента, терапевтический ответ на патогенетическую комплемент-блокирующую терапию. Отсутствие патогенных вариантов генов белков комплемента не противоречит диагнозу аГУС [1].

Без использования патогенетической терапии, при естественном течение аГУС прогноз для жизни и сохранения почечной функции является неблагоприятным. Летальность достигает 25% в дебюте заболевания и 50% в случае развития хронической болезни почек в течение первого года после диагностирования аГУС [10, 11].

Рецидивы без комплемент-блокирующей терапии возникают в 46,5%, тогда как на фоне применения экулизумаба — только в 5% случаев [12]. При комплемент-блокирующей терапии в течение 6 мес у более чем половины пациентов увеличивается скорость клубочковой фильтрации (на 25% от исходной) и снижается диализ-зависимость [12]. Пациенты без терапии экулизумабом в аналогичные сроки нуждаются в заместительной почечной терапии [12]. В то же время некоторые пациенты остаются на диализе даже на фоне комплемент-блокирующей терапии, что обусловлено, в первую очередь, отсроченным началом применения экулизумаба [11]. Позднее назначение препарата (более чем через 2 нед от дебюта) также один из факторов неблагоприятного прогноза [11]. Атипичный ГУС является не только клинической, но и экономической проблемой в связи с высокой стоимостью экулизумаба и его аналогов [12]. Препарат, как правило, поставляется для конкретного пациента с установленным диагнозом аГУС.

Ниже представлено клиническое наблюдение пациента с аГУС и многократным положительным результатом прямой пробы Кумбса, что затруднило установление диагноза и отсрочило инициацию патогенетической терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок Ш., возраст 5 лет, поступил с жалобами на выраженную слабость, сонливость, изменение цвета мочи.

Анамнез болезни. Со слов мамы, заболевание началось с повышения температуры до фебрильных цифр без других клинических проявлений, госпитализирован в инфекционное отделение областной детской клинической больницы (ОДКБ) № 2, где назначены умифеновир, фуразолидон. На фоне терапии дважды отмечались подъемы температуры до фебрильных цифр после нормализации температуры. На 7-е сут болезни на фоне третьего эпизода гипертермии изменился цвет мочи (цвет кофе), ребенок стал малоактивен, аппетит снизился, появилась рвота. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для инфекционных больных. В результате обследования выявлены анемия — 102–89 г/л (норма 110–140 г/л), тромбоцитопения — $154–52 \times 10^9$ /л (норма $160–390 \times 10^9$ /л), гипербилирубинемия — 30,6 мкмоль/л (норма 5–20 мкмоль/л), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 120 Ед/л (норма 7–40 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) — до 410 Ед/л (норма 7–40 Ед/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — до 4730 Ед/л (норма 230–460 Ед/л), концентрации мочевины — до 15,4 ммоль/л (норма 1,7–8,3 ммоль/л), креатинина — до 162 мкмоль/л (норма 18–62 мкмоль/л), С-реактивного белка (СРБ) — до 29,3 мг/л (норма 0–5 мг/л), прокальцитонина (ПКТ) — до 105 нг/мл (норма < 0,5 нг/мл). В анализе мочи положительная реакция на кровь (++++). При бактериологическом исследовании кала обнаружена *Salmonella D enteritidis*. Начаты антибактериальная терапия (меро-

пенем, цефепим + сульбактам), инфузионная терапия, гепаринотерапия. На фоне терапии отмечено снижение концентрации СРБ, ПКТ, но повышение концентрации мочевины до 25 ммоль/л, креатинина — до 349 мкмоль/л, зафиксировано развитие олигурии. На 10-е сут болезни ребенок переведен в ОРИТ Воронежской областной детской клинической больницы (ВОДКБ) № 1 с диагнозом: «Гемолитико-уремический синдром, реконвалесцент сальмонеллезной инфекции» для проведения заместительной почечной терапии.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, первых срочных родов, масса тела при рождении — 3430 г. У матери анемия неуточненная. Аллергологический анамнез не отягощен. Развитие соответственно возрасту. Острые респираторные инфекции 3–4 раза в год, с фебрильными судорогами в анамнезе. Дважды (в 2020 и в 2021 гг.) перенес новую коронавирусную инфекцию.

Физикальная диагностика

Состояние ребенка при поступлении в ОРИТ тяжелое за счет токсикоза, почечного повреждения. Оценка по шкале комы Глазго — 14 баллов. Кожный покров бледный, субиктеричный, отеки на лице. Грудная клетка симметрична, не вздута, при аускультации дыхание везикулярное, частота дыхательных движений — 24/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 110 уд./мин, артериальное давление (АД) — 101/57 мм рт. ст. Печень выступает из подреберья +1 см, селезенка не пальпируется. Область почек безболезненна, почки не пальпируются. Диурез самостоятельный, 2,6 мл/кг/ч, моча темная. Масса тела — 20 кг.

Предварительный диагноз

Гемолитико-уремический синдром. Острое почечное повреждение.

Динамика и исходы

В общем анализе крови на 10-е сут болезни: гемоглобин — 83 г/л (норма 120–180 г/л), эритроциты — $3,27 \times 10^{12}$ /л (норма $3,9\text{--}5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты — 23×10^9 /л (норма $150\text{--}400 \times 10^9$ /л), ретикулоциты 2% (норма 2–10%). В биохимическом анализе крови: белок — 50 г/л (норма 57–80 г/л), активность АСТ — 92,2 Ед/л (норма 1,6–48 Ед/л), АЛТ — 66,4 Ед/л (норма 1,6–35 Ед/л), ЛДГ — 1342 Ед/л (норма 110–295 Ед/л), амилазы — 443 Ед/л (норма 28–100 Ед/л), концентрация мочевины — 23,8 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), креатинина — 390 мкмоль/л (норма 26–105 мкмоль/л), ферритина — 1845 мкг/л (норма 6–80 мкг/л), холестерин — 2,7 ммоль/л (норма 3,7–5,2 ммоль/л), С3-компонент комплемента — 0,61 г/л (норма — 0,9–1,8 г/л). Скорость клубочковой фильтрации — 13 мл/мин/1,73м². В анализе мочи: реакция на кровь +++, лейкоциты — 1–3 в поле зрения, эритроциты — 1–2 в поле зрения. Показатели коагулограммы, миоглобина в пределах референсных значений. Прямая проба Кумбса положительная. Активность ADAMTS13 — 112% (норма 80–110%). Антитела к вирусу гепатита С (HCV), вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) не обнаружены, поверхностный антиген к вирусному гепатиту В (HBsAg) не обнаружен, антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) не обнаружены.

Рентгенография органов грудной клетки: патологические тени не обнаружены. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек: признаки гепато-

мегалии, диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы, асцита, значительного увеличения почек в размере, обеднение кортикального кровотока. УЗИ плевральных полостей: гидроторакс с двух сторон. Электрокардиография (ЭКГ): атриовентрикулярная блокада I степени. Допплерэхокардиография (ДЭхоКГ): без патологических отклонений.

Консультация гематолога: признаков гемобластоза не обнаружено, тромботическая микроангиопатия. Консультация нефролога: тромботическая микроангиопатия, острое почечное повреждение.

Необходима дифференциальная диагностика между STEC-ГУС, аГУС, рпГУС, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, иммунной гемолитической анемией.

Начата антибактериальная терапия: тациллин 1,5 г 3 раза в сутки в/в капельно, инфузионная терапия, нутритивная поддержка. С 10-х по 12-е сут болезни в динамике нарастал уровень азотемии, несмотря на сохраненный темп диуреза 2 мл/кг/ч, оценка по шкале комы Глазго снизилась до 13 баллов, нарастал метаболический ацидоз (BE — 12). Принято решение о начале заместительной почечной терапии, на 12-е сут болезни начат перитонеальный диализ. В связи с угрозой кортикального некроза и вероятной иммунной природой гемолиза принято решение о проведении плазмообмена.

Прямая проба Кумбса в динамике оставалась положительной. При ПЦР-исследовании кала обнаружен норовирус, 2-й генотип. В образцах кала бактериологическими методами и ПЦР *S. pneumoniae* не обнаружены. Антитела IgG к фактору Н комплемента — 308 АУ/мл (норма < 1500 АУ/мл).

В процессе дифференциальной диагностики исключены STEC-ГУС, рпГУС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Коллегиально с сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им Н.Н. Бурденко был предположен клинический диагноз: «Иммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения. Острое повреждение почек (3-я стадия по RIFLE) в результате гемолитического криза. Реактивный панкреатит, гепатит. Реконвалесцент вирусно-бактериальной инфекции (норовирусной, сальмонеллезной)». Назначена гормонотерапия: преднизолон 1,5 мг/кг/сут.

На фоне проводимой терапии — перитонеального диализа в течение 8 сут, 5 сеансов плазмообмена (объем эксфузии 900 мл, замещение однократной дозой свежесзамороженной плазмы), гормональной, антибактериальной терапии, парентеральной нутритивной поддержки, терапии ингибиторами протонной помпы — состояние ребенка с положительной динамикой за счет восстановления уровня сознания, количества тромбоцитов и стабилизации концентрации гемоглобина, ребенку не потребовалась трансфузия эритроцитсодержащих сред.

На 19-е сут болезни концентрация креатинина составила 82 мкмоль/л, мочевины — 12,9 ммоль/л, активность ЛДГ — 275 Ед/л, кислотно-основное состояние (КОС) — без патологических отклонений, прекращен перитонеальный диализ. На 21-е сут от начала заболевания удален перитонеальный дренаж. В динамике улучшился аппетит, уменьшена парентеральная нутритивная поддержка. На 23-и сут болезни отмечена однократное повышение АД до 132/92 мм рт. ст., гипертензия купирована нифедипином 2,5 мг внутрь. На 24-е сут болезни ребенок переведен в нефрологическое отделение

ВОДКБ № 1, где продолжена гормональная (с последующей отменой) и гастропротекторная терапия (альмагель).

В динамике отмечено повышение концентрации гемоглобина до 102 г/л, количества тромбоцитов — до 376×10^9 /л, нормализовались концентрация мочевины (4,5 ммоль/л), креатинина (52 мкмоль/л), белка крови (60 г/л), С3-компонента комплемента (1,48 г/л) и активность амилазы (74 Ед/л), снизилась активность АЛТ — до 96,4 Ед/л, АСТ — до 53,4 Ед/л, восстановилась скорость клубочковой фильтрации (81 мл/мин/1,73м²). Анализ мочи без патологических отклонений. Отменен преднизолон, ребенок через 1 мес от начала заболевания выписан домой под амбулаторное наблюдение педиатра, нефролога, гематолога.

В возрасте 6 лет, через 1 год после последнего эпизода, появились субфебрильная температура, боль при глотании, насморк. На следующий день на фоне гипертермии (39,1 °С) развился судорожный синдром с парезом зрения, потерей сознания, который купировался без приема лекарственных препаратов. Госпитализирован в инфекционное отделение ОДКБ № 2, где после внутримышечного введения цефтриаксона зарегистрированы нежелательная реакция в виде централизации кровообращения без падения АД, резкая гипертермия, тремор. Переведен в ОРИТ инфекционного стационара, где проведена инфузия дексаметазона, начата оксигенотерапия. В динамике снижение темпа диуреза, нарастание отеочного синдрома, снижение уровня сознания до 13 баллов по шкале комы Глазго, изменение цвета мочи на бурый, снижение концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов, нарастание концентрации мочевины, креатинина, активности ЛДГ.

На 4-е сут переведен в ОРИТ ВОДКБ № 1 для проведения заместительной почечной терапии с диагнозом: «Гемолитический криз, острое почечное повреждение».

В общем анализе крови: гемоглобин — 83 г/л (норма 125–155 г/л), эритроциты — $3,03 \times 10^{12}$ /л (норма $3,9\text{--}5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты — 137×10^9 /л (норма $150\text{--}400 \times 10^9$ /л), лейкоциты — $28,9 \times 10^9$ /л (норма $5\text{--}14 \times 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови: повышение активности АСТ — 928 Ед/л (норма 1,6–48 Ед/л), АЛТ — 137 Ед/л (норма 1,6–35 Ед/л), ЛДГ — 2337 Ед/л (норма 110–295 Ед/л), амилазы — 140 Ед/л (норма 28–100 Ед/л), концентрации билирубина — 42,8 мкмоль/л (норма 3,9–21,0 мкмоль/л), мочевины — 22,5 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), креатинина — 258 мкмоль/л (норма 26–105 мкмоль/л), ферритина — 1752 мкг/л (норма 6–80 мкг/л), СРБ — 151,3 мг/л (норма 0–5 мг/л), снижение концентрации холестерина до 3,0 ммоль/л (норма 3,7–5,2 ммоль/л) и С3-компонента комплемента — до 0,7 г/л (норма 0,9–1,8 г/л). В анализе мочи: протеинурия 1,5 г/л (норма 0–0,2 г/л), реакция на кровь ++++, лейкоциты — 1–2 в поле зрения, эритроциты — 25–45 в поле зрения, нитриты +. Прямая проба Кумбса слабоположительная. Антитела к HCV, ВИЧ не обнаружены, HBsAg не обнаружен.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок усилен, сгущен медиально, больше справа, костальная плевра утолщена с двух сторон, очагово-инфильтративные тени не обнаружены. УЗИ органов брюшной полости, почек: признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы, асцита, кровоизлияния в паренхиму почек.

Проведены консультации нефролога, гематолога. Принято решение о необходимости проведения диффе-

ренциальной диагностики между синдромом Фишера – Эванса, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, агУС, иммунной гемолитической анемией.

Начаты заместительная почечная терапия в виде перитонеального диализа с 4-х сут от начала рецидива, антибактериальная терапия, гормональная терапия (преднизолон), проведен плазмаферез с объемом замещения 300 мл донорской свежезамороженной плазмы, выполнена 3-кратная трансфузия эритроцитарной взвеси по индивидуальному подбору в связи с положительной прямой пробой Кумбса. Ребенок получал нутритивную парентеральную поддержку, гипотензивную терапию.

Дополнительное обследование позволило исключить инфекции: SaRS-CoV-2, вирусы гриппа А и В, патогенные энтеробактерии в кале не обнаружены, по данным ПЦР в мазке из зева герпесвирусов не обнаружено; реакция пассивной гемагглютинации с сальмонеллезным, кишечниоерсиниозным диагностикумом — титры недиагностические, с шигеллезным — титр 1 : 100 (шигелла Зонне). ADAMTS13 — 51%, среди эритроцитов и моноцитов клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии не выявлен, IgG против фактора Н — 96 Ед/л. При повторных исследованиях прямая проба Кумбса отрицательная.

На 11-е сут проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — патологических изменений не выявлено; электроэнцефалография (ЭЭГ) — значительные изменения биоритмики головного мозга, доминирование диффузной низкочастотной ритмики, эпилептиформная активность не зарегистрирована; офтальмоскопия — патологических изменений не выявлено. На фоне терапии удалось добиться нормализации количества тромбоцитов, но состояние ребенка оставалось тяжелым за счет интоксикационного синдрома (упорная рвота, отказ от еды), продолжающегося гемолиза, повреждения почек с анурией, нарастания в динамике концентрации мочевины до 47,6 ммоль/л, креатинина — до 700 мкмоль/л, активности амилазы — до 415 Ед/л, сохранения высокой активности ЛДГ и высокой концентрации ферритина. В связи с недостаточной эффективностью перитонеального диализа с 12-х сут развития рецидива начата продленная вено-венозная гемодиализация.

Проведена телемедицинская консультация со специалистами Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва) и Детской городской клинической больницы (ДГКБ) св. Владимира (Москва). В результате установлен диагноз: «Атипичный гемолитико-уремический синдром, рецидивирующее течение (1-й рецидив)». Рекомендовано: начать комбинент-блокирующую терапию экулизумабом, провести генетическое исследование.

Через 2 нед от развития рецидива начал увеличиваться темп диуреза (до 0,7 мл/кг/ч к 23-м сут рецидива), закончена заместительная почечная терапия. На 24-е сут инициирована терапия экулизумабом по стандартной схеме. После первой инфузии экулизумаба темп диуреза вырос до 2,7 мл/кг/ч. Продолжены антибактериальная терапия до проведения необходимой иммунизации, нутритивная поддержка, противорвотная терапия (ондасентрон), антисекреторная терапия (омепразол). На 29-е сут удален перитонеальный дренаж.

Через 1 мес от развития рецидива зафиксированы артериальная гипертензия, не купируемая гипотензив-

ными препаратами, эпизод генерализованных клонических судорог, угнетение сознания до уровня сопора (оценка по шкале комы Глазго — 9 баллов), судороги купированы внутривенным введением раствора сибазона 0,5% 1 мл. Проведена компьютерная томография головного мозга: очаговых изменений, признаков кровоизлияний не обнаружено. Состояние с положительной динамикой, уровень сознания восстановился, судороги не повторялись. В плановом порядке проведено МРТ-исследование головного мозга — обнаружены признаки задней обратимой лейкоэнцефалопатии. На фоне терапии нормализовались концентрации мочевины (6,6 ммоль/л), креатинина (36 мкмоль/л), увеличилась концентрация С3-компонента комплемента (2,11 г/л), снизилась до референсных значений активность ЛДГ, но сохранялись высокая активность амилазы (208 Ед/л), отсутствие аппетита, рвота до 3–4 раз в сутки.

По просьбе родителей ребенок с диагнозом: «Атипичный гемолитико-уремический синдром, рецидивирующее течение (1-й рецидив). Вторичная энцефалопатия с судорожным синдромом. Вторичная артериальная гипертензия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обострение» переведен в ДГКБ св. Владимира, где находился в течение 3 нед. В ДГКБ продолжены терапия экулизумабом, нутритивная поддержка, антисекреторная терапия (омепразол), спазмолитическая терапия (тримебутин), ферментативная терапия (панкреатин), гастропротекторы (алюминия фосфат), антибактериальная терапия, терапия витамином D₃, антианемическая терапия (эпоэтин-альфа).

Поддерживающая комплемент-блокирующая терапия экулизумабом продолжена в нефрологическом отделении ВОДКБ № 1 и продолжается на протяжении 2 лет. Инфузии препарата пациент переносит удовлетворительно. Согласно результатам полногеномного секвенирования ДНК в формате трио патогенных вариантов генов, кодирующих белки комплемента, не выявлено. На фоне терапии состояние стабильное: гемоглобин — 126 г/л, тромбоциты — 264×10^9 /л, мочевины — 4,6 ммоль/л, креатинин — 51 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 125 мл/мин/1,73м², протеинурии и гематурии нет. По данным УЗИ: признаки гепатомегалии, диффузных

изменений печени, нефромегалии с обеднением кортикального кровотока почек.

Прогноз

Рецидивирующее течение аГУС при отсутствии генетических aberrаций системы комплемента позволяет отнести пациента к группе высокого риска развития рецидивов.

Временная шкала

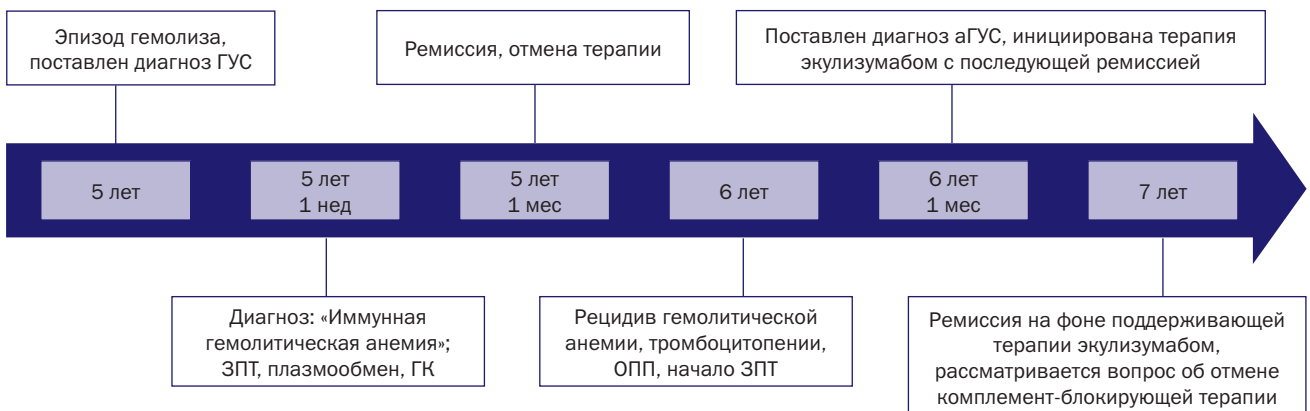
Хронология развития болезни пациента Ш. и ее ключевые события представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью течения заболевания в представленном выше клиническом наблюдении является развитие Кумбс-позитивной гемолитической анемии, в том числе во время первого криза. В связи с этим был выполнен ряд диагностических действий с целью исключения рпГУС [1, 4, 8]. В результате обследования (в том числе по данным микробиологического исследования) признаков стрептококковой инфекции не обнаружено. Кроме положительной прямой пробы Кумбса отмечено незначительное снижение концентрации С3-компонента комплемента с его быстрым восстановлением на фоне плазмообмена и терапии глюкокортикоидами. На этом основании был установлен диагноз иммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении. В последующем диагноз аГУС был установлен в связи с рецидивирующим течением ТМА и развитием второго эпизода через 1 год после дебюта заболевания. Во время рецидива прямая проба Кумбса сначала слабоположительная, при повторных исследованиях отрицательная, отмечено стойкое снижение С3-компонента комплемента и одновременно развитие полиорганного поражения: почечного повреждения, потребовавшего заместительной почечной терапии, а также поражения печени, поджелудочной железы, центральной нервной системы с развитием судорожного синдрома. Исключение других причин ТМА и быстрое развитие ремиссии после инициации комплемент-блокирующей терапии также явились подтверждением диагноза аГУС [1].

Рисунок. Пациент Ш.: хронология развития болезни, ключевые события

Figure. Patient Sh.: disease course, key events



Примечание. ГУС — гемолитико-уремический синдром; аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром; ГК — глюкокортикоиды; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ОПП — острое почечное повреждение.

Note. HUS (ГУС) — hemolytic-uremic syndrome; aHUS (аГУС) — atypical hemolytic-uremic syndrome; GC (ГК) — glucocorticoids; RRT (ЗПТ) — replacement renal therapy; AKI (ОПП) — acute kidney injury.

Своевременная диагностика аГУС необходима для начала патогенетического лечения и достижения таким образом стойкой ремиссии заболевания [1, 3]. Лечение аГУС включает заместительную терапию органических поражений, и в частности коррекцию острого почечного повреждения, тяжелой анемии и проведение патогенетической комплемент-блокирующей терапии.

Экулизумаб (зарегистрирован в Российской Федерации 11.11.2011) — моноклональное антитело, связывающее C5-компонент комплемента и препятствующее таким образом его расщеплению, образованию мембраноатакующих комплексов и повреждению эндотелия [1, 2, 7]. Экулизумаб эффективен не только при аГУС, но и при других формах ТМА, в патогенезе которых задействована система активации комплемента [3, 8]. Разработан и зарегистрирован препарат равилизумаб (зарегистрирован в Российской Федерации 28.02.2023) со схожим механизмом действия, но обладающий большим периодом полувыведения, что увеличивает время ингибирования комплемента и позволяет снизить кратность введения препарата по сравнению с экулизумабом [2, 7]. Проходят исследования новых лекарственных средств для лечения пациентов с аГУС: номакопана [2, 7], семсидирана [2, 7], авакопана [2, 7]. Разработаны препараты, применяемые при других нозологических формах нарушения работы комплемента, которые могут быть эффективны при аГУС: позелимаб, тезидолумаб, кровалимаб, зилукопан [2, 7]. В настоящее время комплемент-блокирующая терапия применяется длительно, но оптимальная ее продолжительность не определена. Проводятся исследования вариантов отмены экулизумаба при аГУС [13].

Положительная реакция Кумбса у описанного нами пациента, вероятно, была связана с сопутствующим инфекционным процессом и появлением антител к эритроцитам. Такое предположение возникло в связи с тем, что некоторые инфекционные агенты способны вызывать гемолитические анемии [14]. Среди возможных причин положительного результата прямой пробы Кумбса также рассматривались побочные реакции лекарственных препаратов, в частности антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов, которые назначались и в дебюте заболевания (цефепим + сульбактам), и во время рецидива (цефтриаксон). Согласно инструкциям к данным препаратам, при применении возможны побочные реакции в виде гемолитической анемии, ложноположительной пробы Кумбса [15, 16]. Вне зависимости от причин развития наличие положительной прямой пробы Кумбса привело к тому, что диагностический процесс занял более чем 1 год, соответственно назначение комплемент-блокирующей терапии также было отсрочено. Несвоевременное назначение патогенетической терапии является одним из факторов неблагоприятного прогноза аГУС [11]. Несмотря на позднее назначение экулизумаба, пациент, по имеющимся у нас данным, находится в ремиссии. Рассматривается вопрос об отмене комплемент-блокирующей терапии согласно имеющемуся мировому опыту [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атипичный ГУС — крайне редкое заболевание, носящее прогрессирующий характер, с неблагоприятным прогнозом при отсутствии патогенетической терапии. Важным фактором в достижении ремиссии и предотвращении полиорганного поражения является своевременная диагностика, которая в связи с орфанностью данной

патологии может представлять значительную трудность даже при типичном течении. Дифференциальная диагностика в виде скрупулезного исключения других причин тромботической микроангиопатии способствует установлению верного диагноза и назначению патогенетической терапии. При атипичном течении диагностика может потребовать больше времени, что отсрочит начало терапии. Назначение комплемент-блокирующей терапии в виде экулизумаба и его биологических аналогов позволяет достичь стойкой ремиссии и улучшить качество жизни пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 16.04.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representatives have signed informed voluntary consent on the publication of examination and treatment results in scientific journal, including its electronic version (signed on 16.04.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность Евгении Михайловне Ковалик, заведующей нефрологическим отделением Воронежской областной детской клинической больницы № 1, за предоставление катamnестической информации о пациенте, а также Ирине Николаевне Поповой, к.м.н., заведующей центром анестезиологии и реанимации Воронежской областной детской клинической больницы № 1, за перевод аннотации на английский язык.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to Evgeniya Mikhaylovna Kovalik, head of nephrology department in the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, for providing medical data about the patient, as well as Irina Nikolaevna Popova, candidate of medicine, head of anesthesiology and resuscitation center in the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, for translating the abstract into English.

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

Д.С. Калаев — определение концепции, проведение исследования, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.Л. Насташева — руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.М. Чичуга — определение концепции, администрирование проекта, пересмотр и редактирование рукописи.

И.Н. Спицын — проведение исследования, работа с данными, анализ данных.

Н.А. Скориков — проведение исследования, работа с данными, анализ данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Dmitry S. Kalaev — study concept, conducting the study, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Tatyana L. Nastausheva — guidance, manuscript review and editing.

Ekaterina M. Chichuga — study concept, administration, manuscript review and editing.

Ilya N. Spitsyn — conducting the study, data processing, data analysis.

Nicolay A. Skorikov — conducting the study, data processing, data analysis.

ORCID

Д.С. Калаев

<https://orcid.org/0009-0002-0907-253X>

Т.Л. Настаушева

<https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

Е.М. Чичуга

<https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

И.Н. Спицын

<https://orcid.org/0009-0005-8952-0719>

Н.А. Скориков

<https://orcid.org/0009-0008-4763-5659>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А. и др. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 127–152. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400> [Emirova KhM, Abaseeva TYu, Baranov AA, et al. Modern Approaches to the Management of Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):127–152. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>]
2. Raina R, Vijayvargiya N, Khooblal A, et al. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances. *Cells*. 2021;10(12):3580. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10123580>
3. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):11–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.009>
4. Blasco M, Guillén E, Quintana LF, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J*. 2020;14(4):1055–1066. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa195>
5. Yan K, Desai K, Gullapalli L, et al. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol*. 2020;12:295–305. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S245642>
6. Gilbert RD, Al-Dakkak I, Boothe C, et al. Demographics and baseline disease characteristics of UK patients within the global aHUS registry. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):434. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04321-x>
7. Gurevich E, Landau D. Pharmacological Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric Patients: Current and Future. *Paediatr Drugs*. 2023;25(2):193–202. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00555-6>
8. Holle J, Habbig S, Gratopp A, et al. Complement activation in children with Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(5):1311–1315. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04952-w>
9. Васильченкова П.И., Гальцева И.В., Лукина Е.А. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса // *Онкогематология*. — 2023. — Т. 18. — № 2. — С. 60–67. — doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67> [Vasilchenkova PI, Galtseva IV, Lukina EA. Autoimmune hemolytic anemia: the current state of the issue. *Oncohematology*. 2023;18(2):60–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67>]
10. Байко С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей: практические аспекты дифференциальной диагностики и лечение // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2021. — Т. 100. — № 4. — С. 64–73. [Baiko SV. Atypical hemolytic

uremic syndrome in children: practical aspects of differential diagnostics and treatment. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(4):64–73. (In Russ).]

11. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Вахитов В.К. и др. Предикторы неблагоприятного прогноза атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей // *Практическая медицина*. — 2024. — Т. 22. — № 2. — С. 64–71. [Emirova KhM, Orlova OM, Vakhitov VK, et al. Predictors of unfavorable prognosis of atypical hemolytic-uremic syndrome in children. *Practical medicine*. 2024;22(2):64–71. (In Russ).]

12. Цыгин А.Н., Мазо А.М., Ананьин П.В. и др. Клиническая и генетическая характеристика российских детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 2. — С. 65–73. [Tsygin AN, Mazo AM, Ananyin PV, et al. Clinical and genetic characteristic of Russian children with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Pediatria*. 2017;96(2):65–73. (In Russ).]

13. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137(18):2438–2449.

14. Сайфуллин Р.Ф., Абдиева К.Е., Разумейкина А.В. и др. Клинический случай инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр, осложненного аутоиммунной гемолитической анемией // *Детские инфекции*. — 2024. — Т. 23. — № 2. — С. 55–60. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-55-60> [Sayfullin RF, Abdieva KE, Razumeykina AV, et al. A case of infectious mononucleosis caused by Epstein – Barr virus complicated by autoimmune hemolytic anemia. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024;23(2):55–60. doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-55-60> (In Russ).]

15. Цефелим + Сульбактам, 1000 мг + 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения: листок-вкладыш — информация для пациента. [Cefepime + Sulbactam, 1000 mg + 1000 mg, powder for solution for intravenous and intramuscular administration: package insert — information for the patient. (In Russ).] Доступно по: https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП_N_008661_-_ПГ-RU_/Instrlmg_2025_02_13_1513791/26bcc8fd-6b02-439c-ae1c-19c926fc7b84.pdf. Ссылка активна на 01.04.2026.

16. Цефтриаксон: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. [Ceftriaxone: instructions for medical use of the drug. (In Russ).] Доступно по: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛСР-003634_10/Instrlmg_2021_6_8_1469833/ЛСР-003634_10\[2021\]_0.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛСР-003634_10/Instrlmg_2021_6_8_1469833/ЛСР-003634_10[2021]_0.pdf). Ссылка активна на 01.04.2026.

А.А. Иванов, Т.В. Куличенко, Ю.С. Лашкова, Н.С. Ершова

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

Периодический гипокалиемический паралич у ребенка 10 лет: клинический случай

Контактная информация:

Иванов Артем Александрович, врач-педиатр, эксперт-аналитик управления по реализации функций Национального медицинского исследовательского центра по педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: trt.iy@yandex.ru

Статья поступила: 08.01.2026, принята к печати: 16.04.2026

Обоснование. Периодический гипокалиемический паралич — редкая форма паралича у детей, возникающего в результате генетически детерминированных электролитных нарушений. Диагностика периодического гипокалиемического паралича затруднена по причине транзиторных неспецифических симптомов. **Описание клинического случая.** Заболевание дебютировало в возрасте 5 лет с эпизодов мышечной слабости и резкой усталости. В дальнейшем отмечалась тенденция к учащению этих эпизодов. После оперативного вмешательства у ребенка стали появляться параличи, преимущественно нижних конечностей, которые всегда сопровождались снижением концентрации калия в сыворотке крови. Методом секвенирования нового поколения геномной панели «нервно-мышечные заболевания» обнаружены патогенные изменения гена *CACNA1S* (c.3716G>A, p.Arg1239His). Патологический аллель верифицирован по Сенгеру у пробанда, но не у его родителей (изменение гена *de novo*). Установлен диагноз: «Гипокалиемический периодический паралич». Ребенок переведен с парентерального введения растворов калия на пероральную терапию 4% раствором KCl. В схему лечения добавили ацетазоламид, который в последующем был отменен по причине нежелательной реакции — стойкого метаболического ацидоза. **Заключение.** Обнаружение у пациента спонтанно возникающего паралича, который сопровождается снижением концентрации калия в сыворотке крови, — повод заподозрить периодический гипокалиемический паралич. Применение препарата калия позволяет предупредить появление симптомов заболевания без снижения качества жизни пациента.

Ключевые слова: дети, паралич, электролитные нарушения, гипокалиемия, клинический случай

Для цитирования: Иванов А.А., Куличенко Т.В., Лашкова Ю.С., Ершова Н.С. Периодический гипокалиемический паралич у ребенка 10 лет: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2026;25(2):115–122. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3013>

ОБОСНОВАНИЕ

Паралич — неврологический симптом, характеризующийся снижением или полным отсутствием двигательной функции в одном или нескольких участках тела, возникающий из-за утраты мышечных движений [1, 2].

Чаще всего параличи связаны с нарушением функций нервной системы вследствие повреждений различного генеза или компрессии (например, опухолью) части центральной или периферической нервной системы (в особенности спинного мозга) [3]. В редких случаях

Artem A. Ivanov, Tatiana V. Kulichenko, Julia S. Lashkova, Nataliya S. Ershova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Hypokalemic Periodic Paralysis in a 10-year-old Child: Case Study

Background. Hypokalemic periodic paralysis is a rare form of paralysis in children resulting from genetically determined electrolyte disorders. Its diagnosis is complicated due to transient nonspecific symptoms. **Case description.** The disease onset was at the age of 5 with episodes of muscle weakness and severe fatigue. Later, the number of these episodes has increased. After the surgery child was diagnosed with paralysis of lower limbs (mostly) accompanied by decreased level of potassium in blood serum. Next-generation sequencing, neuromuscular diseases gene panel, has revealed pathogenic variant in the *CACNA1S* gene (c.3716G>A, p.Arg1239His). The pathological allele was verified via Sanger sequencing in the proband, but not in his parents (*de novo* mutation). Diagnosis of “Hypokalemic periodic paralysis” was established. The child was transferred from parenteral administration of potassium solutions to oral therapy with KCl (4%) solution. Acetazolamide was added to the treatment regimen, and was subsequently discontinued due to an adverse reaction (persistent metabolic acidosis). **Conclusion.** Spontaneous paralysis in the patient, accompanied by decrease in serum potassium level, is a reason to suspect hypokalemic periodic paralysis. Administration of potassium medications allows us to prevent any symptoms of disease without reducing patient's quality of life.

Keywords: children, paralysis, electrolyte disorders, hypokalemia, case study

For citation: Ivanov Artem A., Kulichenko Tatiana V., Lashkova Julia S., Ershova Nataliya S. Hypokalemic Periodic Paralysis in a 10-year-old Child: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2026;25(2):115–122. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3013>

параличи ассоциированы с аутоиммунной патологией, электролитными нарушениями и лекарственными воздействиями [4]. В зависимости от уровня поражения выделяют центральные (спастические) и периферические (вялые) параличи, которые чаще всего сопряжены с нарушением функций нервной системы вследствие поврежденных различного генеза [3].

Электролитные нарушения также могут быть причиной развития параличей. В этой связи выделяют группу первичных периодических параличей, вызванных изменениями генов, ответственных за функционирование ионных каналов [5, 6]. Одним из клинических вариантов этой группы заболеваний является периодический гипокалиемический паралич (ПГП) [7]. ПГП — редкая каналопатия, возникающая в результате изменений генов ионных каналов (кальциевых, калиевых и натриевых) клеток скелетной мускулатуры. Эти изменения приводят к спонтанному снижению концентрации внеклеточного калия и, как следствие, внезапным эпизодам генерализованного или очагового паралича. В большинстве случаев тип наследования — аутосомно-доминантный, происхождение — наследственные или семейные случаи болезни [7]. Чаще всего развитие заболевания вызвано изменениями структуры гена *CACNA1S* [7], отвечающего за функционирование кальциевых каналов в скелетной мускулатуре. Впервые изменение гена было описано в 1994 г. [8]. В настоящее время в числе причин развития ПГП обсуждается роль патологических аллелей генов *KCNJ2* и *KCNJ18* (кодируют калиевые клеточные каналы) и *SCN4A* (кодирует натриевые каналы скелетной мускулатуры) [9, 10]. К основным причинам приобретенного ПГП относят первичный тиреотоксикоз и вторичные потери калия (на фоне почечного тубулярного ацидоза или энтеропатий) [7]. Предполагаемая распространенность ПГП составляет 1 на 100 тыс. человек, а первые признаки могут возникать с 5-летнего возраста, достигая пика частоты приступов в возрасте от 15 до 35 лет [11, 12].

ПГП характеризуется внезапными, а не регулярными эпизодами [7, 10], возникающими после значительных физических нагрузок, стресса, воздействия низких температур, применения глюкокортикоидов и употребления продуктов с большим содержанием углеводов [7, 13]. Во время эпизода ПГП всегда наблюдается снижение (ниже 2,5–3,0 ммоль/л) концентрации калия в сыворотке крови, что и отличает его от других вариантов параличей [7, 10]. Продолжительность эпизода может варьировать от нескольких минут до нескольких дней, но чаще длится несколько часов [6, 7]. В межприступный период у пациентов отсутствуют электролитные нарушения и не выявляется патологии при неврологическом обследовании [6].

Из-за низкой распространенности первичных периодических параличей в популяции существуют трудности в диагностике этих состояний и оказании пациентам своевременной квалифицированной помощи. По нашему опыту, чаще всего имеет место гиподиагностика ПГП.

Согласно ранее опубликованным описаниям российских пациентов с ПГП, дебют заболевания наступал в возрасте 15 лет и старше. При этом ни у одного из пациентов диагноз не был верифицирован генетически, а тактика лечения строилась на парентеральном введении препа-

ратов калия или замене их на калия аспарагинат. Также в большинстве случаев отсутствовало описание катамнеза, что затрудняет оценку степени контроля ПГП на фоне терапии. В связи с этим мы представили описание случая раннего дебюта ПГП с верифицированным патогенным вариантом гена *CACNA1S*, возникшим *de novo*, и успешным консервативным лечением с применением монотерапии пероральным препаратом калия. Такая терапия соответствует зарубежным рекомендациям [5, 6] и позволяет добиться снижения риска необоснованной госпитализации и связанных с этим нежелательных медицинских вмешательств [6]. Приведенные данные в статье также нацелены на повышение осведомленности врачей о диагностике, лечении и профилактике развития эпизодов ПГП.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик А., возраст 10 лет, поступил в педиатрическое диагностическое отделение Российской детской клинической больницы (Москва) с жалобами на развитие внезапной мышечной слабости и отсутствие движений, преимущественно нижних конечностей.

Анамнез болезни. Периодически возникающая мышечная слабость на фоне полного здоровья ребенка впервые отмечена в возрасте 5 лет. Пароксизмы длились от 2 до 10 мин и проходили самостоятельно, их частота составляла 1–2 раза в течение 6–8 мес. Ребенок был осмотрен педиатром по месту жительства, его состояние связали с проявлением «болей роста», была назначена нейрометаболическая терапия левокарнитином. Однако в дальнейшем у пациента зафиксировано учащение эпизодов мышечной слабости. Значительное ухудшение состояния наступило после аппендэктомии в возрасте 7 лет, когда к эпизодам мышечной слабости присоединились признаки паралича нижних конечностей.

Пациент неоднократно находился на стационарном лечении в связи с эпизодами паралича. Патологический процесс распространился на верхние конечности (появилась слабость, затем — паралич). Эпизоды паралича начали возникать чаще (1–3 раза в месяц) и продолжались от 2 до 12 ч. Во время первых госпитализаций (почти все — в районные больницы, однократно — в городскую больницу) содержание электролитов в крови не определяли, но в возрасте 7 лет во время эпизодов паралича обнаруживали гипокалиемию (значения концентрации калия неизвестны), генез которой не был установлен.

В возрасте 9 лет родители пациента самостоятельно обратились за консультацией к генетику в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова (Москва), где было выполнено секвенирование ДНК методом нового поколения (исследована генная панель «нервно-мышечные заболевания»). По результатам генетического исследования (получены спустя 3 мес) у пациента обнаружено изменение гена *CACNA1S* (с.3716G>A).

С возраста 10 лет отмечено увеличение частоты эпизодов паралича до 5–7 в неделю, в связи с чем ребенок был неоднократно госпитализирован. Эпизоды паралича всегда сопровождалась появлением гипокалиемии (концентрация калия варьировала в диапазоне от 1,8 до

3,1 ммоль/л), которую купировали инфузионной терапией — 4% раствором хлорида калия. Пациенту на постоянной основе назначен калия аспарагинат в дозе 262 мг 3 раза в сутки. При этом улучшения состояния здоровья не отмечено, сохранялись эпизоды мышечной слабости, а после включения в терапию спиринолактона было зарегистрировано нарастание гипокалиемии.

Учитывая ранее выявленное изменение гена *CACNA1S* (с.3716G>A) и сохраняющиеся эпизоды гипокалиемии, трудно поддающиеся терапии, была проведена телемедицинская консультация с Российской детской клинической больницей и рекомендована госпитализация.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности (возраст матери — 32 года), протекавшей на фоне угрозы прерывания в I триместре, первых самостоятельных родов на 39-й нед. Масса тела при рождении — 3580 г, длина тела — 55 см, оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое и психомоторное развитие — без отклонений. Со слов родителей, хронических заболеваний у членов семьи нет, периодической мышечной слабости, нарушений походки и параличей отмечено не было.

Физикальная диагностика

При поступлении пациент не мог самостоятельно ходить, сидеть и вставать на ноги. В неврологическом статусе общемозговых и менингеальных симптомов выявлено не было, со стороны черепных нервов — без

патологии, в двигательной-рефлекторной сфере — вялый тетрапарез со снижением силы в верхних конечностях проксимально до 4 баллов, дистально в руках сила составила 4–5 баллов; в нижних конечностях проксимально — 2–3 балла с обеих сторон, дистально — 3–4 балла (измерения по 6-балльной (0–5 баллов) шкале мануальной оценки мышечной силы MRC). Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные, без патологических знаков. Координаторные пробы выполнял удовлетворительно с обеих сторон в пределах пареза. Чувствительные нарушения (поверхностное, мышечно-суставное чувство) не обнаружены. Тазовые функции сохранены, контролировал. Других клинически значимых особенностей при физикальном осмотре не обнаружено.

Предварительный диагноз

Периодический гипогликемический паралич. Дифференциальная диагностика с наследственными миопатиями, миастенией и вторичным гипокалиемическим параличом.

Лабораторные и инструментальные исследования

По результатам лабораторных исследований были выявлены типичные биохимические паттерны ПГП: гипокалиемия и незначительное (до 2,5 норм) повышение креатинфосфокиназы (КФК) (табл. 1). Эутиреоз, неизменная структура и нормальные размеры щитовидной железы позволили исключить тиреотоксикоз.

Таблица 1. Результаты лабораторных и инструментальных исследований, выполненных пациенту А.

Table 1. Laboratory and instrumental results in patient A.

Исследования	Результат
Лабораторные исследования	
Биохимический анализ крови	АСТ — 36 Ед/л (норма 10–42 Ед/л), ЛДГ — 249 МЕ/л (норма 100–320 МЕ/л), КФК — 456 МЕ/л (норма 25–200 МЕ/л), ЩФ — 313 МЕ/л (норма 50–400 МЕ/л), электролиты (Na, Ca, Cl, Mg, P) — в пределах референсных значений
Биохимический анализ мочи (все показатели в пределах референсных значений)	Экскреция Na с мочой — 118,5 ммоль/сут (норма 40–170 ммоль/сут), К — 58,8 ммоль/сут (норма 10–60 ммоль/сут), Cl — 120 ммоль/сут (норма 110–250 ммоль/сут)
Тиреоидные гормоны (все показатели в пределах референсных значений)	ТТГ — 1,3 мЕд/л (норма 0,4–5 мЕд/л), Т ₄ свободный — 10,9 пмоль/л (норма 10,8–18,9 пмоль/л)
Кислотно-основное равновесие крови	pH — 7,35 (норма 7,32–7,42), глюкоза — 5,5 ммоль/л (норма 3,9–5,8 ммоль/л), лактат — 1,3 ммоль/л (0,5–2,2 ммоль/л), НСО₃ — 21 ммоль/л (26–32 ммоль/л)
Скрининг антиядерных антител	Отрицательный
Инструментальные исследования	
ЭНМГ	При стимуляционной ЭНМГ признаков нарушения проводимости по периферическим нервам не выявлено. При игольчатой ЭНМГ в исследуемых мышцах (<i>m. tibialis anterior</i>) в покое и при произвольном усилии патологической спонтанной активности не зарегистрировано, параметры потенциалов двигательных единиц соответствовали возрастной норме, миопатический паттерн отсутствовал. Декремент мышечного ответа при ритмической стимуляции не превышал нормальных значений (менее 10%)
Электрокардиография	Синусовый ритм. Нормальное положение ЭОС. Нарушение внутрижелудочковой проводимости
УЗИ почек, щитовидной железы	Клинически значимой патологии не обнаружено

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; ЩФ — щелочная фосфатаза; ТТГ — тиреотропный гормон; ЭНМГ — электронейромиография; ЭОС — электрическая ось сердца; УЗИ — ультразвуковое исследование.
Note. AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; CPK (КФК) — creatine phosphokinase; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; TH (ТТГ) — thyrotropic hormone; ENMG (ЭНМГ) — electromyography; CEA (ЭОС) — cardiac electrical axis; USG (УЗИ) — ultrasonography.

Нормальные показатели экскреции электролитов с мочой и кислотно-основного равновесия свидетельствуют не в пользу наличия тубулопатий как причины вторичной гипокалиемии. Нормальное значение декремента мышечного ответа исключало наличие синаптической блокады, характерной для миастении (табл. 1).

Динамика и исходы

За время наблюдения у пациента несколько раз развивались эпизоды паралича, что всегда было ассоциировано с триггерами (стресс, физическая активность). Например, эпизоды паралича зафиксированы после игры в баскетбол на детской площадке и эмоциональных переживаний пациента. Динамика концентрации сывороточного калия в связи с возможными триггерами представлена на рис. 1.

С целью валидации ранее выявленного патологического аллеля гена *CACNA1S* было выполнено секвенирование по Сенгеру у пробанда и его родителей. По его результатам у пробанда подтверждено изменение гена *CACNA1S* (с.3716G>A, p.Arg1239His), у родителей пациента оно отсутствует, что указывает на изменения гена *de novo*. На основании результатов генетического исследования установлен окончательный диагноз: «Гипокалиемический периодический паралич (с.3716G>A в гене *CACNA1*)».

Ребенок был переведен с парентерального введения раствора калия на пероральную терапию 4% раствором KCl. Также в схему лечения добавили ацетазоламид.

Пациенту и родителям были даны рекомендации по изменению образа жизни (уменьшение эмоциональных переживаний, состояний, связанных со страхом, перепадов настроения, воздействия низких температур, излишней физической нагрузки) и питания (ограничение продуктов, богатых углеводами и натрием). На фоне лечения на протяжении всего периода госпитализации (24 сут) состояние пациента с положительной динамикой. Тяжелых эпизодов ППП не отмечали. Редкие и легкие эпизоды (чаще проходящие самопроизвольно) были вызваны стрессовыми факторами. Однако мы столкнулись с нежелательной реакцией в ответ на применение ацетазоламида: у ребенка развился стойкий метаболический ацидоз, в связи с чем препарат был отменен. В дальнейшем (в течение 1 года после выписки) пациент оставался на пероральной монотерапии 4% раствором KCl, ухудшения состояния здоровья не отмечено.

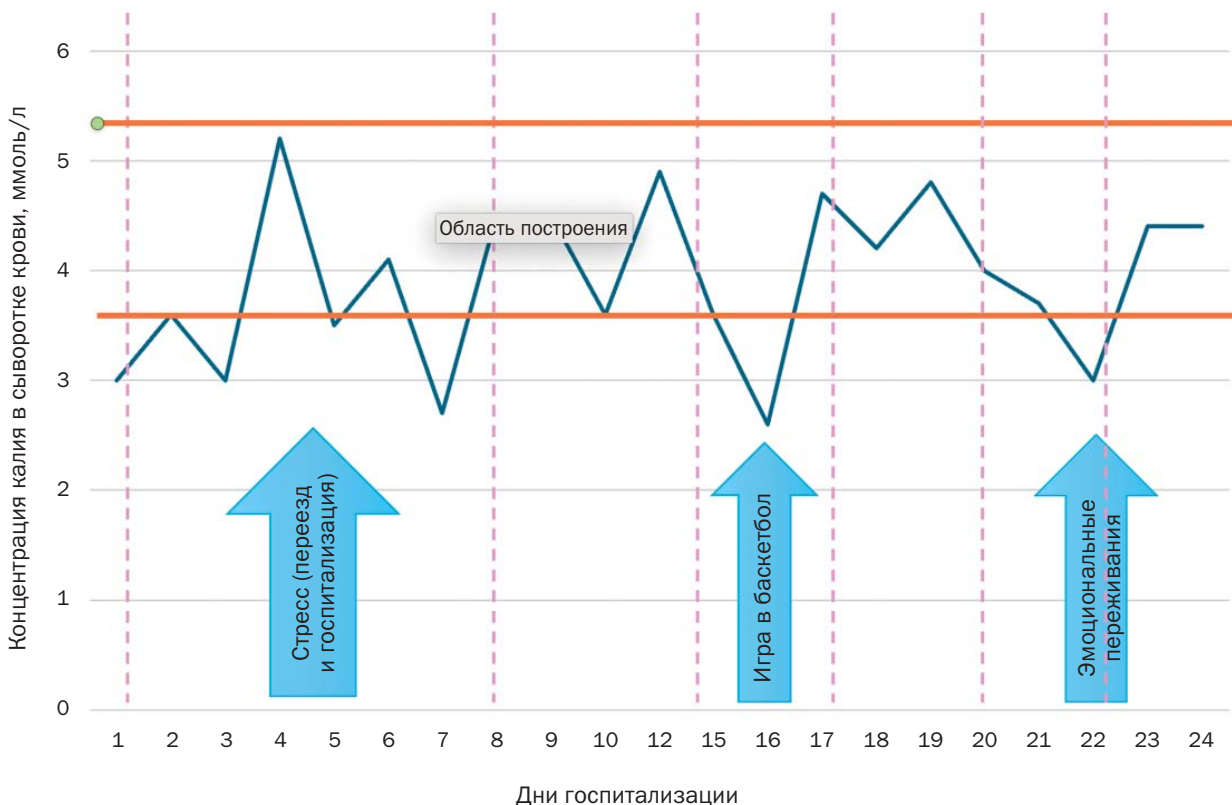
Прогноз

Прогноз болезни благоприятный. При этом при тяжелой гипокалиемии (концентрация калия в сыворотке крови менее 2,5 ммоль/л) могут развиваться жизнеугрожающие осложнения, такие как фибрилляция желудочков, гипотензия, дыхательная недостаточность [5].

Временная шкала

Хронология развития заболевания представлена на рис. 2.

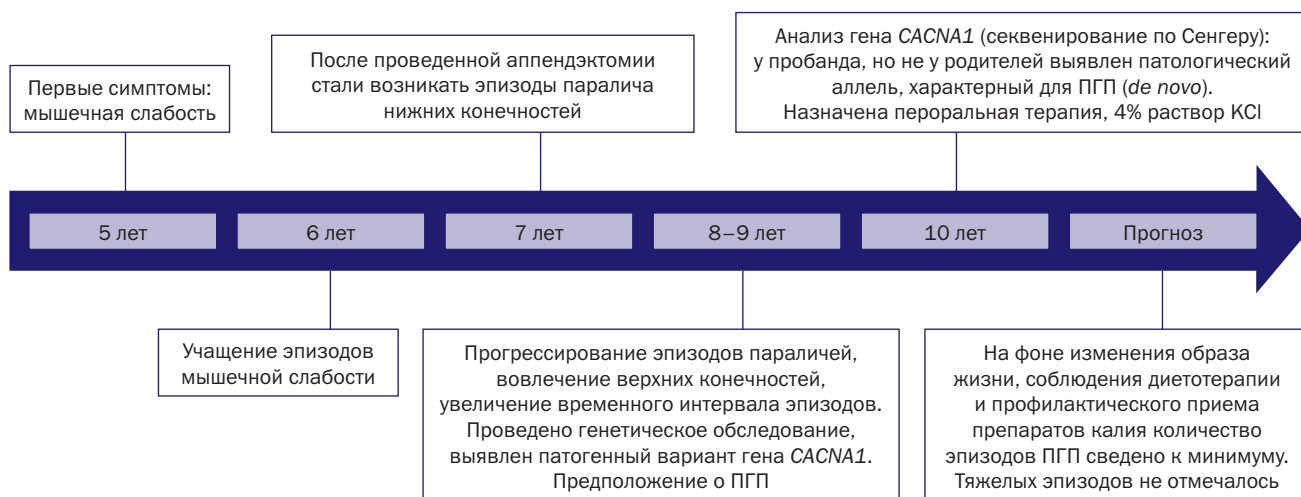
Рис. 1. Динамика содержания сывороточного калия у пациента А.
Fig. 1. Serum potassium level dynamics in patient A.



Примечание. Горизонтальными линиями обозначены нижний (3,5 ммоль/л) и верхний порог (5,1 ммоль/л) концентрации калия в сыворотке крови.

Note. Horizontal lines indicate the lower (3.5 mmol/L) and upper (5.1 mmol/L) threshold of serum potassium levels.

Рис. 2. Пациент А.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 2. Patient A.: disease chronology, key events, and prognosis



Примечание. ПГП — периодический гипокалиемический паралич.
 Note. HPP (ПГП) — hypokalemic periodic paralysis.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном нами клиническом наблюдении заподозрить дебют ПГП можно было еще на ранних стадиях заболевания, до проведения многих лабораторных и инструментальных исследований. К отличительным признакам ПГП относятся следующие [7, 13]:

- спонтанность возникновения эпизодов параличей;
- наличие частых триггеров возникновения параличей (эмоциональные переживания, физическая нагрузка, употребление продуктов, богатых углеводами);
- возникновение паралича всегда сопровождается снижением концентрации калия в сыворотке крови;
- часто наблюдается самостоятельное завершение эпизода;
- отсутствие какой-либо неврологической симптоматики между эпизодами.

Все эти признаки были отмечены в дебюте и при дальнейшем развитии болезни и у описанного нами пациента. Однако окончательный диагноз был поставлен спустя 5 лет после появления первых симптомов болезни, что отсрочило подбор эффективной консервативной терапии и своевременную реализацию профилактической стратегии, основанной на выявлении ведущих индивидуальных триггеров и методов их предотвращения. Все это в конечном итоге могло положительно сказаться на качестве жизни пациента. Также необходимо отметить, что при оказании медицинской помощи по месту жительства пациента не было выполнено действий по предотвращению повторных эпизодов ПГП путем изменения образа жизни, назначения диетотерапии или профилактической дотации раствора калия. Назначение калия аспарагината является сомнительным с точки зрения коррекции гипокалиемии из-за сложности дозирования и расчета дозы препарата. Следствием такой тактики лечения стало множество госпитализаций, которые сами по себе могли быть стрессовым фактором для пациента и способствовать формированию «порочного круга» обострений.

Таким образом, наш клинический случай демонстрирует впервые описанный в отечественной литера-

туре ранний, генетически подтвержденный дебют ПГП. Опираясь на зарубежные рекомендации, нам удалось достичь стойкого положительного ответа исключительно на пероральной терапии 4% раствором калия хлорида без дополнительного парентерального введения препарата калия, что также подтверждается данными катамнеза.

Пароксизмальную мышечную слабость при ПГП, в первую очередь, необходимо дифференцировать от аналогичного состояния при наследственных миопатиях и миастеническом синдроме [14]. Специфичным для ПГП, в отличие от прогрессирующих миопатий, является приступообразный, пароксизмальный, обычно быстро развивающийся (в течение нескольких часов) характер симптоматики с полным восстановлением мышечной силы в межприступный период и отсутствием неуклонного снижения моторных функций [6, 7]. Важно отметить, что на ранних стадиях ПГП, особенно у детей, лабораторные и инструментальные маркеры мышечного повреждения (активность КФК, результаты игольчатой электромиографии) могут оставаться в пределах референсных значений или быть не значительно изменены (до 2–3 норм), что не позволяет исключить немиеодистрофические миопатии [15]. В представленном нами наблюдении нормальная активность КФК и отсутствие миопатического паттерна при электромиографии, проведенной вне эпизода паралича, служили дополнительными аргументами в пользу каналопатии, хотя и не могли считаться абсолютными критериями исключения мышечной патологии. В соответствии с современными диагностическими стандартами верификация диагноза была выполнена с применением молекулярно-генетического анализа, в результате которого был выявлен ранее описанный патогенный вариант гена *CACNA1S* [5–7]. Миастения гравис, также проявляющаяся эпизодами слабости, была исключена на основании отсутствия патогномичной клинической симптоматики (птоз, диплопия, бульбарные расстройства), а также данных электромиографии, по результатам которой нарушений нервно-мышечной передачи сигнала не выявлено.

Если отличия ПГП от наследственных миопатий являются достаточно очевидными, то большие трудности представляет дифференциальная диагностика между первичными и вторичными причинами гипокалиемического паралича. Необходимо помнить, что потеря внеклеточного калия с развитием гипокалиемического паралича возможна и при некоторых соматических патологиях (гипертиреоз, тубулопатии) [16, 17]. Именно поэтому пациентам с подозрением на ПГП следует проводить исследование тиреоидного профиля (ТТГ, Т₄ свободный), кислотно-основного равновесия (рН, глюкоза, лактат, НСО₃), биохимических показателей, специфичных для тубулопатий (электролиты, щелочная фосфатаза), а также осуществлять оценку экскреции электролитов с мочой.

В основе терапии ПГП, в первую очередь, лежит своевременная профилактика возникновения эпизодов паралича. Пациентам рекомендуется соблюдать диету, обогащенную жирами и белками (например, авокадо, миндаль, грецкий орех, сыры, яйца), избегать излишнего употребления углеводов, особенно легкоусвояемых [5–7]. Также необходимо снизить количество стрессовых ситуаций и ограничивать физическую активность умеренными нагрузками [6]. В некоторых работах показана эффективность профилактического приема витамина D (в лечебных дозах при его снижении или в профилактической дозе 1000 МЕ 1 раз в сутки внутрь постоянно при его нормальном уровне) [18]. Соблюдение этих правил помогает значительно снизить частоту возникновения эпизодов паралича и при этом не снижает качества жизни, поскольку не влечет за собой жестких ограничительных мер [6, 7].

В случае если предупредительных мер (соблюдение диеты, изменение образа жизни) недостаточно, для профилактики параличей могут быть применены пероральные растворы калия (в Российской Федерации данная форма не зарегистрирована), ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид), калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен) [6, 19]. Терапия эпизода ПГП основывается на пероральной дотации препаратов калия с рекомендованной дозы 0,5–1 мЭкв/кг (максимальная суточная доза составляет 200 мЭкв) [6]. Именно пероральный путь введения препаратов калия является оптимальным для долгосрочной коррекции гипокалиемии при ПГП. Внутривенное же введение растворов калия должно применяться только при развитии таких жизнеугрожающих состояний, как возникновение аритмии на фоне гипокалиемии, затруднение акта глотания, паралич дыхательной мускулатуры [6, 7].

Наблюдения ПГП представлены в нескольких российских работах (табл. 2). Подробнее остановимся на двух клинических наблюдениях ПГП у детей [20, 21]. В обоих случаях описаны пациенты в возрасте 17 лет, мужского пола с признаками внезапного паралича, сопровождающегося снижением концентрации калия в сыворотке крови (максимально до 1,5 ммоль/л) [20, 21]. Вместе с тем, в этих работах не были представлены результаты генетических исследований и, как следствие, не сообщалось об окончательной верификации диагноза ПГП. Обоим пациентам в качестве терапии назначали парентеральную дотацию раствора калия хлорида, что противоречит современным представлениям о терапии ПГП [6]. В этой связи представ-

ленное нами описание демонстрирует эффективность более сдержанной тактики терапии эпизодов ПГП, а также содержит указание на важность профилактических мероприятий для предотвращения обострений ПГП. Кроме того, необходимо отметить, что развитие периодических гипокалиемических параличей при исключении вторичных причин их появления требует проведения генетических исследований с целью этиологической верификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика ПГП, как и других заболеваний, в первую очередь, основывается на клинической картине заболевания и оценке некоторых лабораторных показателей, а генетическое исследование лишь подтверждает гипотезу и носит вторичный характер. Терапия ПГП должна основываться на минимизации парентерального введения растворов калия, а приоритет следует отдавать пероральному приему, поскольку это не только эффективнее и безопаснее для пациента, но и позволяет отказаться от причинения ему боли.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

При поступлении в стационар законные представители пациента подписали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения в научных целях (дата подписания: 14.08.2024). Применение off-label 4% раствора KCl перорально разрешено врачебной комиссией Российской детской клинической больницы (протокол № 196/3619 от 14.08.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representatives have signed informed voluntary consent (at admission) on the usage of examination and treatment results for scientific purposes (signed on 14.08.2024). Off-label administration of KCl (4%) solution orally was authorized by the medical commission of Russian Children's Clinical Hospital (protocol No.196/3619 dated 14.08.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Иванов — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи, визуализация.

Т.В. Куличенко — руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

Ю.С. Лашкова — написание черновика рукописи.

Н.С. Ершова — написание черновика рукописи, визуализация.

Таблица 2. Характеристики опубликованных клинических наблюдений пациентов с гипокалиемическим параличом
Table 2. Characteristics of published clinical observations of patients with hypokalemic paralysis

Пациенты	Пол	Возраст дебюта	Симптомы	Лабораторные исследования	Причина ГП	Ассоциированный ген	Терапия	Катамнез
Больной И., 17 лет [20]	муж.	17 лет	Выраженная слабость, невозможность двигаться, страх смерти	Гипокалиемия (1,28 ммоль/л)	Не уточнена	Результаты исследования неизвестны	Внутривенное введение калия, затем калия аспартата	Не отслеживали
Пациент Б., 17 лет [21]	муж.	15 лет	Снижение мышечного тонуса вплоть до полной неподвижности, нарушение дыхания	Гипокалиемия (2,5 ммоль/л)	Не уточнена	Исследование не выполнялось	Внутривенное введение калия, калия оротата	Не отслеживали
Пациент С., 27 лет [22]	муж.	27 лет	Снижение силы мышц шеи, туловища, конечностей. Не мог переворачиваться, встать и ходить, артериальная гипертензия	Гипокалиемия (1,5–1,9 ммоль/л), повышение КФК более 33 000 Ед/л	Передозировка корнем солодки	Исследование не выполнялось	Калия аспартат и спиронолактон	В течение месяца после выписки состояние оставалось удовлетворительным, далее катамнез не отслеживали
Пациент С., 24 года [23]	муж.	19 лет	Снижение мышечного тонуса вплоть до полной неподвижности и появления одышки и тахикардии. Однократно проведение ИВЛ на фоне приступа. Артериальная гипертензия	Гипокалиемия (1,4–1,9 ммоль/л), тиреоидный профиль: Т ₄ свободный — 107 пмоль/л (10–23,3 пмоль/л), ТТГ — 0,07 МЕ/л (0,23–3,4 МЕ/л), антитела к ТПО — 1 : 300, антитела к тиреоглобулину — 1 : 650	Тиреотоксикоз	Исследование не выполнялось	Нет данных	Не отслеживали
Больной Н., 30 лет [24]	муж.	17 лет	Снижение мышечного тонуса вплоть до полной неподвижности. В течение 4 ч находился на ИВЛ	Гипокалиемия (1,48–2,5 ммоль/л), гипернатриемия (150,9–152,1 ммоль/л), повышение КФК до 5200 Ед/л	Не уточнена	Исследование не выполнялось	Внутривенное введение калия с переходом на пероральный прием и ацетазоламид	Не отслеживали
Больной, 44 года [25]	муж.	42 года	Эпизоды выраженной мышечной слабости вплоть до полной неподвижности, которые в некоторых случаях сопровождались затруднением дыхания	Тиреоидный профиль: Т ₄ свободный — 87,3 пмоль/л (11,5–22,7 пмоль/л), ТТГ — 0,006 мМЕ/л (0,4–4 мМЕ/л), концентрация электролитов до начала терапии не указана	Тиреотоксикоз	Исследование не выполнялось	Нет данных (в отношении лечения тиреоидизмом), левотироксин	Не отслеживали
Больной, 20 лет [26]	муж.	17 лет	Эпизоды выраженной мышечной слабости, отсутствие движений в конечностях, заторможенная речь	Гипокалиемия (3,06 ммоль/л), в анамнезе снижение калия до 1,6 ммоль/л	Не уточнена	Исследование не выполнялось	Внутривенное введение калия	Не отслеживали
Больная М., 43 года [27]	жен.	39 лет	Вялый тетрапарез со снижением силы в верхних конечностях, артериальная гипертензия	Гипокалиемия (1,86 ммоль/л), тиреоидный профиль в норме	Не уточнена	Исследование не выполнялось	Нет данных	Не отслеживали
Пациент Г., 51 год [28]	муж.	не указан	Слабость в верхних и нижних конечностях после физической нагрузки	Гипокалиемия (1,98–2,58 ммоль/л), тиреоидный профиль: Т ₄ свободный — 3,92 нг/дл (0,50–1,40), ТТГ — 0,11 мМЕ/л (0,4–4 мМЕ/л)	Тиреотоксикоз	Исследование не выполнялось	Внутривенное введение калия, тиамазол. В дальнейшем назначены пероральная форма препарата калия (название не указано)	На фоне патогенетической терапии достигнут эутиреоз, после чего препараты калия были отменены

Примечание. ГП — гипокалиемический паралич; КФК — креатинфосфокиназа; ТПО — тиреопероксидаза; ТТГ — тиреотропный гормон; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.
 Note. HP (ГП) — hypokalemic paralysis; CPK (КФК) — creatine phosphokinase; TPO (ТПО) — thyroid peroxidase; TTH (ТТГ) — thyrotropic hormone; ALV (ИВЛ) — artificial lung ventilation.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Artem A. Ivanov — study concept, manuscript draft writing, manuscript review and editing, visualization.

Tatiana V. Kulichenko — guidance, manuscript review and editing.

Julia S. Lashkova — manuscript draft writing.

Nataliya S. Ershova — manuscript draft writing, visualization.

ORCID

А.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-6137-6138>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Ю.С. Лашкова

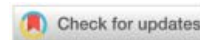
<https://orcid.org/0009-0009-9443-0485>

Н.С. Ершова

<https://orcid.org/0009-0001-1613-4498>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, et al. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(12):1494–1506. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15346>
- Wang Cynthia S, Sakai M, Khurram A, Lee K. Facial nerve palsy in children: A case series and literature review. *Otolaryngol Case Rep.* 2021;20(10):100297 doi: <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2021.100297>
- Baehr M, Frotscher M. *Duus' Topical Diagnosis in Neurology: Anatomy, Physiology, Signs, Symptoms.* 6th edn. Stuttgart: Thieme; 2019.
- Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol.* 2015;5(2):761–790. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c140062>
- Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve.* 2018;57(4):522–530. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.26009>
- Phuyal P, Bhutta BS, Nagalli S. Hypokalemic Periodic Paralysis. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Finsterer J. Primary periodic paralyses. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(3):145–158. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00963.x>
- Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, et al. Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis. *Neurology.* 2009;72(18):1544–1547. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000342387.65477.46>
- Francis DG, Rybalchenko V, Struyk A, Cannon SC. Leaky sodium channels from voltage sensor mutations in periodic paralysis, but not paramyotonia. *Neurology.* 2011;76(19):1635–1641. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318219fb57>
- Charles G, Zheng C, Lehmann-Horn F, et al. Characterization of hyperkalemic periodic paralysis: a survey of genetically diagnosed individuals. *J Neurol.* 2013;260(10):2606–2613. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7025-9>
- Dungdung A, Jalawadi VM, Yadav UP. Study of incidence and prevalence of hypokalemic periodic paralysis. *Int J Res Med Sci.* 2019;7(3):810–814. doi: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20190928>
- Holm-Yildiz S, Krag T, Witting N, et al. Hypokalemic periodic paralysis: a 3-year follow-up study. *J Neurol.* 2023;270(12):6057–6063. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11964-z>
- Claeys KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(3):297–302. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14365>
- Vivekanandam V, Munot P, Jayaseelan DL. Pediatric neuromuscular channelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2024;203:111–122. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90820-7.00011-2>
- Li HY, Zhou XL, Guo JF, et al. A novel mutation of SCN4A gene causes hypokalemic periodic paralysis in a Chinese family. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(45):3622–3625. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200421-01265>
- Al Hariri B, Hassan MA, Sharif M, et al. Periodic Paralysis: A Case Series with a Literature Review. *Case Rep Neurol.* 2024;16(1):274–280. doi: <https://doi.org/10.1159/000541585>
- Farooque U, Cheema AY, Kumar R, et al. Primary Periodic Paralyses: A Review of Etiologies and Their Pathogeneses. *Cureus.* 2020;12(8):e10112. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.10112>
- Min JH, Lee JY, Ahn HS, et al. Prevalence and risk factors of low vitamin D levels in children and adolescents with familial hypokalemic periodic paralysis. *Eur J Pediatr.* 2024;183(1):305–311. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05299-0>
- Shrimanker I, Bhattarai S. Electrolytes. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Ищенко У.К. Гипокалиемический периодический паралич // *Российский педиатрический журнал.* — 2025. — Т. 28. — № 5S. — С. 37–37. [Ishchenko U.K. Hypokalemic periodic paralysis. *Russian Pediatric Journal.* 2025;28(5S):37–37. (In Russ).]
- Бакраева Д.Б., Абилюисова А.Б., Раисов С.Б. и др. Клинический случай пароксизмальной миоплегии, гипокалиемической формы у пациента 17 лет // *Вестник КАЗНМУ.* — 2021. — № 4 — С. 311–315. — doi: <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.89.13.053> [Bakrayeva DB, Abilpeisova AB, Raisov SB, et al. A clinical case of paroxysmal myoplegia, hypokalemic form in a 17-year-old patient. *Vestnik KAZNMU.* 2021;(4):311–315. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.89.13.053>]
- Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата, содержащего корень солодки // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2008. — Т. 2. — № 1. — С. 47–51. [Suponeva NA, Piradov MA, Nikitin SS, Alferova VP. Acute hypokalemic paralysis as a result of licorice overdose. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2008;2(1):47–51. (In Russ).]
- Капитонова Ю.А., Мененкова Е.Ю., Бабарина М.Б. Гипокалиемический паралич при тиреотоксикозе // *Трудный пациент.* — 2008. — Т. 6. — № 5-6. — С. 25–28. [Kapitonova YuA, Menenkova EYu, Babarina MB. Gipokaliemicheskii paralich pri tireotoksikoze. *Trudnyi patsient.* 2008;6(5-6):25–28. (In Russ).]
- Руина Е.А., Смирнов А.А., Сальникова В.А. Гипокалиемический паралич с дыхательными нарушениями — трудности диагностики (клинический случай) // *Медицинский альманах.* — 2016. — № 5. — С. 176–179. [Ruina EA, Smirnov AA, Sal'nikova VA. Gipokaliemicheskii paralich s dykhatel'nymi narusheniyami — trudnosti diagnostiki (klinicheskii sluchai). *Meditsinskii al'manakh.* 2016;(5):176–179. (In Russ).]
- Гостимский А.В., Матвеева З.С., Романчишен А.Ф. и др. Периодический гипокалиемический тиреотоксический паралич как редкое проявление базедовой болезни // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* — 2019. — Т. 178. — № 2. — С. 62–64. — doi: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-2-62-64> [Gostimsky AV, Matveeva ZS, Romanchishen AF, et al. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis as a rare manifestation of Graves disease. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2019;178(2):62–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-2-62-64>]
- Шабанова Н.С., Назарова С.С., Вейцман И.А. Гипокалиемический периодический паралич: этиология, патогенез, клиника. Описание клинического случая // *Бюллетень медицинской науки.* — 2019. — № 4. — С. 67–69. [Shabanova NS, Nazarova SS, Veitsman IA. Gipokaliemicheskii periodicheskii paralich: ehtiologiya, patogenez, klinika. Opisaniye klinicheskogo sluchaya // *Bulleten meditsinskoy nauki.* 2019;(4):67–69. (In Russ).]
- Хибатова В.С., Волкова Л.И., Громова Н.П. Клинический случай гипокалиемического периодического паралича // *Уральский медицинский журнал.* — 2017. — № 10. — С. 71–73. [Hibatova VS, Volkova LI, Gromovaya NP. Klinicheskii sluchai gipokaliemicheskogo periodicheskogo paralicha. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2017;(10):71–73. (In Russ).]
- Андреева А.В., Любшина О.В., Дорогов В.Н. и др. Тиреотоксический периодический паралич (Клинический случай) // *Медицинский вестник МВД.* — 2024. — Т. 128. — № 1. — С. 43–47. — doi: <https://doi.org/10.52341/20738080-2024-128-1-42> [Andreeva AV, Lyubshina OV, Dorogov VN, et al. Thyrotoxic periodic paralysis. A case report. *Meditsinskij vestnik MVD.* 2024;128(1):43–47. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.52341/20738080-2024-128-1-42>]



М.М. Алимов¹, А.А. Константинов², Н.О. Гранкина³, А.В. Трофимов³, О.Л. Колобова¹, М.М. Костик¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68» Детское поликлиническое отделение № 69, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Современный взгляд на этиопатогенез, клинику и диагностику гипофосфатазии у детей: обзор литературы и описание клинического случая, представленного стресс-переломами

Контактная информация:

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

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 10.01.2026, принята к печати: 16.04.2026

Гипофосфатазия (ГФФ) — моногенное заболевание скелета, развивающееся из-за дефицита щелочной фосфатазы (ЩФ) вследствие вариантов в гене *ALPL*, который кодирует тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ТНЩФ). Ввиду многочисленных функций ЩФ заболевание является системным, и его проявления затрагивают костно-мышечную (демнерализация костной ткани с рахитоподобными изменениями, стрессовые переломы, артралгии, энтезопатии, раннее выпадение зубов), дыхательную (гипоплазия легких), нервную (пиридоксин-зависимые судороги, хронический болевой синдром) и мочевыделительную системы. Диагностика ГФФ заключается в многократном измерении активности ЩФ, выявлении ее метаболитов в крови и моче, оценке рентгенологических изменений, определении генетических вариантов в гене *ALPL*. Единственным эффективным методом лечения ГФФ является ферментозаместительная терапия асфотазой альфа. В данной статье приводятся описание механизмов заболевания, клинические проявления, методы диагностики и терапии. Также в работе приведено описание необычного клинического случая ГФФ с атипичными стресс-переломами.

Ключевые слова: гипофосфатазия, ген *ALPL*, тканенеспецифическая щелочная фосфатаза, рахитоподобные заболевания, асфотаза альфа, атипичные переломы, стресс-переломы

Для цитирования: Алимов М.М., Константинов А.А., Гранкина Н.О., Трофимов А.В., Колобова О.Л., Костик М.М. Современный взгляд на этиопатогенез, клинику и диагностику гипофосфатазии у детей: обзор литературы и описание клинического случая, представленного стресс-переломами. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(2):123–134. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3034>

Mirzonuriddin M. Alimov¹, Alexandr A. Konstantinov², Nataly O. Grankina³, Alexandr V. Trofimov³, Oksana L. Kolobova¹, Mikhail M. Kostik¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Polyclinic No. 68” Children’s Outpatient Department No. 69, St. Petersburg, Russian Federation

³ Childrens’ Hospital No.2 named after Saint Mary Magdalene, St. Petersburg, Russian Federation

Current View on Etiopathogenesis, Clinic, and Diagnosis of Hypophosphatasia in Children: Narrative Review and Case Study Description Represented by Stress Fractures

Hypophosphatasia (HPP) is a monogenic bone disease caused by alkaline phosphatase (ALP) deficiency due to variants in the *ALPL* gene encoding tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNALP). This disease is systemic due to numerous ALP functions, and it affects musculoskeletal (bone demineralization with rickets-like changes, stress fractures, arthralgias, enthesopathies, early tooth loss), respiratory (pulmonary hypoplasia), nervous (pyridoxine-dependent seizures, chronic pain syndrome), and urinary systems. HPP diagnosis is based on the repeat measurements of ALP activity and its blood and urine metabolites levels, evaluation of X-ray changes, and revealing *ALPL* gene variants. The only effective treatment for HPP is enzyme replacement therapy with asfotase alfa. This review covers disease mechanisms, its clinical signs, diagnosis and management methods. Unusual case study of HPP with atypical stress fractures is presented.

Keywords: hypophosphatasia, *ALPL* gene, tissue-nonspecific alkaline phosphatase, rickets-like diseases, asfotase alfa, atypical fractures, stress fractures

For citation: Alimov Mirzonuriddin M., Konstantinov Alexandr A., Grankina Nataly O., Trofimov Alexandr V., Kolobova Oksana L., Kostik Mikhail M. Current View on Etiopathogenesis, Clinic, and Diagnosis of Hypophosphatasia in Children: Narrative Review and Case Study Description Represented by Stress Fractures. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):123–134. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3034>

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — прогрессирующее метаболическое заболевание с преимущественным поражением костей, развивающееся из-за вариантов в гене *ALPL*, расположенном на 1-й хромосоме в локусе р36.12 [1, 2]. Впервые в литературе (1936 г.) данная патология упоминается В. Chown [3], описавшим пациентов, умерших от «почечного рахита». Термин «гипофосфатазия» был предложен американским ученым J.C. Rathbun в 1948 г. [4]. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования. Ген *ALPL* кодирует фермент тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ТНЩФ); ввиду сниженной ее активности происходит накопление внеклеточных субстратов — неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата и фосфоэтанол-амина. Многообразие клинических проявлений зависит от генетического варианта, возраста дебюта заболевания и возможного влияния эпигенетических факторов [5].

Согласно данным исследований, распространенность тяжелых форм ГФФ составляет 1 на 300 тыс. новорожденных в европейской популяции и 1 на 150 тыс. в Японии, тогда как частота встречаемости легких форм в Европе достигает 1 на 6300 детей [6]. В Канаде распространенность заболевания оценивается как 1 на 100 тыс. пациентов детского возраста, однако в изолированной популяции меннонитов Канады заболевание регистрируется примерно у 1 из 2500 новорожденных. Такая распространенность объясняется тем, что меннониты живут изолятами с высокой частотой близкородственных браков. В этой популяции заболевание связано с единственной гомоаллельной нуклеотидной заменой гуанозина на аденозин в положении 1177 в экзоне 10 гена *ALPL*, изменяющей полярный глицин на кислый аспарат ($\text{Gly}^{317} \rightarrow \text{Asp}$) [7]. Эпидемиологические исследования распространенности ГФФ в большинстве стран мира никогда не проводились.

Клинические проявления ГФФ многообразны, вследствие чего пациент может наблюдаться специалистами различного профиля — ревматологами, нефрологами, стоматологами, неврологами, пульмонологами, ортопедами, травматологами и другими специалистами.

Генетическое тестирование с определением вариантов *ALPL* в настоящее время является одним из обязательных лабораторных методов для подтверждения диагноза ГФФ, однако для ГФФ характерна выраженная клиническая неоднородность, даже у пациентов с одним и тем же вариантом (вариантами) *ALPL* тяжесть клинических проявлений не может быть отнесена к какой-либо конкретной мутации. Пациенты с одним вариантом в гене *ALPL* (гетерозиготы) могут как быть бессимптомными носителями, так и испытывать значительное бремя заболевания, накапливающееся в течение жизни. Диагноз ГФФ должен быть установлен на основании совокупности клинических признаков, характерных биохимических изменений (снижение щелочной фосфатазы (ЩФ) и в некоторых случаях увеличение субстратов ЩФ), а также данных инструментальных методов исследования [8].

Безальтернативным методом терапии ГФФ в настоящее время является ферментозаместительная терапия рекомбинантной асфотазой альфа, которая улучшает минерализацию костной ткани, способствует регрессированию дыхательной, почечной и неврологической симптоматики [9].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГФФ

ГФФ развивается вследствие наличия у пациента патогенных вариантов в гене *ALPL*, приводящих к снижению активности ТНЩФ, основными функциями которой являются:

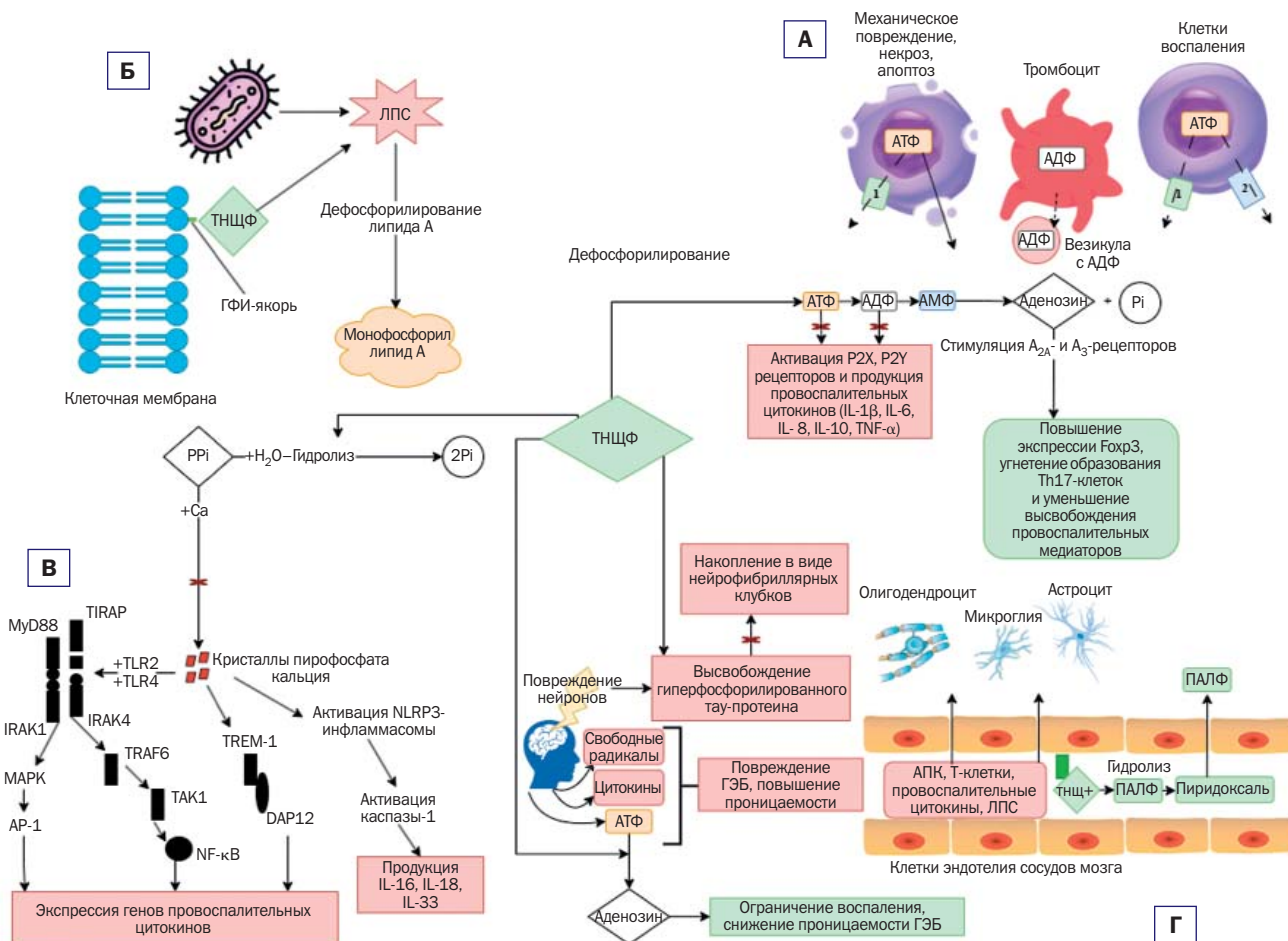
- участие в минерализации скелета — ТНЩФ способствует образованию неорганического фосфата, необходимого в процессе кристаллизации гидроксиапатита в матричных везикулах, за счет гидролиза неорганического пирофосфата, являющегося ингибитором минерализации; также ТНЩФ регулирует внеклеточную концентрацию неорганического пирофосфата;
- участие в воспалительном гомеостазе — ТНЩФ обладает противовоспалительной активностью, которая реализуется через ряд механизмов:
 - 1) уменьшение отложения кристаллов пирофосфата кальция, способных активировать сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ, что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и матричных металлопротеиназ;
 - 2) дефосфорилирование циркулирующих ассоциированных с повреждениями и патоген-ассоциированных молекулярных структур (damage-associated molecular patterns и pathogen-associated molecular patterns);
 - 3) дефосфорилирование липида А — липидного компонента эндотоксина грамотрицательных бактерий, что также обеспечивает регуляцию кишечной микробиоты и подавление бактериальной транслокации [10–11];
- обеспечение нейропротекции за счет снижения концентрации гиперфосфорилированного тау-протеина, который способен накапливаться и откладываться в виде нейрофибриллярных клубков. Помимо этого, ЩФ способствует транспорту пиридоксаль-5-фосфата в центральной нервной системе (ЦНС), что предотвращает развитие витамин-В₆-зависимых судорог (рис. 1) [12–14].

Проявления ГФФ (рис. 2) обусловлены недостаточной активностью ТНЩФ — фермента, который присутствует во всех тканях организма, но чаще встречается в костях, почках и печени. Этот фермент дефосфорилирует многие молекулы в организме, но основными его субстратами являются неорганический пирофосфат, пиридоксаль-5-фосфат и фосфоэтанол-амин [15].

В костях ТНЩФ, находящаяся на поверхности остеобластов, гидролизует неорганический пирофосфат до неорганического фосфата, который, связываясь с кальцием, образует кристаллы гидроксиапатита, составляющие основу неорганического матрикса костной ткани. При ГФФ нарушается дефосфорилирование неорганического пирофосфата, а его накопление сопровождается ингибированием костной минерализации, приводящей к гипоминерализации костей. Клинически чаще всего это проявляется рахитоподобными изменениями костей. Гипоминерализация при раннем дебюте часто сопровождается гиперкальциемией и гиперкальциурией с развитием нефрокальциноза [16].

ТНЩФ дефосфорилирует пиридоксаль-5-фосфат (витамин В₆) до пиридоксала, который, в свою очередь, проникая через гематоэнцефалический барьер, снова превращается в пиридоксаль-5-фосфат, являющийся важным кофактором для синтеза нейромедиаторов — гамма-аминомасляной кислоты, серотонина и дофамина. Неврологические симптомы у пациентов с ранними формами ГФФ связаны с истощением запасов витамина В₆, что приводит к пиридоксин-зависимым судорогам у младенцев, которые в дальнейшем способствуют задержке психомоторного развития, и развитию пиридоксин-зависимой сенсомоторной нейропатии, проявляющейся миопатиями из-за повреждения периферических нервных волокон. ТНЩФ также влияет на пролиферацию

Рис. 1. Участие ТНЩФ в воспалительном гомеостазе и нейропротекции
Fig. 1. TNALP role in inflammatory homeostasis and neuroprotection



Примечание. ТНЩФ — тканеспецифическая щелочная фосфатаза; ЛПС — липополисахарид, структурный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий; TLR — толл-подобный рецептор; ГФИ-якорь — гликозилфосфатидилинозитол (гликолипид, связывающий ТНЩФ с клеточной мембраной); Pi — неорганический фосфат; PPI — неорганический пирофосфат; MyD88 — белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа (myeloid differentiation primary response protein 88); IRAK4 — IL-1-рецептор-ассоциированная киназа 4 (IL-1R-associated kinase 4); IRAK1 — IL-1-рецептор-ассоциированная киназа 1 (IL-1R-associated kinase 1); TIRAP — TIR-домен, содержащий адаптерный белок (toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein); TRAF6 — ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли фактор 6 (TNF-receptor-associated factor 6); MAPK — митоген-активируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases); AP-1 — активирующий протеин-1 (activator protein-1); TAK1 — трансформирующий фактор бета-активированная киназа 1 (transforming growth factor β activated kinase 1); NF- κ B — ядерный фактор каппа-би (nuclear factor kappa-B); TREM-1 — триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (triggering receptor expressed on myeloid cells-1); DAP12 — ДНК-активирующий белок молекулярной массой 12 кДа (DNAX-activating protein of molecular mass 12 kilodaltons); NLRP3 — белок, содержащий домен NACHT, богатый лейцином участок и пирин-домен 3 (NACHT-leucine rich repeat and pyrin-domain containing 3 protein); ГЭБ — гематознцефалический барьер; АПК — антигенпрезентирующие клетки; ПАЛФ — пиридоксаль-5-фосфат. 1 — паннексин; 2 — коннексин.

А. Механическое повреждение, некроз, апоптоз или активация клеток воспаления приводят к высвобождению нуклеотидов, которое реализуется посредством различных молекулярных путей, таких как: 1) выделение тромбоцитами везикул с АДФ; 2) высвобождение АТФ, опосредованное паннексином, во время апоптоза; 3) высвобождение АТФ, опосредованное коннексином или паннексином из воспалительных клеток. Внеклеточные нуклеотиды активируют сигнальные пути посредством взаимодействия с рецепторами P2X и P2Y (семейство P2 пуринергических рецепторов, активируемых АТФ: P2X — быстрые ионотропные рецепторы, P2Y — медленные метаболитные рецепторы, ассоциированные с G-белками), что в конечном итоге приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов. Под действием ТНЩФ происходит дефосфорилирование АТФ и АДФ до аденозина и неорганического фосфата. В свою очередь, аденозин обладает противовоспалительным действием, которое реализуется через стимуляцию A_{2A} - и A_3 -рецепторов.

Б. Под действием ТНЩФ происходит отщепление одного из фосфатных остатков липида А, входящего в состав эндотоксина, с образованием нетоксичного производного — монофосфорил липида А, вследствие чего ослабевает ЛПС-индуцированная продукция цитокинов.

В. Образование и накопление кристаллов пирофосфата кальция в суставах, костях и мягких тканях приводит к индукции воспаления посредством TLR. TLR2 и TLR4 распознают кристаллы и активируют нисходящий сигнальный путь, который включает различные адаптерные белки, такие как MyD88, IRAK1, IRAK4, TIRAP и TRAF6, что, в свою очередь, приводит к активации еще двух сигнальных путей. Помимо этого, кристаллы пирофосфата кальция способны инициировать экспрессию TREM-1 и активацию трансмембранного адаптерного белка DAP12, что в конечном итоге приводит к экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Также кристаллы могут вызывать продукцию цитокинов посредством NLRP3-инфламмосомы.

Г. В результате повреждения нейронов головного мозга, вызванного различными причинами, происходит активация воспалительных процессов, следствием которых является увеличение высвобождения АТФ в различных типах клеток, в частности в эндотелиальных клетках ГЭБ, образование провоспалительных медиаторов и свободных радикалов, что приводит к повреждению ГЭБ, увеличению его проницаемости и нейровоспалению. Аденозин, образующийся из АТФ под действием ТНЩФ, способен запускать нейропротекторные сигнальные каскады, которые ограничивают воспаление и снижают проницаемость гематознцефалического барьера. Помимо этого, ТНЩФ препятствует накоплению гиперфосфорилированного тау-протеина, который высвобождается во внеклеточную среду при гибели нейронов и откладывается

в виде нейрофибриллярных клубков. Также ТНЩФ участвует в транспорте пиридоксаль-5-фосфата (активной формы витамина B_6) в ЦНС посредством гидролиза до пиридоксала, способного проникать через ГЭБ, который затем обратно регенерируется до пиридоксаль-5-фосфата. Таким образом, недостаточный уровень ТНЩФ приводит к дефициту пиридоксаль-5-фосфата, являющегося коферментом для синтеза серотонина, дофамина и ГАМК, что, в свою очередь, может способствовать развитию B_6 -зависимых судорог.
Источник: Алимов М.М. и соавт., 2026.

Note. TNALP (ТНЩФ) — tissue-nonspecific alkaline phosphatase; LPS (ЛПС) — lipopolysaccharide, structural component of gram-negative bacteria cell wall; TLR — toll-like receptor; GPI anchor (ГФИ-якорь) — glycosylphosphatidylinositol (glycolipid binding TNALP to the cell membrane); Pi — inorganic phosphate; P_i — inorganic pyrophosphate; MyD88 — myeloid differentiation primary response protein 88; IRAK4 — IL-1R-associated kinase 4; IRAK1 — IL-1R-associated kinase 1; TIRAP — toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein; TRAF6 — TNF-receptor-associated factor 6; MAPK — mitogen-activated protein kinases; AP-1 — activator protein-1; TAK1 — transforming growth factor β activated kinase 1; NF- κ B — nuclear factor kappa-B; TREM-1 — triggering receptor expressed on myeloid cells-1; DAP12 — DNAX-activating protein of molecular mass 12 kilodaltons; NLRP3 — NACHT-leucine rich repeat and pyrin-domain containing 3 protein; BBB (ГЭБ) — blood-brain barrier; APC (АПК) — antigen-presenting cells; P5P (ПАЛФ) — pyridoxal-5'-phosphate. 1 — pannexin; 2 — connexin.

A. Mechanical damage, necrosis, apoptosis, or activation of inflammatory cells leads to the release of nucleotides, which occurs through various molecular pathways, such as: 1) secretion of ADP-containing vesicles by platelets; 2) pannexin-mediated ATP release during apoptosis; 3) connexin- or pannexin-mediated ATP release from inflammatory cells. Extracellular nucleotides activate signaling pathways by interacting with P2X and P2Y receptors (P2 purinergic receptor family activated by ATP: P2X — fast ionotropic receptors, P2Y — slow metabotropic G protein-coupled receptors), ultimately leading to increased production of pro-inflammatory cytokines. Under the action of TNALP (tissue-nonspecific alkaline phosphatase), ATP and ADP are dephosphorylated to adenosine and inorganic phosphate. In turn, adenosine exerts anti-inflammatory effects through the stimulation of A_{2A} and A_3 receptors.

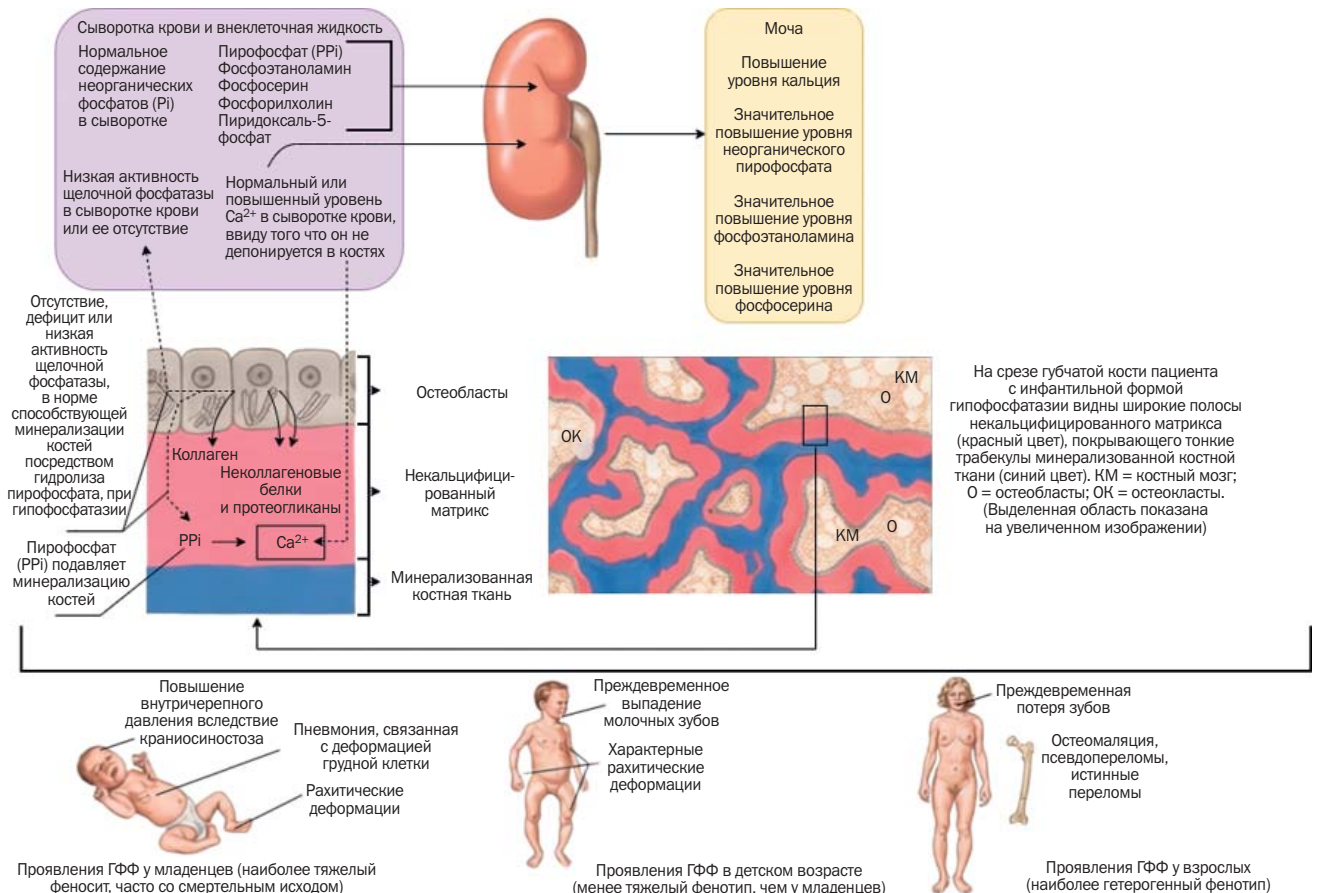
B. Under TNALP influence, one of the phosphate residues of lipid A, component of endotoxin, is cleaved off, forming non-toxic derivative — monophosphoryl lipid A — thereby attenuating LPS-induced cytokine production.

B. Development and accumulation of calcium pyrophosphate crystals in joints, bones, and soft tissues induce inflammation via TLRs. TLR2 and TLR4 recognize the crystals and activate downstream signaling pathway involving various adapter proteins, such as MyD88, IRAK1, IRAK4, TIRAP, and TRAF6, that in turn leads to activation of two additional signaling pathways. Moreover, calcium pyrophosphate crystals can initiate TREM-1 expression and activate transmembrane adapter protein DAP12, ultimately resulting in the expression of pro-inflammatory cytokine genes. Crystals can also induce cytokine production via the NLRP3 inflammasome.

Г. Damage to brain neurons resulting from various causes leads to activation of inflammatory processes, which in turn increases ATP release in different cell types, particularly in endothelial cells of BBB, and promotes development of pro-inflammatory mediators and free radicals. This results in BBB damage, increased permeability, and neuroinflammation. Adenosine, generated from ATP by TNALP, can trigger neuroprotective signaling cascades that limit inflammation and reduce BBB permeability. Additionally, TNALP prevents accumulation of hyperphosphorylated tau protein, which is released into the extracellular space upon neuronal death and forms neurofibrillary tangles. TNALP is also involved in the transport of pyridoxal-5'-phosphate (the active form of vitamin B_6) into the central nervous system by hydrolyzing it to pyridoxal, which can cross the BBB and then be regenerated back to pyridoxal-5'-phosphate. Thus, insufficient TNALP levels lead to pyridoxal-5'-phosphate deficiency, coenzyme required for the synthesis of serotonin, dopamine, and GABA, which in turn may contribute to the development of B_6 -dependent seizures.
Source: Alimov M.M. et al., 2026.

Рис. 2. Патогенез ГФФ с клиническими проявлениями (адаптировано из [18])

Fig. 2. Pathogenesis of HPP with clinical manifestations (adapted from [18])



и дифференцировку нейрональных стволовых клеток, миелинизацию и рост аксонов, созревание и поддержание синапсов, вследствие чего у пациентов с ГФФ могут наблюдаться хронический болевой синдром, клинически проявляющийся миалгией и артралгиями, усталость, плохое качество сна [5, 6].

Роль фосфотаноламина при ГФФ до конца не изучена, но известно, что его концентрация в моче повышается при этом заболевании. Необходимо отметить, что S. Balasubramaniam и соавт. в своем исследовании обнаружили этот метаболит в спинномозговой жидкости и предположили, что эпилепсия может быть связана с его накоплением [17].

КЛИНИКА ГФФ

Разнообразие клинических проявлений ГФФ находит отражение в стоматологических симптомах и со стороны костно-мышечной, неврологической, почечной, дыхательной систем [19–22].

Костно-мышечные проявления:

- кальцифицирующие периартриты;
- хондрокальциноз;
- фибромиалгия;
- псевдопереломы;
- повторяющиеся/частые переломы;
- задержка консолидации переломов;
- рахитоподобные изменения;
- остеомалация;
- энтезопатии;
- вальгусная/варусная деформация костей;
- низкий рост;
- гиперкальциемия и ее клинические проявления;
- миопатия;
- хроническая боль в мышцах/костях/суставах;
- нарушение походки.

Неврологические проявления:

- краниосиностозы;
- повышенное внутричерепное давление;
- задержка психомоторного развития;
- судороги;
- синдром дефицита внимания с гиперактивностью;
- бессонница / плохое качество сна;
- миопатия.

Почечные проявления:

- нефрокальциноз;
- гиперкальциурия;
- нефролитиаз;
- гиперфосфатемия.

Проявления со стороны дыхательной системы:

- гипоплазия легких;
- инвазивная вентиляция;
- деформация грудной клетки;
- частые респираторные инфекции;
- трахеомалация.

Стоматологические проявления:

- преждевременное атравматическое выпадение молочных зубов;
- нарушения со стороны зубов (аномальная форма и цвет зубов, истончение/гипоплазия зубной эмали, потеря альвеолярной кости, увеличение пульповых камер);
- преждевременная потеря постоянных зубов;
- рецидивирующий и тяжелый кариес и заболевания пародонта.

ДИАГНОСТИКА ГФФ

Диагностика гипофосфатазии основывается на оценке клинических данных, результатах лабораторных исследова-

ний и молекулярно-генетическом анализе (выявление патогенных вариантов в гене *ALPL* в гомозиготном или гетерозиготном состоянии).

Клинические проявления заболевания были представлены выше.

Лабораторная диагностика

Лабораторно можно обнаружить:

- неоднократное (минимум двукратное) снижение концентрации ЩФ в крови с учетом возрастных референсных значений;
- гиперкальциемию;
- гиперфосфатемию;
- гиперкальциурию;
- повышение неорганического пирофосфата в крови;
- высокий уровень пиридоксаль-5-фосфата в крови;
- повышенный уровень неорганического пирофосфата и фосфотаноламина в моче.

Также для исключения рахитоподобных заболеваний необходимо оценить уровень витамина D, паратиреоидного гормона в сыворотке крови. Уровень билирубина, печеночных трансаминаз и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови обычно остаются в пределах нормальных значений. Увеличение сывороточных уровней креатинина и мочевины может свидетельствовать о поражении почек [14, 23, 24].

Рентгенологическая диагностика

Рентгенологически при ГФФ выявляются:

- рахитоподобные изменения (гипоминаерализация костей, брахицефалия, «рахитические четки» и др.);
- ротация и смещение зубов, целый корень зубов с незначительными признаками резорбции, гипоплазия альвеолярных отростков челюсти;
- неравномерность зон кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков от костного разрежения до остеосклероза;
- расширение зон роста костей;
- патологические переломы трубчатых костей;
- искривление и укорочение трубчатых костей;
- остеомалация;
- псевдопереломы;
- хондрокальциноз;
- псевдоподагра;
- отсутствие части или целых позвонков из-за недостаточной минерализации.

Рентгенологические симптомы существенно зависят от возраста манифестации заболевания: у детей, особенно дошкольного возраста, чаще формируются рахитоподобные изменения, тогда как у пациентов более старшего возраста, включая взрослых, преобладают изменения, отличные от рахитоподобных.

Молекулярная диагностика

Выявлено более 495 нуклеотидных и структурных перестроек в гене *ALPL*, приводящих к развитию заболевания. При подозрении на ГФФ необходимо провести секвенирование кодирующих областей *ALPL*, однако это исследование может не охватывать некоторые интроны и регуляторные области гена, которые вовлечены в развитие заболевания. В таких случаях целесообразно проведение полногеномного секвенирования, охватывающего как кодирующие, так и некодирующие участки ДНК, для исключения доминантно-негативного эффекта. Это особенно важно для белков, функционирующих в составе ди- или мультимерных комплексов, субъединицы которых могут кодироваться разными генами, вследствие чего нарушения функции одного гена достаточно и для

развития болезни (доминантный эффект), и для подавления реализации функции других генов (негативный эффект). Молекулярно-генетические методики позволяют подтвердить диагноз в 95% случаев, но у пациентов с бесспорной клинической симптоматикой можно диагностировать ГФФ даже при отрицательном результате генетического исследования [11–13, 25].

Для установления диагноза ГФФ используются наборы диагностических критериев, при этом национальные подходы несколько отличаются от международных систем оценки (табл. 1).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГФФ

При подозрении на ГФФ важно проводить дифференциальную диагностику со снижением ЩФ, встречающимся при:

- голодании;
- дефиците фолатов, цинка, магния, витаминов С и В₁₂;
- гипофункции щитовидной и паращитовидных желез;
- гипервитаминозе D;
- синдроме мальабсорбции;
- целиакии;
- гиперкортицизме;
- массивных гемотрансфузиях и инфузионной терапии;
- клейдокраниальной дисплазии;
- анемии;
- онкологических заболеваниях.

В табл. 2 представлены дифференциально-диагностические критерии ГФФ с другими заболеваниями.

В связи с разнообразием клинических проявлений необходим мультидисциплинарный подход к диагностике ГФФ у пациентов со сниженной ЩФ [15, 16].

ЛЕЧЕНИЕ ГФФ

В 2009 г. были инициированы клинические испытания асфотазы альфа — человеческого рекомбинантного тканеспецифического химерного Fc-дека-аспартатного гликопротеина ЩФ с высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита. На данный момент это единственный эффективный патогенетический метод лечения ГФФ. Препарат обладает выраженной клинической эффективностью: на фоне лечения отмечаются улучшение минерализации костной ткани и структуры костей, ускорение роста, повышение мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам, снижение или отсутствие потребности в респираторной поддержке, а также оптимизация когнитивных функций [1, 9, 29].

В начале ферментозаместительной терапии возможно развитие гипокальциемии, в связи с чем необходим регулярный контроль уровня кальция с последующей коррекцией при необходимости. При выявлении гиперкальциемии или гиперкальциурии рекомендуется диета с низким содержанием кальция вплоть до использования специализированных смесей. При судорожном синдроме показано введение пиридоксина, а при его неэффективности следует рассмотреть возможность назначения противоэпилептических препаратов. Назначение витамина D не рекомендуется из-за риска усугубления гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальциноза, за исключением случаев лабораторно подтвержденного дефицита. Кроме того, при ГФФ не показано применение бисфосфонатов, поскольку они могут ухудшать прогноз заболевания. При тяжелых формах ГФФ, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, требуется неинвазивная искусственная вентиляция легких. При выраженных скелетных деформациях показана консультация хирурга-ортопеда с последующим решением вопроса о хирургическом лечении [2, 5, 22].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Мальчик, родился доношенным на 38-й нед гестации, роды самостоятельные. Рос и развивался в соответствии с возрастом, на диспансерном учете не состоял. Вакцинирован с 3 лет по догоняющему календарю. Детских инфекций не переносил, в раннем детстве отмечались редкие эпизоды острых респираторных заболеваний, однако в последнее время они участились. В 3 мес ребенок перенес пневмонию (заболел на фоне инфекции у старшего ребенка в семье), после чего был выявлен плевральный выпот, при пункции диагностирован хилоторакс, при этом по данным рентгенографии органов грудной клетки деструктивных изменений не описано. В 8 лет перенес внебольничную пневмонию. Аллергоanamнез не отягощен; со слов родителей, наследственность не отягощена.

Мальчик активно занимается спортом (футбол) в спортивной школе, переломов ранее не было. В октябре 2023 г. получил очередной удар мячом в область правой голени; в связи с длительным болевым синдромом обратился в травмпункт по месту жительства, где была оказана необходимая первичная помощь.

Объективный осмотр

Из травмпункта ребенок был госпитализирован в стационар. При осмотре: состояние средней степени тяжести за счет болевого синдрома. Обращают на себя внимание небольшая деформация правой голени, искривление левой нижней конечности, легкая хромота при ходьбе и дисплазия эмали зубов; походка в целом не нарушена. Дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипов нет, частота дыхательных движений — 23/мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен для глубокой пальпации. Стул оформленный, 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. Диурез соответствует возрастным нормам.

Динамика и исходы

По данным рентгенографии выявлен стресс-перелом костей правой голени неизвестного срока давности, при этом походка у ребенка не нарушена. При последующем рентгенологическом исследовании обнаружены патологические стресс-переломы левой малоберцовой кости, сопровождающиеся остеосклеротическими изменениями, и деструкция медиального мыщелка левого бедра.

По результатам компьютерной томографии (рис. 3) определялись деструктивные изменения обеих ключиц, ребер, позвонков, деструктивные изменения ребра справа.

При лабораторном исследовании крови обнаружены следующие изменения: уровень 25(OH) D — 33 нг/мл (нижняя граница нормы), повышенный уровень фосфора — до 1,9 ммоль/л (норма 1,45–1,78 ммоль/л) при низком уровне паратиреоидного гормона — 11,68 пг/мл (норма 15–165 пг/мл) и ЩФ — 135 Ед/л (норма 156–369 Ед/л).

При контрольной компьютерной томографии нижних конечностей сохраняется патологический стрессовый перелом в костях обеих голеней. При повторном биохимическом исследовании крови вновь зафиксирован низкий уровень ЩФ — 118 Ед/л (норма 156–369 Ед/л).

Выполнена остеоденситометрия: показатели минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника в пределах нормы с тенденцией к повышению — Z-score +0,8 SD (110%), при исследовании в режиме «все тело» Z-score составил +2,2 SD (116%).

Таблица 1. Международные и национальные диагностические критерии диагностики ГФФ, критерии фонда «Круг добра» для назначения патогенетической терапии асфотазой альфа
Table 1. International and Russian diagnostic criteria for HPP diagnosis, Circle of Kindness Foundation criteria for administration of pathogenetic therapy with asfotase alfa

<p>Международные [26] (для установления диагноза необходимо 2 больших или 1 большой и 2 малых критерия)</p>	<p>Отечественные [27]</p>	<p>Критерии фонда «Круг добра» для назначения терапии асфотазой альфа [28]</p>
<p>Большие</p> <ul style="list-style-type: none"> • Патогенный или вероятно-патогенный вариант гена ALPL • Повышение субстратов ЩФ (неорганический пирофосфат в сыворотке крови, пиридоксаль-5-фосфат в плазме, фосфозтаноламин в моче) • Раннее атравматичное выпадение молочных зубов • Рахитические изменения на рентгенограммах <p>Малые</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкий рост или снижение линейного роста • Задержка психомоторного развития • Краниосиностоз • Нефрокальциноз • Пиридоксин-зависимые судороги 	<ul style="list-style-type: none"> • Характерные клинические проявления в виде рахитоподобных изменений скелета, неврологических, дыхательных расстройств, повреждения почек, задержки роста и развития • Стойкое снижение активности ЩФ (с учетом возраста и пола пациента) в крови при отсутствии других возможных причин снижения активности • Характерная рентгенологическая картина нарушения формирования и роста костей — расширение метафизов, неравномерность ossификации, участки просветления, проецирующиеся от зон роста в диафизы, истончение и гипоминерализация костной ткани <p>Для подтверждения диагноза дополнительно могут быть использованы измерение уровня субстратов и молекулярно-генетическая диагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышение уровня субстратов ТНЩФ (пиридоксаль-5-фосфат в крови и фосфозтаноламин в моче); • обнаружение варианта в гене ALPL 	<p>1) активность ЩФ ниже нижней границы нормы согласно полу и возрасту, подтвержденная трижды;</p> <p>2) молекулярно-генетические и биохимические данные (один из критериев):</p> <ul style="list-style-type: none"> • наличие патогенного или вероятно-патогенного варианта в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном состоянии в гене ALPL или варианта в гетерозиготном состоянии с доказанным доминантно-негативным эффектом; • наличие в гетерозиготном состоянии патогенного / вероятно-патогенного варианта или варианта с неизвестным клиническим значением в сочетании с повышенным уровнем натуральных субстратов ТНЩФ — витамина В₆ в крови и/или фосфозтаноламина в моче; • при отсутствии выявленного варианта гена ALPL — повышенный уровень натуральных субстратов ТНЩФ — витамина В₆ в крови и/или фосфозтаноламина в моче; <p>3) наличие двух из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • раннее атравматичное выпадение зубов; • рахитоподобные изменения скелета; • рентгенологические признаки изменения структуры костной ткани, характерные для ГФФ: остеомалация, участки гипоминерализации в виде очагов разрыхления округлой или вытянутой формы; • расширение метафизов; • нефрокальциноз/нефролитиаз; • витамин-В₆-зависимые судороги; • изменение костей черепа (краниосиностоз, позднее закрытие большого родничка, мембранозный череп); • суставной синдром: контрактуры, хондрокальциноз, кальцинаты периферической области, диффузный гиперостоз, артралгии и энтезопатии (у подростков и взрослых)

Примечание. ТНЩФ — тканеспецифическая щелочная фосфатаза; ГФФ — гипофосфатазия; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. TNALP (ТНЩФ) — tissue-nonspecific alkaline phosphatase; HPP (ГФФ) — hypophosphatasia; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

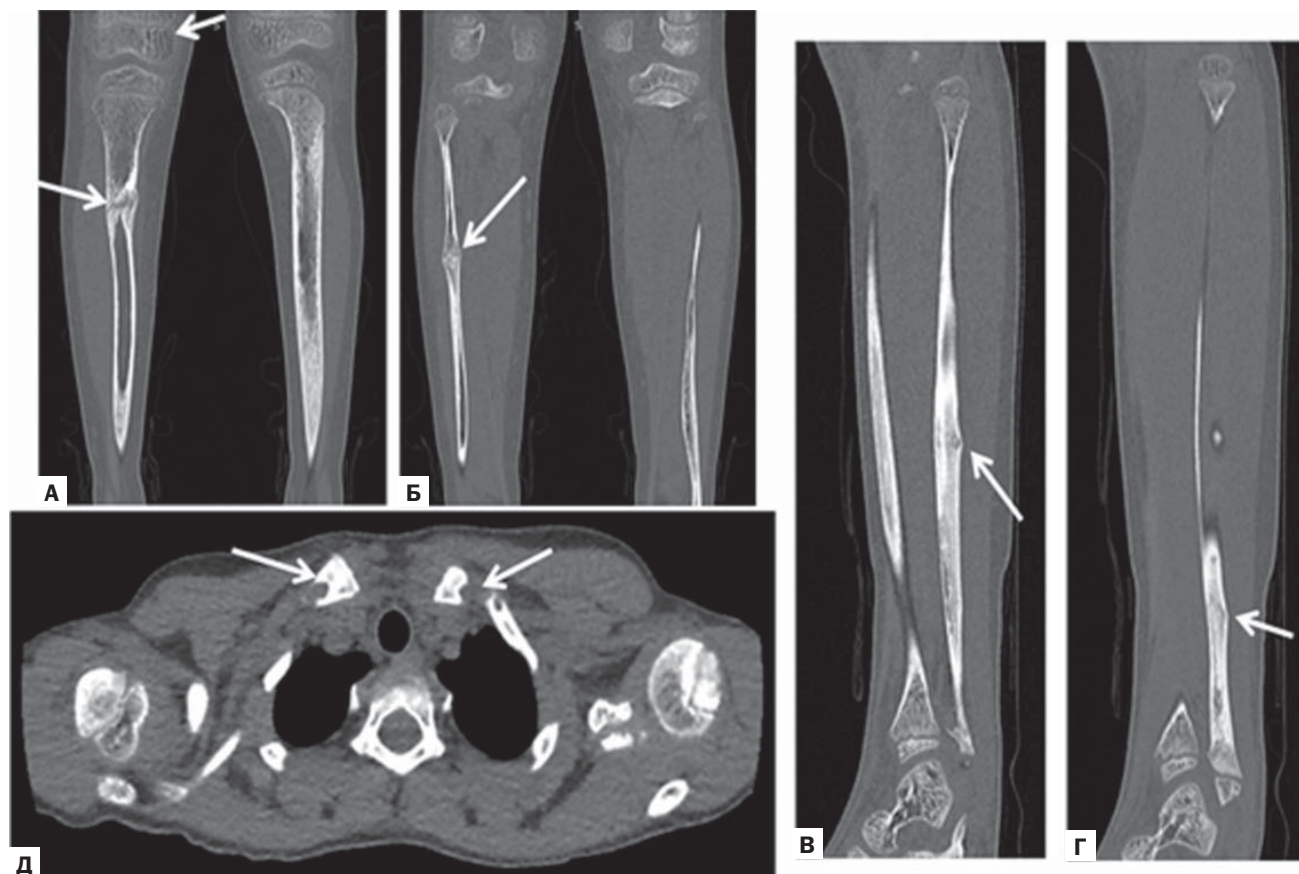
Таблица 2. Лабораторные критерии дифференциальной диагностики ГФФ с другими заболеваниями
Table 2. Laboratory criteria for differential diagnosis of HPP and other diseases

Критерий	ГФФ	Витамин-D-дефицитный рахит	Гипофосфатемический рахит	Несовершенный остеогенез	Синдром Горхема – Стаута	Синдром Ди Джорджи	Вторичный гиперпаратиреоз
Мутация гена	Варианты гена <i>ALPL</i>	Некоторые формы рахита связаны с мутацией в генах	Инактивирующий вариант в гене <i>RHEX</i>	Генетические варианты, приводящие к дефекту строения / недостаточному синтезу коллагена	Не выявлена	<i>del22q11</i>	Отсутствует
Основной патогенетический механизм	Снижение активности ТНЩФ	Недостаточное потребление кальция/фосфора / синдром мальабсорбции	Нарушение реабсорбции фосфатов в почках	Дисфункция остеобластов	Патологический внутрикостный лимфангиогенез, приводящий к локальному остеолизису	Делеция длинного плеча одной копии 22-й хромосомы	Избыточная продукция паратиреоидного гормона
Щелочная фосфатаза	↓	↑	↑	норма	норма/умеренно ↑	↓/норма	↑
Пиридоксаль-5-фосфат и фосфотаналамин	↑	↓	↓	норма	норма	норма	норма
Кальций	↑/норма	↓	норма	норма	норма/умеренно ↑	↓	↓
Неорганический фосфат	↑/норма	↓	↓	норма	норма	↑	м.б. ↑/в норме/↓
Паратиреоидный гормон	↓/норма	↑	норма	норма	норма/↑	↓	↑
Витамин D	норма	↓	↓/норма	норма	норма	↓/норма	↓

Примечание. ТНЩФ — тканеспецифическая щелочная фосфатаза; ГФФ — гипофосфатазия; ЩФ — щелочная фосфатаза.
 Note. TNALP (ТНЩФ) — tissue-nonspecific alkaline phosphatase; HPP (ГФФ) — hypophosphatasia; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

Рис. 3. КТ-исследование нижних конечностей и грудного отдела: патологические стресс-переломы левой большеберцовой кости, левой малоберцовой кости (А, Б) (бессимптомные) при полном отсутствии жалоб, зоны стресс-перелома сопровождаются развитием остеосклероза (В, Г), зоны деструкции медиального мыщелка левого бедра (А, верхняя стрелка), деструкции обеих ключиц, ребер, позвонков (Д)

Fig. 3. CT examination of lower limbs and thorax: pathological stress fractures of left tibia, left fibula (A, Б) (asymptomatic), osteosclerosis development in zones of stress fractures (B, Г), zones of destruction in medial condyle of left femur (A, upper arrow), destruction of both clavicles, ribs, vertebrae (Д)



Источник: Костик М.М., 2024.

Source: Kostik M.M., 2024.

В круг дифференциально-диагностического поиска были включены рахитоподобные заболевания, синдром Ди Джорджи, синдром Горхема – Стаута, тубулопатии, гиперпаратиреоз.

По результатам исследования кариотипа, микроделеций (делеций локусов D22S75, HIRA и TBX1x2) 22-й хромосомы не обнаружено, что позволило исключить мягкий вариант синдрома Ди Джорджи.

При остеосцинтиграфии отмечено накопление радиофармпрепарата в зоне перелома в верхней трети большеберцовой кости (+160%); признаков патологического накопления радиофармпрепарата в других отделах скелета не выявлено.

Ребенок был консультирован детским травматологом-ортопедом, по результатам обследования исключен синдром Горхема – Стаута.

Проведено секвенирование гена *ALPL*: обнаружены два варианта — *c.787T>C (p.Y263H)* и *c.876A>G (p.R292P)* — неизвестного клинического значения.

По совокупности клинико-лабораторных данных у ребенка выявлены локальные участки нарушения костной минерализации, неконсолидированные стрессовые переломы, двукратное снижение активности ЩФ и патогенные варианты гена *ALPL*, что позволило верифицировать детскую форму ГФФ. В связи с длительным отсутствием консолидации переломов (в течение более

9 мес) была показана заместительная терапия препаратом асфотаза альфа в возрастной дозировке 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю.

В период ожидания лекарственного обеспечения у пациента произошел низкоэнергетический перелом правого бедра, по поводу которого были выполнены иммобилизация и остеосинтез (рис. 4). Ребенок начал получать терапию асфотазой альфа с июня 2024 г. На фоне лечения в течение 1 года была достигнута консолидация имевшихся переломов, новых переломов не отмечалось, мальчик возобновил занятия футболом в любительском режиме (рис. 5).

Через 4 мес от начала заместительной терапии, по данным биохимического анализа крови, уровень ЩФ составил 5562 Ед/л (норма 156–369 Ед/л), паратгормона — 48,7 пг/мл (норма 25,78–34,55 пг/мл).

Временная шкала

Хронология развития болезни представлена на рис. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью представленного нами клинического случая является детская форма ГФФ у ребенка, впервые манифестировавшая в возрасте 8 лет множественными стресс-переломами. Как правило, ГФФ, диагностируемая в педиатрической практике, дебютирует в более раннем

Рис. 4. Контрольные рентгенограммы после перелома правого бедра: иммобилизация и остеосинтез бедра без значимой травмы
Fig. 4. Follow-up X-rays after the fracture of right femur: immobilization and femur osteosynthesis without significant injury



Июнь 2024 г.

Июль 2024 г.

Сентябрь 2024 г.

Источник: Костик М.М., 2024.

Source: Kostik M.M., 2024.

Рис. 5. На контрольной рентгенограмме в июне 2025 г. (через 1 год от начала лечения) — новых переломов нет, консолидация предшествующих патологических изменений

Fig. 5. Follow-up X-ray in June 2025 (one year after the treatment initiation): there are no new fractures, and consolidation of previous pathological changes is observed

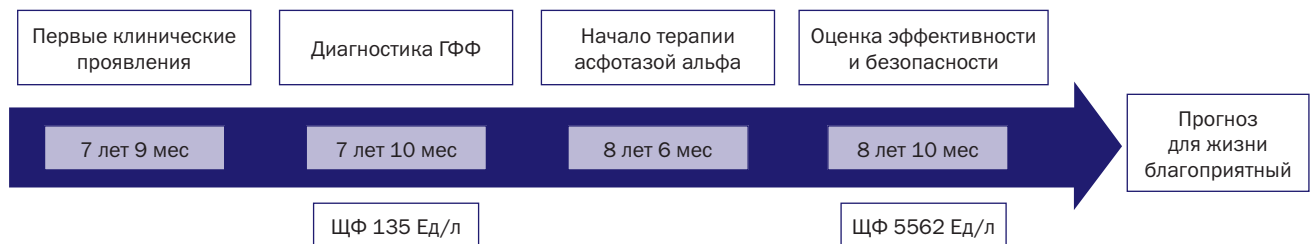


Источник: Костик М.М., 2024.

Source: Kostik M.M., 2024.

Рис. 6. Хронология развития болезни: ключевые события и прогноз

Fig. 6. Disease chronology: key events and prognosis



Примечание. ГФФ — гипофосфатазия; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. HPP (ГФФ) — hypophosphatasia; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

возрасте и характеризуется более широким спектром клинических проявлений, включая боли в суставах, мышечную гипотонию, нарушение походки, задержку линейного роста, сниженную толерантность к физическим нагрузкам и рахитоподобные изменения на рентгенограммах [1]. У нашего пациента первыми проявлениями заболевания были множественные стресс-переломы при отсутствии других типичных для детской формы ГФФ проявлений, что в большей степени характерно для взрослых пациентов [29].

ГФФ в классическом представлении — это орфанное моногенное заболевание скелета, относящееся к группе рахитоподобных заболеваний. Ключевым отличием ГФФ от других состояний с рахитоподобным фенотипом является сниженная активность ЩФ, тогда как при остальных формах рахита активность данного фермента, напротив, повышена [9, 15].

Рахит — заболевание детей грудного и раннего возраста, возникающее вследствие нарушения кальциево-фосфорного обмена и сопровождающееся нарушением

минерализации костной ткани. Синдром рахита может наблюдаться при самых разных состояниях, включая алиментарный и моногенные формы рахита, обусловленные дефицитом, нарушением метаболизма или рецепции витамина D, состояния с повышенной экскрецией фосфора с мочой, различные тубулопатии, гиперпаратиреоз, остеодистрофию на терминальной стадии хронической болезни почек, интоксикацию солями тяжелых металлов, болезнь Педжета, а также развиваться на фоне приема ряда лекарственных препаратов. На практике при выявлении рахитоподобной симптоматики большинством врачей нередко выставляется диагноз алиментарного рахита и детям эмпирически назначается витамин D, причем часто без предварительного определения активности ЩФ. В результате ГФФ не включается в круг дифференциальной диагностики при костных изменениях, а уровень ЩФ не оценивается, что может приводить к диагностическим ошибкам и необоснованной терапии витамином D у пациентов с ГФФ [30, 31].

Ключевыми клиническими костно-мышечными проявлениями ГФФ, отличающими ее от рахитоподобных состояний, являются хроническая боль в мышцах, костях и суставах, задержка психомоторного развития и линейного роста, повторяющиеся или частые переломы, псевдопереломы, несращение переломов и фибромиалгии [5, 21].

В нашей работе мы подчеркнули широкий спектр клинических проявлений ГФФ, что определяет необходимость тщательной дифференциальной диагностики с рахитоподобными заболеваниями.

Диагностика ГФФ основывается на совокупности клинических признаков, лабораторных показателей, молекулярно-генетических данных и результатов инструментальных методов исследования. Однако при наличии характерной клинической картины в сочетании со снижением активности ЩФ возможно незамедлительное начало терапии асфотазой альфа, не дожидаясь генетического подтверждения. В ситуациях пограничных значений ЩФ требуется молекулярно-генетическая верификация диагноза перед инициацией ферментозаместительной терапии [11, 14, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении описан необычный вариант установления диагноза ГФФ у ребенка с множественными бессимптомными стресс-переломами, которые длительное время оставались нераспознанными. На фоне своевременно начатой терапии асфотазой альфа была достигнута консолидация существующих переломов, отмечено улучшение общего состояния и качества жизни ребенка. Необходимо подчеркнуть, что при выявлении снижения активности ЩФ ниже современных возрастных референсов целесообразно ее повторное измерение и проведение дифференциальной диагностики с учетом возможной орфанной патологии, включая ГФФ. Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок и задержки в назначении патогенетического лечения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

В истории болезни пациента имеется письменное информированное добровольное согласие родителя ребенка на использование анонимизированных данных в учебных и научных целях, включая публикацию в медицинских журналах. Данные представлены в анонимном виде.

INFORMED CONSENT

The patient's medical card includes written informed voluntary consent from the child's parent on usage of anonymized data for educational and scientific purposes, including publication in medical journals. All data is presented anonymously.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 6. — С. 519–528. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2202> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, et al. Current Approaches in Management of Patients with Hypophosphatasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):519–528. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2202>]

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.М. Алимов — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

А.А. Константинов — анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

О.Л. Колобова — работа с данными, анализ данных, валидация, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.О. Гранкина — анализ данных о пациенте, пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Трофимов — анализ данных о пациенте, пересмотр и редактирование рукописи.

М.М. Костик — определение концепции, администрирование проекта, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Mirzonuriddin M. Alimov — data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Alexandr A. Konstantinov — data analysis, visualization, manuscript draft writing, manuscript editing.

Oksana L. Kolobova — data processing, data analysis, validation, manuscript review and editing.

Nataly O. Grankina — patient data analysis, manuscript review and editing.

Alexandr V. Trofimov — patient data analysis, manuscript review and editing.

Mikhail M. Kostik — study concept, project administration, manuscript review and editing.

ORCID

М.М. Алимов

<https://orcid.org/0009-0000-6186-4353>

А.А. Константинов

<https://orcid.org/0009-0000-6401-395X>

О.Л. Колобова

<https://orcid.org/0000-0002-6980-8046>

М.М. Костик

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

2. Белова Н.А., Бучинская Н.В., Захарова Е.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии // *Медицинская генетика*. — 2015. — Т. 14. — № 5. — С. 42–48. [Belova NA, Buchinskaya NV, Zakharova EJ, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hypophosphatasia. *Medical Genetics*. 2015;14(5):42–48. (In Russ).]

3. Chown B. Renal rickets and dwarfism: A pituitary disease. *Brit J Surg*. 1936;23(19):552–566.

4. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child.* 1948;75(6):822–831. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1948.02030020840003>
5. Martos-Moreno GÁ, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Clinical Profiles of Children with Hypophosphatasia prior to Treatment with Enzyme Replacement Therapy: An Observational Analysis from the Global HPP Registry. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(3):233–242. doi: <https://doi.org/10.1159/000531865>
6. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism.* 2018;82:142–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.013>
7. Greenberg CR, Taylor CL, Haworth JC, et al. A homoallelic Gly317->Asp mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian mennonites. *Genomics.* 1993;17(1):215–217. doi: <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1305>
8. Höglér W, Linglart A, Petryk A, et al. Growth and disease burden in children with hypophosphatasia. *Endocr Connect.* 2023;12(5):e220240. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0240>
9. Moss KE, Keen R, Fang S, et al. Mobility and Quality of Life in Adults with Paediatric-Onset Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa: Results from UK Managed Access Agreement. *Adv Ther.* 2025;42(5):2429–2444. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03168-w>
10. Нароган М.В., Рюмина И.И., Зубков В.В. Перинатальная и инфантильная формы гипофосфатазии (этиопатогенез, диагностика, возможности лечения) // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* — 2018. — Т. 6. — № 1. — С. 38–46. — doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00006> [Narogan MV, Ryumina II, Zubkov VV. Perinatal and infantile forms of hypophosphatasia (etiopathogenesis, diagnosis, treatment options). *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2018;7(1):38–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00006>]
11. Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ // *РМЖ.* — 2021. — № 2. — С. 42–48. [Gurkina EYu, Voinova VYu, Kuzenkova LM, et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMJ.* 2021;(2):42–48. (In Russ).]
12. Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>
13. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):398–416. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0079-1>
14. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. Лабораторная диагностика гипофосфатазии // *Лабораторная служба.* — 2015. — Т. 4. — № 1. — С. 35–41. — doi: <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41> [Roitman AP, Mamedov IS, Syhorukov VS. Reference intervals for alkaline phosphatase activity in blood serum in children. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Laboratory Service.* 2015;4(1):35–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41>]
15. Кисельникова О.В., Белова К.Ю., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. Низкая щелочная фосфатаза, как маркер орфанного заболевания: фокус на гипофосфатазию // *Поликлиника.* — 2024. — № 2. — С. 15–21. [Kiselnikova OV, Belova KYu, Vashakmadze ND, Zhurkova NV. Low alkaline phosphatase as a marker of an orphan disease: focus on hypophosphatasia. *Poliklinika.* 2024;(2):15–21. (In Russ).]
16. Бокова Т.А., Бевз А.С., Бокова О.А. Гипофосфатаземия у детей: анализ результатов лабораторных исследований за 10 лет // *Вопросы практической педиатрии.* — 2025. — Т. 20. — № 3. — С. 74–78. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-3-74-78> [Bokova TA, Bevz AS, Bokova OA. Hypophosphatasemia in children: a 10-year analysis of laboratory results. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2025;20(3):74–78. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-3-74-78>]
17. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S25–S33. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9012-y>
18. Young William F, Jr. *Collection of Medical Illustrations, Endocrine System.* Vol. 2. 2nd Edn. Elsevier Saunders; 2011. 243 p. Available online: <https://www.netterimages.com/hypophosphatasia-labeled-young-orthopaedics-frank-h-netter-58151.html>. Accessed on April 21, 2026
19. Rush E, Brandi ML, Khan A, et al. Proposed diagnostic criteria for the diagnosis of hypophosphatasia in children and adolescents: results from the HPP International Working Group. *Osteoporos Int.* 2024;35(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06843-2>
20. Dahir KM, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: *GeneReviews® [Internet].* Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150>. Accessed on April 21, 2026.
21. Dahir KM, Kishnani PS, Martos-Moreno GÁ, et al. Impact of muscular symptoms and/or pain on disease characteristics, disability, and quality of life in adult patients with hypophosphatasia: A cross-sectional analysis from the Global HPP Registry. *Front Endocrinol.* 2023;14:1138599. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1138599>
22. Kishnani PS, Seefried L, Dahir KM, et al. Disease burden by ALPL variant number in patients with non-life-threatening hypophosphatasia in the Global HPP Registry. *J Med Genet.* 2025;62(4):249–257. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg-2024-110383>
23. Genest F, Rak D, Petryk A, Seefried L. Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia. *JBMR Plus.* 2020;4(9):e10395. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10395>
24. Seefried L, Petryk A, Del Angel G, et al. Whole genome sequencing in adults with clinical hallmarks of hypophosphatasia negative for ALPL variants. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):984. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09906-7>
25. *Медицинская генетика: национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева, С.И. Куцева.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — 896 с. — (Серия «Национальные руководства»). [Meditsinskaya genetika: natsional'noe rukovodstvo. Ginter EK, Puzyrev VP, Kutsev SI, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 896 p. (Series "Natsional'nye rukovodstva"). (In Russ).]
26. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int.* 2024;35(3):431–438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06844-1>
27. *Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия): клинические рекомендации.* — Минздрав России; 2023. — 47 с. [Naruszenie obmena fosfora (Gipofosfataziya): Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2023. 47 p. (In Russ).]
28. Перечни категорий детей // Фонд «Круг добра»: официальный вебсайт. [Categories of children. In: *Circle of Kindness Foundation: Official website.* (In Russ).] Доступно по: <https://share.google/jl14FEZNOa6Ja9qtr>. Ссылка активна на 21 апреля 2026.
29. Баранов А.А., Батышева Т.Т., Быкова О.В. и др. Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией // *Педиатрическая фармакология.* — 2023. — Т. 20. — № 4. — С. 318–336. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2601> [Baranov AA, Batysheva TT, Bykova OV, et al. Modern Approaches to the Management of Children with Hypophosphatasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2023;20(4):318–336. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2601>]
30. Габрусская Т.В., Панютина Я.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 452–457. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2065> [Gabrusskaya TV, Panutina YaV, Revnova MO, Kostik MM. Infantile Hypophosphatasia: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2019;18(6):452–457. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2065>]
31. Tonny RT, Roy RR, Jesmin T, et al. Management of rickets: the new horizons for the pediatrician. *J Health Popul Nutr.* 2025;44(1):310. doi: <https://doi.org/10.1186/s41043-025-00885-4>