

# *Педиатрия*

*Журнал имени Г.Н. Сперанского*



## **НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Выходит один раз в два месяца**

**Журнал основан в мае 1922 года**

Учредители:

**Союз педиатров России**

**Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет  
имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ООО «Педиатрия»**

**2024/том 103/№ 2**  
**март – апрель 2024**

<http://www.pediatrjournal.ru>  
ISSN 1990–2182 (Online)

**Учредители:** Союз педиатров России, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации и ООО «Педиатрия» (редакция).

Журнал издается с мая 1922 г.

Зарегистрирован 19.05.1947 г. Министерством связи СССР.

**Свидетельство о регистрации СМИ:** выдано ФС по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 14.11.2008 г.: ПИ № **ФС77-34091** (печатная версия), Эл № **ФС77-34090** (электронная версия).

Журнал «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского» включен в **Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК**, рекомендованных для опубликования результатов научных работ на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. <http://vak.ed.gov.ru/documents/10179/0/Приложение.pdf/523bc2d7-cb7b-49ee-b3a3-f2f4d6945c24>

Журнал входит в российские базы цитирования: РИНЦ, РИФ, ВИНТИ, КиберЛенинка, индексируется в международных поисковых системах: Scopus, Web of Science, EBSCO Publishing, East View Information Services, Inc.

#### Главный редактор

А.Г. Румянцев

#### Зам. главного редактора

Т.В. Казюкова

#### Научный редактор

Н.А. Мазурина

#### Зам. научного редактора

Ю.Ю. Новикова

#### Ответственный секретарь

М.А. Карпенко

#### Заведующая редакцией

М.Н. Казакова

#### Компьютерная верстка

М.Н. Елисеева

#### Перевод

С.В. Казюков

#### Web-сайт

Е.Е. Бессонов

#### Адрес почтовый для корреспонденции:

115054 Москва-54, а/я 32

Телефон: +7 (495) 959-88-22

#### Издатель: ООО «Педиатрия»

119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

Телефон: +7 (495) 959-88-22

E-mail: [info@pediatriajournal.ru](mailto:info@pediatriajournal.ru)

#### Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»

170518, г. Тверь, с. Никольское, 26

Телефон: +7 (4822) 370-555

E-mail: [info@tpd-print.ru](mailto:info@tpd-print.ru)

Подписано в печать 29.03.24.

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 18.

Журнал распространяется по подписке. Тираж 5000 экз.

Выходит 1 раз в два месяца.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»:

для физических лиц – **71458; 71695** (годовая),

для организаций – **71459; 71696** (годовая).

Подписной индекс по объединенному каталогу

«Пресса России» – **29219**.

Электронная подписка – на сайте Научной электронной

библиотеки: [https://elibrary.ru/projects/subscription/subscription\\_1.asp](https://elibrary.ru/projects/subscription/subscription_1.asp)

Присланные в редакцию статьи не возвращаются.

Мнения авторов могут не совпадать

с позиций редколлегии и редакционного совета.

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

При воспроизведении опубликованных статей

ссылка на журнал «Педиатрия» обязательна.

**Founded** by the Union of Pediatricians of Russia, Pirogov Russian National Research Medical University and «Pediatria» Ltd. (the Editorial Board).

The Journal is published continuously since May, 1922.

Registered by the Ministry of Communications of the USSR in May 19, 1947. **Certificate of Registration** of Printed Mass Media Series ПИ № **ФС77-340191** dated November 14, 2008, by the Federal Service for Supervision the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor).

Journal «PEDIATRIA n.a. G.N. Speransky» is approved by the Higher Attestation Commission of the Ministry for Education and Science of Russian Federation for publication of principal scientific findings of theses submitted for the degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences. <http://vak.ed.gov.ru/documents/10179/0/Приложение.pdf/523bc2d7-cb7b-49ee-b3a3-f2f4d6945c24>

The Journal is indexed in Russian databases (DB): RSCI, RIF, VINITI, CyberLeninka and international DB: Scopus, Web of Science, EBSCO Publishing, East View Information Services, Inc.

#### Editor-in-chief

Rumyantsev A.G.

#### Deputy Editors-in-chief

Kazyukova T.V.

#### Scientific editor

Mazurina N.A.

#### Deputy Scientific editor

Novikova Yu.Yu.

#### Editorial secretary

Karpenko M.A.

#### Managing editor

Kazakova M.N.

#### Design and layout by

Eliseeva M.N.

#### Translator

Kazyukov S.V.

#### Web

Bessonov E.E.

#### Mailing address:

Russia 115054 Moscow-54, p/o box 32

Telephone: +7 (495) 959-88-22

#### Published by: «Pediatria» Ltd. (the Editorial Board)

located in Russia 119049 Moscow, 4<sup>th</sup> Dobryninsky pereulok, 1/9

Telephone: +7 (495) 959-88-22

E-mail: [info@pediatriajournal.ru](mailto:info@pediatriajournal.ru)

#### Printed at «Tverskoy Pechatny Dvor» Ltd.

located Russia 170518 Tver, Nikolskoye village, 26

Telephone: +7 (4822) 370-555

E-mail: [info@tpd-print.ru](mailto:info@tpd-print.ru)

Signed to print on Mar. 29, 2024.

Format 60×84/8. Size 18 typographic pages.

Distributed by subscription in amount

of 5000 copies, bimonthly.

Subscription Indexes with «Rospechat» Catalogues:

for individuals – **71458; 71695** (annual),

for companies – **71459; 71696** (annual).

Subscription Index with «The Russian Press»

General Catalogue – **29219**.

Electronic Subscription with the Scientific

Electronic Library at [https://elibrary.ru/projects/subscription/subscription\\_1.asp](https://elibrary.ru/projects/subscription/subscription_1.asp)

Accepted manuscripts are not returning to the corresponding

authors. The opinions expressed are those of the author(s)

do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board and (or) the Editorial Council.

The Editorial Board does not accept any responsibility

for the advertisements. When and if re-using any part of the

content of the Journal, the reference to the Journal «Pediatria

n.a. G.N. Speransky» is mandatory.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР – Румянцев Александр Григорьевич**  
**академик РАН, д.м.н., профессор**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Алексеева Е.И., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Балыкова Л.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Саранск; Баиндурашвили А.Г., акад. РАН, д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Баранов А.А., акад. РАН, д.м.н., проф., Москва; Володин Н.Н., акад. РАН, д.м.н., проф., Москва; Горелов А.В., акад. РАН, д.м.н., проф., Москва; Заплатников А.Л., д.м.н., проф., Москва; Ильенко Л.И., д.м.н., проф., Москва; Казюкова Т.В., зам. гл. редактора, д.м.н., Москва; Ковтун О.П., акад. РАН, д.м.н., проф., Екатеринбург; Кудлай Д.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Куцев С.И., акад. РАН, д.м.н., проф., Москва; Курцер М.А., акад. РАН, д.м.н., проф., Москва; Кучма В.Р., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Лобзин Ю.В., акад. РАН, д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Лукьянов С.А., акад. РАН, д.б.н., проф., Москва; Морозов Д.А., д.м.н., проф., Москва; Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, д.м.н., проф., Москва; Огородова Л.М., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Томск; Петряйкина Е.Е., д.м.н., проф., Москва; Ребриков Д.В., д.б.н., проф. РАН, Москва; Рошаль Л.М., д.м.н., проф., Москва; Румянцев С.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Самсыгина Г.А., д.м.н., проф., Москва; Фурман Е.Г., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Пермь; Школьников М.А., д.м.н., проф., Москва; Шумилов П.В., д.м.н., проф., Москва

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Арсентьев В.Г., д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Асанов А.Ю., д.м.н., проф., Москва; Байко С.В., д.м.н., проф., Минск, Республика Беларусь; Безлепкина О.Б., д.м.н., проф., Москва; Белогурова М.Б., д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Бельмер С.В., д.м.н., проф., Москва; Бойцова Е.В., д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Бойченко Э.Г., д.м.н., Санкт-Петербург; Болотова Н.В., д.м.н., проф., Саратов; Боровик Т.Э., д.м.н., проф., Москва; Громова О.А., д.м.н., проф., Иваново; Головина А.Г., д.м.н., проф., Москва; Гусева Н.Б., д.м.н., проф., Москва; Демикова Н.С., д.м.н., проф., Москва; Длин В.В., д.м.н., проф., Москва; Жарков П.А., д.м.н., проф., Москва; Желудкова О.Г., д.м.н., проф., Москва; Жолобова Е.С., д.м.н., проф., Москва; Заваденко Н.Н., д.м.н., проф., Москва; Звягин А.А., д.м.н., проф., Воронеж; Зелинская Д.И., д.м.н., проф., Москва; Зоркин С.Н., д.м.н., проф., Москва; Зубков В.В., д.м.н., проф., Москва; Зырянов С.К., д.м.н., проф., Москва; Карпова Е.П., д.м.н., проф., Москва; Каширская Н.Ю., д.м.н., проф., Москва; Киселевич О.К., к.м.н., доц., Москва; Козлов И.Г., д.м.н., проф., Москва; Козлов Ю.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Иркутск; Костинов М.П., д.м.н., проф., Москва; Котлукова Н.П., д.м.н., проф., Москва; Кумирова Э.В., д.м.н., проф., Москва; Лаврова А.Е., д.м.н., проф., Н-Новгород; Мазанкова Л.Н., д.м.н., проф., Москва; Мальцев С.В., д.м.н., проф., Казань; Мостовой А.В., к.м.н., доц., Москва; Овсянников Д.Ю., д.м.н., Москва; Окорочков П.Л., к.м.н., доц., Москва; Павлов В.И., д.м.н., проф., Москва; Пампура А.Н., д.м.н., проф., Москва; Петров В.Ю., д.м.н., проф., Москва; Подчерняева Н.С., д.м.н., проф., Москва; Полунина Н.В., акад. РАН, д.м.н., проф., Москва; Пыков М.И., д.м.н., проф., Москва; Радциг Е.Ю., д.м.н., проф., Москва; Разумовский А.Ю., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва; Ревякина В.А., д.м.н., проф., Москва; Ртищев А.Ю., к.м.н., доц., Москва; Салугина С.О., д.м.н., проф., Москва; Свиринов П.В., к.м.н., доц., Москва; Сметанина Н.С., д.м.н., проф., Москва; Сорвачева Т.Н., д.м.н., Москва; Тамразова О.Б., д.м.н., проф., Москва; Туманян М.Р., д.м.н., проф., Москва; Чернуха М.Ю., д.м.н., проф., Москва; Чугунова О.Л., д.м.н., проф., Москва; Цыгин А.Н., д.м.н., проф., Москва; Эмирова Х.М., к.м.н., доц., Москва; Яцык С.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф., Москва

**EDITOR-IN-CHIEF – Rumyantsev Alexander Grigoryevich**  
**Academician of the Russian Academy of Sciences, D. Sc. Med., Professor**

**EDITORIAL BOARD:**

**Alekseeva E.I.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Balykova L.A.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Saransk, Republic of Mordovia; **Baindurashvili A.G.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., St. Petersburg; **Baranov A.A.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Volodin N.N.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Gorelov A.V.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Zaplatnikov A.L.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Ilyenko L.I.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kazyukova T.V.**, Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. Med., Moscow; **Kovtun O.P.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Yekaterinburg; **Kudlay D.A.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kutsev S.I.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kurtser M.A.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Kuchma V.R.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Lobzin Yu.V.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., St. Petersburg; **Lukyanov S.A.**, Academician of RAS, Doctor Bio. Sci., Prof., Moscow; **Morozov D.A.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Namazova-Baranova L.S.**, Academician of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Ogorodova L.M.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Tomsk; **Petryaykina E.E.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Rebrikov D.V.**, Doctor Bio. Sci., Prof. of RAS, Moscow; **Roshal L.M.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Rumyantsev S.A.**, Corresponding Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Samsygina G.A.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Furman E.G.**, Associate Member of RAS, D. Sc. Med., Prof., Perm; **Shkolnikova M.A.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow; **Shumilov P.V.**, D. Sc. Med., Prof., Moscow

**ADVISORY COUNCIL:**

**Arsentyev V.G.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Saint Petersburg; **Asanov A.Yu.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Bayko S.V.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Minsk, Republic of Belarus; **Bezlepkina O.B.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Belogurova M.B.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Saint Petersburg; **Belmer S.V.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Boytsova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Saint Petersburg; **Boychenko E.G.**, Doctor of Medical Sciences, Saint Petersburg; **Bolotova N.V.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Saratov; **Borovik T.E.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Gromova O.A.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Ivanovo; **Golovina A.G.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Guseva N.B.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Demikova N.S.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Dlin V.V.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Zharkov P.A.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Zheludkova O.G.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Zholobova E.S.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Zavadenko N.N.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Zvyagin A.A.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Voronezh; **Zelinskaya D.I.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Zorkin S.N.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Zubkov V.V.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Zyryanov S.K.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Karpova E.P.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Kashirskaya N.Yu.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Kiselevich O.K.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Prof., Moscow; **Kozlov I.G.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Kozlov Yu.A.**, Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Prof., Irkutsk; **Kostinov M.P.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Kotlukova N.P.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Kumirova E.V.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Lavrova A.E.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Nizhny Novgorod; **Mazankova L.N.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Maltsev S.V.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Kazan, Republic of Tatarstan; **Mostovoy A.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Prof., Moscow; **Ovsyannikov D.Yu.**, Doctor of Medical Sciences, Moscow; **Okorokov P.L.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Prof., Moscow; **Pavlov V.I.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Pampura A.N.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Petrov V.Yu.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Podchernyaeva N.S.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Polunina N.V.**, Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Pykov M.I.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Radtsig E.Yu.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Razumovskiy A.Yu.**, Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Revyakina V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Rtishchev A.Yu.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Prof., Moscow; **Salugina S.O.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Svirin P.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Prof., Moscow; **Smetanina N.S.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Sorvacheva T.N.**, Doctor of Medical Sciences, Moscow; **Tamrazova O.B.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Tumanyan M.R.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Chernukha M.Yu.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Chugunova O.L.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Tsygin A.N.**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow; **Emirova Kh.M.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Prof., Moscow; **Yatsyk S.P.**, Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Prof., Moscow

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Н.В. Есакова, С.Б. Зимин, Е.И. Ковтун, И.П. Витковская, В.В. Горев, А.Н. Пампура</i> <b>Тяжелая анафилаксия у детей: клинические особенности и триггеры</b> .....	<b>8</b>
<i>N.V. Esakova, S.B. Zimin, E.I. Kovtun, I.P. Vitkovskaya, V.V. Gorev, A.N. Pampura</i> <b>Severe anaphylaxis in children: clinical features and triggers</b>	
<i>Е.Ф. Жукалина, А.Н. Пампура, Т.Н. Суровенко, А.Д. Медведева</i> <b>Профили молекулярной сенсибилизации к аллергенам пушных животных у пациентов Российской Федерации</b> .....	<b>17</b>
<i>E.F. Zhukalina, A.N. Pampura, T.N. Surovenko, A.D. Medvedeva</i> <b>Molecular sensibilization profiles to fur animal allergens in Russian patients</b>	
<i>К.В. Горбунова, С.В. Красильникова, А.С. Колесник, Т.И. Елисеева, Д.Ю. Овсянников, Р.Н. Храмова, К.А. Григорьев, Е.В. Жебрак, А.В. Шахов, А.Б. Строганов, Н.И. Кубышева</i> <b>Влияние возраста и пола на синоназальные симптомы у детей и подростков с бронхиальной астмой</b> .....	<b>27</b>
<i>X.V. Gorbunova, S.V. Krasilnikova, A.S. Kolesnik, T.I. Eliseeva, D.Yu. Ovsyannikov, R.N. Khramova, K.A. Grigoryev, E.V. Zhebrak, A.V. Shakhov, A.B. Stroganov, N.I. Kubysheva</i> <b>Age and gender impact on sinonasal symptoms in children and adolescents with bronchial asthma</b>	
<i>К.В. Горбунова, М.А. Карпенко, Т.И. Елисеева, Д.Ю. Овсянников, Р.Н. Храмова, А.А. Редькин, А.К. Голубцова, М.Р. Зантария, А.Б. Строганов, О.В. Халецкая</i> <b>Влияние низкой массы тела на параметры внешнего дыхания и уровень эозинофилов периферической крови у детей и подростков с бронхиальной астмой</b> .....	<b>33</b>
<i>X.V. Gorbunova, M.A. Karpenko, T.I. Eliseeva, D.Yu. Ovsyannikov, R.N. Khramova, A.A. Redkin, A.K. Golubtsova, M.R. Zantariya, A.B. Stroganov, O.V. Khaletskaya</i> <b>Low body weight influence at the external respiratory parameters and the peripheral blood eosinophils count in children and adolescents with bronchial asthma</b>	
<i>Р.Н. Храмова, Т.И. Елисеева, М.А. Карпенко, Д.Ю. Овсянников, А.П. Замятина, О.В. Халецкая</i> <b>Влияние антропометрических показателей и состава тела на встречаемость дисанатопсии у подростков с бронхиальной астмой</b> .....	<b>38</b>
<i>R.N. Khramova, T.I. Eliseeva, M.A. Karpenko, D.Yu. Ovsyannikov, A.P. Zamyatina, O.V. Khaletskaya</i> <b>Anthropometric indicators and body composition impact on the incidence of dysanapsis in adolescents with bronchial asthma</b>	
<i>М.Е. Леонтьева, Е.И. Ковтун, С.Б. Зимин, Г.О. Бронин, Ю.Ф. Шубина, Т.Н. Кекеева, И.П. Витковская, О.П. Рыжкова, Н.В. Шилова, А.В. Марахонов, В.В. Горев, А.Г. Румянцев, А.Н. Пампура</i> <b>Расширенный неонатальный скрининг для выявления врожденных дефектов иммунной системы: опыт Московского центра неонатального скрининга</b> .....	<b>44</b>
<i>M.E. Leontyeva, E.I. Kovtun, S.B. Zimin, G.O. Bronin, Yu.F. Shubina, T.N. Kekeeva, I.P. Vitkovskaya, O.P. Ryzhkova, N.V. Shilova, A.V. Marakhonov, V.V. Gorev, A.G. Rumyantsev, A.N. Pampura</i> <b>Extended neonatal screening for the immune system congenital defects detection: experience of the Moscow Center for Neonatal Screening</b>	
<i>В.Т. Юсупова, Е.С. Жолобова, С.Х. Курбанова, М.Н. Николаева, В.А. Серая, Е.Ю. Афонина, А.К. Наргизян, С.И. Валиева</i> <b>Юношеский артрит с системным началом: эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика в реальной практике (результаты двухцентрового ретроспективного когортного исследования)</b> .....	<b>52</b>
<i>V.T. Yusupova, E.S. Zholobova, S.Kh. Kurbanova, M.N. Nikolaeva, V.A. Seraya, E.Yu. Afonina, A.K. Nargizyan, S.I. Valieva</i> <b>Systemic-onset juvenile arthritis: epidemiology, clinical picture, differential diagnosis in physician's practice: results of a two-center retrospective cohort study</b>	

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.Л. Лаберко, А.Ю. Вашура, Г.Г. Солопова, Д.Н. Балашов, А.Г. Румянцев

Оценка особенностей проявлений заболевания у пациентов с врожденными дефектами иммунитета, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток ..... 61

A.L. Laberko, A.Yu. Vashura, G.G. Solopova, D.N. Balashov, A.G. Rumyantsev

Assessment of the disease manifestations characteristics in patients with congenital immunodeficiency disorders receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Э.К. Мгдсян, И.Н. Абрамова, Д.В. Юхачева, А.А. Мухина, Н.Б. Кузьменко, Д.С. Фомина,

А.А. Роппельт, А.М. Киева, Е.В. Райкина, Д.С. Абрамов, Т.С. Шубина, И.В. Захаров,

Н.Е. Щиголева, Ю.А. Родина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

ВЗК-подобные заболевания у пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией: анализ клинических наблюдений ..... 68

E.K. Mgdsyan, I.N. Abramova, D.V. Yuxhacheva, A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, D.S. Fomina,

A.A. Roppelt, A.M. Kieva, E.V. Raykina, D.S. Abramov, T.S. Shubina, I.V. Zakharov,

N.E. Schigoleva, Yu.A. Rodina, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

Inflammatory bowel disease-like conditions in X-linked agammaglobulinemia patients: case series

О.В. Шпитонкова, Н.С. Подчерняева, Е.Ю. Афонина, Ю.О. Костина, В.А. Серая,

М.К. Осминина, В.А. Подзолкова, И.Д. Борминская, М.Н. Николаева

Особенности течения IgG<sub>4</sub>-ассоциированного заболевания у детей ..... 77

O.V. Shpitionkova, N.S. Podchernyaeva, E.Yu. Afonina, Yu.O. Kostina, V.A. Seraya,

M.K. Osmnina, V.A. Podzolkova, I.D. Borminskaya, M.N. Nikolaeva

Peculiarities of the course of IgG<sub>4</sub>-related disease in children

О.Б. Тамразова, Г.А. Новик, А.В. Тамразова, Г.Э. Баграмова, А.Г. Сухотина

Возможности применения пимекролимуса в терапии атопического дерматита ..... 86

O.B. Tamrazova, G.A. Novik, A.V. Tamrazova, G.E. Bagramova, A.G. Sukhotina

Possibilities for the use of pimecrolimus in the treatment of atopic dermatitis in children

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Э.Я. Мусаева, С.Н. Дворкина, Е.А. Деордиева, А.Ю. Щербина

Вакцинация детей с врожденными дефектами иммунитета:

современные представления о безопасности и эффективности ..... 93

E.Ya. Musaeva, S.N. Dvorkina, E.A. Deordieva, A.Yu. Shcherbina

Vaccination in children with inborn errors of immunity: modern safety and effectiveness approaches

## ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Т.В. Габруская, Е.А. Корниенко, М.О. Ревнова, Н.Б. Уланова, Е.В. Шилова,

Е.А. Ефет, О.А. Кузнецова, Е.Ю. Макарова, Г.В. Кондратьев, А.А. Артемьева

Клиническое наблюдение развития миастенического синдрома Ламберта–Итона

у пациентки с тяжелым течением язвенного колита ..... 102

T.V. Gabrusskaya, E.A. Kornienko, M.O. Revnova, N.B. Ulanova, E.V. Shilova, E.A. Efet,

O.A. Kuznetsova, E.Yu. Makarova, G.V. Kondratyev, A.A. Artemyeva

Clinical case of Lambert–Eaton myasthenic syndrome in a patient with severe ulcerative colitis

Е.А. Деордиева, Р.С. Ростегаев, О.А. Швец, А.М. Гришутина, А.В. Павлова, Р.Х. Абасов,

Е.В. Райкина, В.В. Лебедев, Т.В. Асекретова, А.Ю. Щербина

Применение лейцина у пациента с синдромом Швахмана–Даймонда: клиническое наблюдение ..... 107

E.A. Deordieva, R.S. Rostegaev, O.A. Shvets, A.M. Grishutina, A.V. Pavlova, R.Kh. Abasov,

E.V. Raikina, V.V. Lebedev, T.V. Asekretova, A.Yu. Shcherbina

Use of leucine in a patient with Shwachman–Diamond syndrome: a clinical case

А.Я. Аведова, А.А. Роппельт, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Ю. Щербина

Первичный комбинированный иммунодефицит с дефицитом белка Cernunnos:

клинические наблюдения и обзор литературы ..... 112

A.Ya. Avedova, A.A. Roppelt, Yu.A. Rodina, E.V. Deripapa, A.Yu. Shcherbina

Primary combined immunodeficiency with Cernunnos protein deficiency: clinical cases and bibliographical review

Ю.А. Козлов, С.С. Полоян, А.С. Страшинский, Э.В. Сапукхин, А.П. Рожанский, А.А. Быргазов, С.А. Муравьев, К.А. Ковальков, В.М. Капуллер, А.Н. Наркевич Использование робот-ассистированной торакоскопической хирургии у ребенка 9 лет с кистозной формой удвоения пищевода .....	118
--	-----

*Yu.A. Kozlov, S.S. Poloyan, A.S. Strashinskiy, E.V. Sapukhin, A.P. Rozhanskiy,  
A.A. Byrgazov, S.A. Muravyov, K.A. Kovalkov, V.M. Kapuller, A.N. Narkevich*  
Robot-assisted thoracoscopic surgery in a nine years old pediatric patient with a cystic  
form of duplication of the esophagus

О.М. Гостева, М.А. Карпенко, Д.Ю. Овсянников, С.А. Стрелкова, Б.Б. Доланова, Д.Н. Проценко Трудности диагностики повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и электронными сигаретами, у подростка с микоплазменной пневмонией .....	124
---	-----

*O.M. Gosteva, M.A. Karpenko, D.Yu. Ovsyannikov, S.A. Strelkova,  
B.B. Dolanova, D.N. Protchenko*  
Diagnostic peculiarities of a lung injury associated with vaping and e-cigarettes  
in an adolescent with mycoplasma pneumonia

## РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ

С.В. Папиж, В.М. Кенис, А.Н. Цыгин, Э.К. Петросян, С.В. Боченков, А.Е. Лаврова, Т.М. Первунина, Е.В. Ракицкая, К.С. Куликова Итоги совета экспертов «Современные подходы к диагностике и лечению детей с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом» от 22 декабря 2023 г., г. Москва .....	129
--	-----

*S.V. Papizh, V.M. Kenis, A.N. Tsygin, E.K. Petrosyan, S.V. Bochenkov, A.E. Lavrova,  
T.M. Pervunina, E.V. Rakitskaya, K.S. Kulikova*  
Resolution by the Expert Council: «Modern approaches to the diagnosis and treatment  
of children with X-linked hypophosphatemic rickets,» dated Dec. 22, 2023. Moscow, Russia

Н.В. Есакова<sup>1</sup>, С.Б. Зимин<sup>2</sup>, Е.И. Ковтун<sup>2</sup>, И.П. Витковская<sup>2</sup>,  
В.В. Горев<sup>2</sup>, А.Н. Пампура<sup>1–3</sup>

## ТЯЖЕЛАЯ АНАФИЛАКСИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТРИГГЕРЫ

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва, РФ



В РФ долгое время существовала проблема отсутствия регистра анафилаксии (АФ), как важнейшего инструмента учета, анализа и наблюдения данной группы больных. С 2022 г. на базе Морозовской детской больницы функционирует первый «Педиатрический Московский Регистр Анафилаксии», который позволяет всесторонне систематизировать и анализировать данные пациентов в отношении этиологии, клиники, факторов тяжести и риска развития АФ, что крайне ценно для ведения данной группы больных. Цель исследования: оценить особенности тяжести АФ с учетом возрастных и гендерных факторов, коморбидности, триггеров, клинических симптомов среди детей Московского региона. Материалы и методы исследования: в рамках одноцентрового когортного проспективного исследования подвергнуты статистическому анализу анкетные данные опросника 69 детей в возрасте от 0 до 18 лет (28 девочек и 41 мальчик), которые за период с мая 2022 г. по сентябрь 2023 г. были включены в регистр при экстренной госпитализации в связи с АФ. Результаты: доля пациентов с тяжелой АФ составила 30%, зафиксировано два возрастных пика ее частоты в группах детей 0–3 лет и 13–18 лет (44% и 35% соответственно). Пищевые триггеры являлись наиболее значимым триггером независимо от степени тяжести АФ, тяжелая пищевая АФ в 31% индуцировалась орехами деревьев, в 19% – коровьим молоком. Центральная нервная и сердечно-сосудистая системы при тяжелой АФ задействованы статистически значимо чаще в сравнении с группами легкой/среднетяжелой АФ (86% vs 25%, 81% vs 30% соответственно,  $p < 0,001$ ), в 63% случаев симптомы развивались в течение 0–15 мин. Выявлены статистически значимые различия в частоте постановки диагноза АФ при тяжелой и среднетяжелой АФ (57% vs 12%,  $p = 0,001$ ). Заключение: тяжелые анафилактические реакции у детей наиболее часто индуцируются пищевыми триггерами, характеризуются высокой частотой задействования сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, быстрым развитием симптомов, что крайне важно учитывать при экстренной верификации диагноза и незамедлительном введении эпинефрина.

**Ключевые слова:** анафилаксия, дети, аллергия, эпинефрин, анафилактическая реакция, регистр, коморбидность, тяжесть, орехи, молоко, диагностика.

**Цит.:** Н.В. Есакова, С.Б. Зимин, Е.И. Ковтун, И.П. Витковская, В.В. Горев, А.Н. Пампура. Тяжелая анафилаксия у детей: клинические особенности и триггеры. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 8–17. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-8-17.

N.V. Esakova<sup>1</sup>, S.B. Zimin<sup>2</sup>, E.I. Kovtun<sup>2</sup>, I.P. Vitkovskaya<sup>2</sup>,  
V.V. Gorev<sup>2</sup>, A.N. Pampura<sup>1–3</sup>

## SEVERE ANAPHYLAXIS IN CHILDREN: CLINICAL FEATURES AND TRIGGERS

<sup>1</sup>Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yuri Veltishev with the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, <sup>3</sup>Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Есакова Наталья Владиславовна – к.м.н.,

врач аллерголог-иммунолог

Тел.: +7 (905) 728-65-02

E-mail: env007@rambler.ru

Статья поступила 6.02.24

Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Esakova Natalya Vladislavovna – Candidate of Medical Sciences, Pediatric Allergist and Immunologist

Phone: +7 (905) 728-65-02

E-mail: env007@rambler.ru

Received on Feb. 6, 2024

Submitted for publication on Mar. 29, 2024

Over a long period of time in Russia we had the lack of the anaphylaxis (AF) register problem as it sounds to be the most important tool for recording, analysis and monitoring of this group of patients. Then, starting 2022, the first «Moscow Pediatric Anaphylaxis Register» has been maintaining at the Morozov Children's City Clinical Hospital (Moscow, Russia), which systematizes and analyzes all the patient data on the etiology, clinical picture, severity factors and risk of developing AF, which in its turn is undoubtedly extremely valuable for further management of this group of patients. The purpose of this research was to evaluate the severity of AF taking into account the age and gender factors, comorbidity, triggers and clinical symptoms among children among the Moscow agglomeration. Materials and methods used: within the framework of a single-center cohort prospective study, the questionnaire data of 69 pediatric patients aged 0 to 18 y/o, 28 girl/41 boys, who were included in the study in May 2022–Sept. 2023, were subjected to statistical analysis register for emergency hospitalization due to AF. Results: the proportion of patients with severe AF was 30%; two age-related peaks in its frequency were recorded in the groups of children 0 to 3 y/o and 13 to 18 y/o (44% and 35%, respectively). Food triggers were the most significant regardless of the severity of AF; severe food AF was induced by tree nuts in 31%, and cow's milk in 19%. The central nervous and cardiovascular systems in severe AF were involved statistically significantly more often in comparison with the mild/moderate AF groups (86% v 25% and 81% v 30%, respectively,  $p<0.001$ ), in 63% of cases symptoms developed within 0 to 15 minutes. Statistically significant differences were revealed in the frequency of diagnosis of AF in severe and moderate AF (57% v 12%,  $p=0.001$ ). Conclusion: severe anaphylactic reactions in children are most often induced by food triggers and are characterized by a high frequency of involvement of the cardiovascular and central nervous systems, rapid development of symptoms, which is extremely important to consider during emergency verification of the diagnosis and immediate administration of epinephrine.

**Keywords:** anaphylaxis, children, allergy, epinephrine, anaphylactic reaction, register, comorbidity, severity, nuts, milk, diagnosis.

**For citation:** N.V. Esakova, S.B. Zimin, E.I. Kovtun, I.P. Vitkovskaya, V.V. Gorev, A.N. Pampura. Severe anaphylaxis in children: clinical features and triggers. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 8–17. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-8-17.

Анафилаксия (АФ) представляется одним из наиболее опасных для жизни проявлений аллергических заболеваний [1, 2], смертность при котором в общей популяции колеблется от 0,5 до 1 случая на 100 000 человек в год [3, 4], среди детей летальность при АФ составляет порядка 1% [5, 6]. Каждый эпизод АФ является результатом сложного взаимодействия пациента, имеющего условно стабильные характеристики (коморбидные заболевания, профиль и уровень сенсибилизации и др.), и многообразного спектра внешних и ситуационных факторов (триггер, интеркуррентные инфекции, физические нагрузки и др.), в этой связи у части больных наблюдаются легкие и среднетяжелые клинические проявления АФ, другая доля пациентов может иметь крайне тяжелые симптомы вплоть до развития анафилактического шока с потенциальным риском фатального исхода.

Несмотря на многочисленность исследовательских работ, посвященных поиску возможных прогностических факторов и маркеров тяжелых анафилактических реакций, на сегодня прослеживается очевидный недостаток, а в ряде случаев неоднозначность информации относительно клинико-патогенетических особенностей фатальной/субфатальной АФ. Подобная проблема является исключительно актуальной для педиатрических пациентов ввиду большого количества возраст-зависимых потенциальных факторов тяжести анафилакти-

ческих реакций: расширение пищевого рациона на первом году жизни, гормональные и поведенческие особенности подросткового возраста, изменение клинического ответа шоковых органов, рост числа коморбидной патологии и др.

В большинстве развитых стран важным инструментом изучения различных аспектов АФ, в т.ч. ее тяжести, являются регистры [7–9]. Опыт подобных регистров, особенно проспективных, позволяет всесторонне систематизировать и анализировать данные пациентов в отношении этиологии, клиники, факторов тяжести и риска АФ, возможностей профилактики ее повторных эпизодов. В этой связи в 2022 г. на базе Морозовской детской больницы (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ») при поддержке гранта Правительства Москвы был разработан и реализуется научно-практический проект «Эпидемиология и триггеры тяжелых острых аллергических реакций в разработке биомаркеров развития жизнеугрожающих состояний и системы снижения рисков их развития». В рамках данного проекта разработан и в мае 2022 г. запущен «Педиатрический Московский Регистр Анафилаксии», который позволил интегрировать в практику цифровой опросник, систематизирующий данные в отношении эпизодов АФ, оптимизировать диспансерное наблюдение пациентов и прицельно объективно анализировать различные характеристики анафилактических реакций у детей

Московского региона. Исключительной ценностью регистра является возможность проспективного включения пациентов, экстренно поступающих в стационар в связи с АФ, что, в отличие от ретроспективных исследований, определяет высокую достоверность верификации клинических симптомов и тяжести анафилактических реакций.

**Цель исследования:** определение особенностей тяжести АФ с учетом различных факторов (возраст, триггер, время реакции, коморбидность и др.) среди детей Московского региона. Кроме того, важной задачей исследования является оценка влияния тяжести симптомов анафилактических реакций на частоту постановки диагноза АФ у детей и использования эпинефрина в ее лечении на догоспитальном этапе оказания скорой медицинской помощи (СМП).

### **Материалы и методы исследования**

#### **Дизайн исследования**

Научно-исследовательская работа представляет собой одноцентровое когортное проспективное исследование.

#### **Критерии соответствия**

**Критерии включения:** пациенты в возрасте от 0 до 18 лет, которые экстренно госпитализировались в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в связи с острым эпизодом АФ и были включены в «Педиатрический Московский Регистр Анафилаксии».

**Критерии не включения:** неподтвержденный диагноз АФ.

#### **Условия проведения и продолжительность исследования**

Включение пациентов в Регистр АФ осуществлялся среди детей, поступивших экстренно в стационар ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в связи с эпизодом АФ в период с мая 2022 г. по сентябрь 2023 г.

**Основной и дополнительные исходы исследования:** диагноз АФ и ее тяжесть.

#### **Анализ в подгруппах**

В рамках настоящей работы проводили прицельный анализ возрастных и гендерных факторов, коморбидности, триггеров, клинических симптомов в группах пациентов с АФ различной степени тяжести: легкой, среднетяжелой и тяжелой.

#### **Методы регистрации исходов**

Диагноз АФ выставлялся врачом аллергологом-иммунологом непосредственно при экстренной госпитализации на основании общепринятых диагностических критериев, тяжесть АФ определяли по стандартным критериям тяжести [1, 2, 10]. Диагноз АФ подтверждался независимым мнением двух экспертов в области АФ.

Для систематизации данных пациента при включении в Регистр АФ врачом заполнялась онлайн пациент-ориентированная анкета-опросник, которая содержит следующие основные

разделы: паспортные данные; основной диагноз; общий и аллергологический анамнез, включающий характеристику эпизодов АФ (место развития реакции, триггер, кофакторы, симптомы, время и тяжесть их развития, проводимое лечение (самопомощь, СМП), время купирования симптомов, диагноз СМП). Кроме того, в Регистре АФ предусмотрен раздел лабораторной диагностики, включающий результаты определения уровня специфических IgE к предполагаемому триггеру АФ (метод ImmunoCap); по возможности определяли уровень триптазы (с указанием времени забора крови относительно первых симптомов АФ) и проводили дополнительные лабораторные тесты при необходимости.

#### **Статистические процедуры**

**Принципы расчета размера выборки:** размер выборки предварительно не рассчитывали.

**Методы обработки отсутствующих данных:** в исследовании не было отсутствующих данных.

#### **Статистические методы**

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc. USA). Количественные данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля Me [Q1; Q3]. Сравнение групп по количественным данным было реализовано с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп с помощью критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (Rs). Качественные параметры представлены в виде абсолютных чисел и относительного количества (процентов). Статистическую значимость различий при сравнении несвязанных групп по доле (частоте признака) вычисляли с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Критической величиной уровня статистической значимости различий считали  $p=0,05$ .

#### **Этическая экспертиза**

При включении пациентов в Регистр АФ информированное согласие было получено от всех пациентов старше 15 лет и от родителей/опекунов пациентов в возрасте до 15 лет. Научно-исследовательская работа одобрена Локальным комитетом по этике при ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (протокол № 6/21).

### **Результаты**

#### **Формирование выборки исследования**

За период с мая 2022 г. по сентябрь 2023 г. в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» всего экстренно поступили 1189 пациентов с острыми аллергическими реакциями (код диагнозов по МКБ-10: L50.0, T78.3, T78.4 и др.), из которых в цифровом «Педиатрическом Московском Регистре Анафилаксии» были зарегистрированы 69 детей с верифицированным диагнозом АФ. Выбывшие пациенты были исключены из текущего исследования.

### Участники исследования

Медиана возраста 69 пациентов с АФ составила 11,7 лет (Ме 11,7 [3,5; 15,1]), из которых 28 девочек (41%) и 41 мальчик (59%) (табл. 1).

В 12% случаев АФ соответствовала легкой степени тяжести, у 58% анафилактические реакции имели среднетяжелые проявления, в 30% отмечалась тяжелая АФ, летальных случаев зафиксировано не было. Медиана возраста в группах пациентов с АФ различной степени тяжести статистически значимо не различалась ( $p=0,299$ ). Частота тяжелой АФ среди девочек составила 36% ( $n=10$ ) и была несколько выше относительно пациентов мужского пола (27%,  $n=11$ ), однако статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,441$ ).

### Основные результаты исследования

#### Тяжесть анафилаксии и гендерные/возрастные особенности

Распределение тяжести АФ для групп пациентов различного возраста представлено в табл. 2. Статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,541$ ), при этом наибольшая частота тяжелой АФ отмечалась среди пациентов в группах 13–18 лет и от 0 до 3 лет, где она составила 35% ( $n=9$ ) и 44% ( $n=7$ ) соответственно. В группах пациентов от 3 до 13 лет доля тяжелой АФ была ниже (18–19%).

#### Тяжесть анафилаксии и коморбидность

На момент развития АФ 77% ( $n=53$ ) детей имели в анамнезе аллергические заболевания. Атопический дерматит и аллергический ринит/поллиноз имели место у 42% ( $n=29$ ), острая крапивница/ангиоотек – у 35% ( $n=24$ ), бронхиальная астма – у 7% ( $n=5$ ), хроническая крапивница – у одного ребенка, 22% ( $n=15$ ) детей в анамнезе имели анафилактические реакции (табл. 3). У 2 (3%) пациентов была выявлена отягощенность наследственности по АФ.

Среди пациентов с тяжелой АФ частота атопического дерматита и острой крапивницы/ангиоотека в анамнезе была максимальной и достигала 57% ( $n=12$ ), в то время как в группе среднетяжелой АФ она была несколько ниже: 40% ( $n=16$ ) и 41% ( $n=17$ ) соответственно (табл. 3). У пациентов с легкой АФ частота атопического дерматита в анамнезе была минимальной (12% ( $n=1$ )), выявлены статистически значимые различия в сравнении с группой тяжелой АФ ( $p=0,044$ ), острая крапивница/ангиоотек в анамнезе пациентов с легкой АФ не фигурировала. В отношении частоты других аллергических заболеваний статистически значимых различий выявлено не было.

На момент развития АФ 23% ( $n=16$ ) пациентов не имели каких-либо аллергических заболеваний в анамнезе. Среди детей с тяжелой АФ доля таких пациентов была минимальной и составляла 14% ( $n=3$ ), в группах с легкой и среднетяжелой АФ – 38% ( $n=3$ ) и 25% ( $n=10$ ) соответственно, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Среди неаллергических заболеваний у 3 пациентов (4%) в анамнезе имели место хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит, гастроэзофагеальный рефлюкс), у одного ребенка – аутоиммунный тиреоидит.

#### Тяжесть анафилаксии и кофакторы

У 14% ( $n=10$ ) пациентов на момент развития АФ присутствовали различные кофакторы: физическая нагрузка – 7% ( $n=5$ ), острые респираторные инфекции с подъемом температуры тела – 4% ( $n=3$ ), менструация – 4% ( $n=3$ ), у одной пациентки наблюдалось присутствие сразу двух кофакторов – физической нагрузки и менструации. Среди 10 детей, имеющих на момент развития АФ экспозицию кофакторов,

Таблица 1

Поло-возрастные характеристики пациентов в группах пациентов АФ различной степени тяжести ( $n=69$ )

Характеристики	Все $n=69$	АФ легкой степени тяжести ( $n=8$ )	АФ средней степени тяжести ( $n=40$ )	АФ тяжелой степени тяжести ( $n=21$ )
Пол, М/Д	41/28	5/3	25/15	11/10
Возраст, Ме [Q1; Q3], годы	11,7 [3,5; 15,1]	9,35 [5,2; 13,15]	11,75 [4,55; 14,2]	12,5 [2,7; 15,8]

Таблица 2

Тяжесть анафилаксии в разрезе по возрастным группам ( $n=69$ )

Тяжесть анафилаксии	Все $n$ (%/69)	От 0 до 3 лет $n$ (%/16)	От 3 до 7 лет $n$ (%/11)	От 7 до 13 лет $n$ (%/16)	От 13 до 18 лет $n$ (%/26)
Легкая	8 (12%)	2 (12%)	0 (0%)	4 (25%)	2 (7%)
Средняя	40 (58%)	7(44%)	9 (82%)	9 (56%)	15 (58%)
Тяжелая	21 (30%)	7(44%)	2 (18%)	3 (19%)	9 (35%)

Таблица 3

Наличие/отсутствие в анамнезе аллергических заболеваний в группах пациентов с анафилаксией различной степени тяжести (n=69)

Показатели	Все n=69	АФ легкой степени тяжести (n=8)	АФ средней степени тяжести (n=40)	АФ тяжелой степени тяжести (n=21)
Аллергические заболевания в анамнезе	53 (77%)	5 (62%)	30 (75%)	18 (86%)
Атопический дерматит	29 (42%)	1 (12%)*	16 (40%)	12 (57%)*
Острая крапивница/ангиоотек	29 (42%)	0 (0%)*↓	17 (41%)↓	12 (57%)*
Аллергический ринит/поллиноз	24 (35%)	2 (25%)	15 (36%)	7 (33%)
Бронхиальная астма	5 (7%)	0 (0%)	4 (10%)	1 (5%)
Хроническая крапивница	1 (1%)	1 (12%)	0 (0%)	0 (0%)
Анафилаксия	15 (22%)	1 (12%)	8 (20%)	6 (27%)
Отсутствие аллергических заболеваний	16 (23%)	3 (38%)	10 (25%)	3 (14%)

\*↓ – статистически значимые межгрупповые различия  $p < 0,05$ .

4 ребенка (40%) характеризовались тяжелыми проявлениями анафилактических реакций, доля среднетяжелых реакций составила 50% (n=5), и лишь у одного ребенка имела место АФ легкой степени тяжести. Среди детей без воздействия кофакторов на момент развития АФ (n=59) частота тяжелой АФ была ниже относительно группы пациентов с экспозицией кофакторов и составляла 29% (n=17), однако статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,479$ ).

#### Тяжесть анафилаксии и триггеры

Предполагаемые триггеры анафилактических реакций (со слов пациентов/родителей пациентов) в группах детей с АФ различной степени тяжести представлены в табл. 4. Пищевые триггеры являлись наиболее значимой причиной анафилактических реакций в группах пациентов с АФ различной степени тяжести (50–95%). В группе пациентов с легкой АФ значительная доля (38% (n=3)) реакций была индуцирована контактом кожи с непищевым триггером (постельное белье, мыло), данный триггер отсутствовал в группах тяжелой и среднетяжелой АФ. Ужаление насекомым имело место лишь у одного ребенка тяжелой АФ.

В группе пациентов с тяжелой пищевой АФ значительная доля реакций (31% (n=5)) индуцировалась орехами деревьев, на втором месте по значимости были аллергены коровьего молока (19% (n=3)) и на третьем месте – кондитерские изделия и газированные напитки – 13% (n=2) реакций. Статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (табл. 4).

#### Тяжесть анафилаксии и ее клинические симптомы

В общей группе пациентов значительная доля анафилактических реакций развивалась в течение 0–15 мин и 15–30 мин после воздействия предполагаемого триггера (58% (n=40) и

32% (n=22) соответственно), 10% (n=7) случаев АФ развивались через 1 ч и более после воздействия аллергена. Среди пациентов с тяжелой АФ наибольший процент реакций (62% (n=13)) развивался в первые 15 мин после контакта с триггером, а для детей с легкой/среднетяжелой АФ значительная доля реакций (71% (n=34)) укладывалась в интервал 15–30 мин, выявлены статистически значимые различия между данными группами ( $p=0,001$ ) (см. рисунок).

Количество вовлеченных систем органов при развитии АФ статистически значимо положительно коррелировало со степенью ее тяжести ( $R_s=0,33$ ,  $p=0,006$ ). Клиническая картина АФ независимо от степени тяжести наиболее часто манифестировала симптомами поражения со стороны кожи/слизистых оболочек (100–90%) и органов дыхательной системы (50–67%), симптомы со стороны гортани с большей частотой встречались в группе со среднетяжелой АФ (72%), гастроинтестинальные проявления – при тяжелой АФ (67%), однако статистически значимых различий в отношении частоты данных симптомов выявлено не было. Максимальная частота симптомов со стороны центральной нервной и сердечно-сосу-

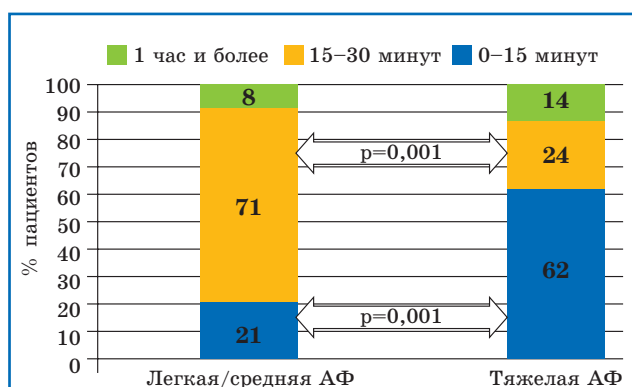


Рисунок. Время развития реакций в группах пациентов с анафилаксией различной степени тяжести (n=69).

**Предполагаемые триггеры в группах пациентов  
с анафилаксией различной степени тяжести (n=69)**

Триггеры анафилаксии	Все n=69	АФ легкой степени тяжести (n=8)	АФ средней степени тяжести (n=40)	АФ тяжелой степени тяжести (n=21)
Пищевые аллергены	58 (84%)	4 (50%)	38 (95%)	16 (75%)
Лекарственные препараты	3 (4%)	1 (12%)	0 (0%)	2 (10%)
Ужаление насекомым	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
Контакт с непищевыми триггерами	3 (4%)	3 (38%)	0 (0%)	0 (0%)
Причина неизвестна	4 (6%)	0 (0%)	2 (5%)	2 (10%)
Триггеры пищевой анафилаксии	n (%/58)	АФ легкая степень n (%/4)	АФ средняя степень n (%/38)	АФ тяжелая степень n (%/16)
Орехи деревьев	20 (35%)	0 (0%)	15 (39%)	5 (31%)
Кондитерское изделие	10 (17%)	2 (50%)	6 (16%)	2 (13%)
Коровье молоко	7 (12%)	0 (0%)	4 (10%)	3 (19%)
Куриное яйцо	4 (7%)	1 (25%)	2 (5%)	1 (6%)
Рыба и/или морепродукты	3 (5%)	0 (0%)	2 (5%)	1 (6%)
Овощи	3 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (13%)
Газированные напитки	3 (5%)	1 (25%)	2 (5%)	0 (0%)
Арахис	2 (4%)	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)
Фрукты/ягоды	2 (4%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (6%)
Пшеница	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)
Говядина	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)
Мед	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Семена подсолнечника	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)

дистой систем фиксировалась при тяжелой АФ, где она составляла 81% (n=17) и 86% (n=18) соответственно и была статистически значимо выше в сравнении с группами легкой и среднетяжелой АФ ( $p<0,001$ ) (табл. 5).

#### *Тяжесть анафилаксии и ее лечение*

На догоспитальном этапе СМП в лечении АФ эпинефрин был введен 37 пациентам (54%). Частота назначения эпинефрина в группе пациентов с тяжелой АФ составила 52% (n=11), в группах с легкой и среднетяжелой АФ – 62% (n=5) и 52% (n=21) соответственно, статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Диагноз АФ на этапе СМП был выставлен лишь 17 пациентам (25%), из которых 12 (71%) детей имели тяжелые проявления АФ и 5 (29%) – среднетяжелые анафилактические реакции. При межгрупповом сравнении паци-

ентов различной степени тяжести выявлены статистически значимые различия в частоте постановки диагноза АФ на этапе СМП при тяжелой и среднетяжелой АФ (57% vs 12%,  $p=0,001$ ).

#### **Обсуждение**

##### *Резюме основного результата исследования*

Настоящее исследование позволило оценить особенности тяжести АФ с учетом возрастных и гендерных факторов, коморбидности, триггеров, клинических симптомов среди детей Московского региона. Проанализировано влияние тяжести симптомов анафилактических реакций на частоту постановки диагноза АФ у детей и использования эпинефрина в ее лечении на догоспитальном этапе оказания СМП.

Таблица 5

**Вовлеченность систем органов в группах пациентов с анафилаксией  
различной степени тяжести (n=69)**

Вовлечена в АФ система органов	Все n=69	АФ легкой степени тяжести (n=8)	АФ средней степени тяжести (n=40)	АФ тяжелой степени тяжести (n=21)
Кожа/слизистые оболочки	65 (94%)	8 (100%)	36 (90%)	21 (100%)
Респираторный тракт	54(78%)	4 (50%)	26 (65%)	14 (67%)
Симптомы со стороны гортани	44(64%)	3 (38%)	29 (72%)	12 (57%)
Гастроинтестинальный тракт	38(55%)	2 (25%)	22 (55%)	14 (67%)
Центральная нервная система	33(48%)	4 (50%)	12 (30%)*	17 (81%)*
Сердечно-сосудистая система	30(43%)	2 (25%)J	10 (25%)J	18 (86%)J£

\*J£ – статистически значимые межгрупповые различия  $p<0,001$ .

### Обсуждение основного результата исследования

В настоящем исследовании доля тяжелых анафилактических реакций среди детей, включенных в Регистр АФ, достигала 30%. Полученные данные согласуются с большинством международных регистров, где частота тяжелой АФ среди педиатрических пациентов представляется достаточно высокой и охватывает более  $\frac{1}{3}$  детей [7, 11–13].

Во взрослой популяции тяжелая/субфатальная АФ чаще встречается среди пациентов молодого и пожилого возраста [7, 9, 13, 14], однако взаимосвязь возраста с тяжестью АФ среди педиатрических пациентов, по данным большинства исследовательских работ, представляется неоднозначной. Так, по данным регистра Северной Африки частота тяжелых анафилактических реакций в группе детей 0–5 лет более чем в 2 раза выше относительно детей 6–14 лет (68,8% vs 31,4%) [12], в регистре Южной Кореи максимальная частота тяжелой АФ зафиксирована среди подростков 13–17 лет (31,3%) [7]. По сообщению турецких исследователей при ретроспективном анализе историй болезни 239 детей, госпитализированных с АФ, напротив, не выявлено какой-либо разницы между возрастными группами пациентов в отношении тяжести заболевания [15]. В свою очередь, при анализе данных настоящего Регистра АФ было зафиксировано два пика частоты тяжелой АФ в группе пациентов от 0 до 3 лет и среди подростков 13–18 лет, где доля тяжелых анафилактических реакций составила более  $\frac{1}{3}$  случаев (44% и 35% соответственно). Полученные результаты высоковероятно определяются наличием у данных групп пациентов возраст-зависимых потенциальных факторов тяжести АФ. Так, дети первых лет жизни характеризуются постоянным расширением рациона питания, непредсказуемостью первого эпизода АФ и, как следствие, задержкой верификации диагноза и профилактики повторных эпизодов реакций. Дети раннего возраста не могут описать симптомы, у них часто отсутствует мониторинг артериального давления, начальные симптомы со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем могут протекать стерто, быстро вызывать декомпенсацию и шок [16]. В свою очередь среди подростков нередко наблюдаются поведенческий бунт и снижение родительского контроля и, как следствие, потеря бдительности и повышение риска случайного употребления причинно-значимого продукта, отказ от постоянного ношения эпинефрина. Подростки могут стесняться сверстников в ограничении рациона и преднамеренно употребить потенциальный аллерген, не исключены случаи алкогольного или наркотического опьянения.

По данным нашего регистра, пациенты с тяжелой АФ чаще (57%) в анамнезе имели

атопический дерматит и острую крапивницу/ангиоотек в сравнении с детьми с легкими проявлениями АФ, при этом не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в частоте бронхиальной астмы. Степень взаимосвязи наличия астмы с тяжестью АФ активно обсуждается, однако сообщения не столь однозначны. Так, по данным регистра Польши, у пациентов с тяжелой АФ наиболее часто в анамнезе встречаются аллергический ринит и астма (23,8% и 22,5% соответственно) [9], анализ Британского Регистра фатальной АФ фиксирует, что среди случаев смертей лишь 22% пациентов ранее не имели диагноза астмы [17]. В свою очередь, по сообщению Dribin T.E. и соавт., среди 663 детей, госпитализированных в связи с АФ, не было выявлено большей вероятности развития тяжелых случаев АФ при наличии у них бронхиальной астмы в анамнезе по сравнению с детьми без таковой [18]. Более того, по данным Европейского Регистра АФ, наличие бронхиальной астмы негативно ассоциировано с тяжестью АФ [19]. Подобные наблюдения, вероятно, обосновывают значимость не просто наличия астмы, а в первую очередь уровня ее контроля, в контексте фактора, определяющего тяжесть анафилактической реакции.

Воздействие различных кофакторов на момент развития анафилактической реакции может повышать риск тяжелой АФ. К кофакторам, наиболее актуальным для детей, относят интенсивные физические упражнения, интеркуррентные заболевания (респираторные инфекции), лихорадку, прием фармакологических препаратов, стресс [6]. По данным настоящего регистра, среди детей с экспозицией кофакторов на момент развития АФ была также зафиксирована более высокая частота тяжелой АФ относительно группы пациентов без воздействия кофакторов (40% vs 29%). Среди кофакторов отмечены: физическая нагрузка, менструация, острые респираторные инфекции с подъемом температуры тела.

Пищевой триггер имеет доминирующее значение для развития АФ в детской популяции, что прослеживается в большинстве исследовательских работ [6, 7, 12, 20]. Традиционно считалось, что арахис является причиной большинства тяжелых/фатальных случаев АФ, однако в настоящее время показано, что и ряд других аллергенов могут быть ответственны за развитие тяжелых реакций. Так, в Великобритании коровье молоко является самой распространенной причиной фатальной АФ у детей [17], в то время как в Австралии – аллергены морепродуктов [21]. По результатам настоящего регистра пищевые триггеры выступали наиболее значимой причиной анафилактических реакций в целом (84%) и в группах детей с АФ различной степени тяжести (50–95%). Значительная доля тяжелой пищевой АФ индуцировалась орехами деревьев (31%) и коровьим молоком (19%). Важно отме-

тить, что столь доминирующее значение данных аллергенов в развитии пищевой АФ уже было зафиксировано нами ранее при ретроспективном анализе среди пациентов, госпитализированных в одну из Московских больниц [20]. Данный факт подчеркивает их актуальность для нашего региона, как с точки зрения важного триггера для развития АФ у детей, так и в контексте значимого фактора ее тяжести.

В ходе работы было показано, что степень тяжести АФ положительно коррелирует с количеством вовлеченных в реакцию систем органов. Тяжелые анафилактические реакции характеризовались высокой частотой задействования сердечно-сосудистой и центральной нервной системы (86% и 81% соответственно), что согласуется с общепринятыми критериями тяжести АФ [1, 2, 10]. Имеются данные о том, что различные триггеры АФ могут индуцировать фатальный исход с различной скоростью, в частности, медиана времени до остановки дыхания или сердца после употребления пищевого продукта составляет 30 мин, после укуса насекомыми – 15 мин, после приема/введения лекарственного препарата – 5 мин [22, 23]. В свою очередь, по данным нашего регистра, несмотря на то, что значительная доля (75%) тяжелой АФ была индуцирована пищевыми триггерами, в 63% случаев клиническая картина манифестировала стремительно и развивалась в течение первых 15 мин после воздействия предположительного триггера.

Низкая частота верификации диагноза АФ и отсутствие введения эпинефрина при купировании ее симптомов, в т.ч. на догоспитальном этапе оказания СМП, продолжают оставаться актуальной проблемой во всем мире, что нередко связано с недостаточной осведомленностью специалистов [7–9, 24, 25]. Стоит отметить, что, по нашим наблюдениям в Москве, в данном вопросе отмечена положительная тенденция. В частности, по результатам ранее проведенного нами ретроспективного анализа частота постановки диагноза АФ и выписки эпинефрина не превышала 13% среди детей, госпитализированных в связи с АФ за период с 2016 по 2020 гг. в одну из Московских больниц [20], при этом в 2021 г. результаты инициированного нами опроса врачей по различным аспектам АФ у детей продемонстрировали постановку диагноза АФ и введения эпинефрина в 50% случаев [26]. По данным Rouessel G. и соавт., к важному фактору, определяющему низкую частоту использования эпинефрина при АФ, может относиться недооценка тяжести ее симптомов [13]. Так, при анализе данных Европейского Регистра показано, что верификация тяжелой АФ в 3 раза повышает назначение эпинефрина, схожая тенденция прослеживается в ряде аналогичных работ [8, 12, 24]. Анализ частоты введения эпинефрина на догоспитальном этапе СМП среди пациентов настоящего регистра не выявил каких-либо

существенных различий в группах детей различной степени тяжести АФ (52–62%), однако частота постановки диагноза АФ при тяжелых проявлениях анафилактических реакций фиксировалась выше относительно среднетяжелого течения заболевания (57% vs 12%).

### **Интерпретация результатов исследования**

Таким образом, в рамках настоящего исследования показано, что доля тяжелых анафилактических реакций среди детей, включенных в Регистр АФ, достигает 30%. Значительная частота тяжелой АФ приходится на возраст детей от 0 до 3 лет и подростков 13–18 лет. Пациенты с тяжелой АФ чаще в анамнезе имели атопический дерматит и острую крапивницу/ангиоотек в сравнении с детьми с легкими проявлениями АФ, при этом не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в частоте бронхиальной астмы. Воздействие различных кофакторов (физическая нагрузка, менструация, острые респираторные инфекции с подъемом температуры тела) на момент развития анафилактической реакции может повышать риск тяжелой АФ. Пищевой триггер имеет доминирующее значение для развития АФ вне зависимости от степени тяжести реакций, при этом значительная доля тяжелой пищевой АФ индуцировалась орехами деревьев и коровьим молоком. Тяжелые анафилактические реакции характеризовались более быстрым развитием симптомов и высокой частотой задействования сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также более высокой частотой постановки диагноза АФ относительно среднетяжелого течения заболевания.

### **Ограничения исследования**

Следует отметить, что настоящая научно-исследовательская работа имела ряд ограничений, связанных с охватом непродолжительного периода работы Регистра АФ, и, как следствие, с ограничением объема анализируемой выборки пациентов, неравнозначностью рассматриваемых и сравниваемых групп по численности, что в ряде случаев позволяло фиксировать лишь тенденцию без выявления статистически значимых различий. Кроме того, ограничением данной работы является одноцентровой характер исследования.

### **Заключение**

Данные опыта работы первого в РФ «Педиатрического Московского Регистра Анафилаксии» демонстрируют, что частота тяжелой АФ среди детей достигает 30%, при этом отмечается два возрастных пика в группе пациентов от 0 до 3 лет и среди подростков 13–18 лет, где доля тяжелых анафилактических реакций составила более  $\frac{1}{3}$  случаев. Крайне важно учитывать присутствие кофакторов (физическая нагрузка, менструация, острые респираторные инфекции с подъемом темпера-

туры тела) на момент развития АФ, так как они могут усугублять ее тяжесть. Анализ коморбидной аллергологической патологии как фактора, определяющего тяжесть АФ, предполагает не только наличие какого-либо заболевания, но и уровень его контроля. Пищевые триггеры являются наиболее значимой причиной анафилактических реакций у детей в РФ независимо от степени тяжести. Значительная доля тяжелой пищевой АФ индуцируется орехами деревьев и коровьим молоком, что подчеркивает актуальность данных аллергенов в контексте значимого фактора ее тяжести. Тяжелые анафилактические реакции характеризуются высокой частотой задействования сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, более чем в половине случаев клиническая картина развивается стремительно в течение первых 15 мин после воздействия предположительного триггера. На догоспитальном этапе оказания СМП среди детей с тяжелыми проявлениями АФ отмечается более высокая частота верификации диагноза, однако чуть менее половины пациентов, несмотря на тяжесть реакций, продолжают оставаться без соответствующего диагноза и введения эпинефрина.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** исследование и публикация осуществлены при поддержке гранта Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0408-1.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Financing:** the research work and the publication of its results had been carried out with the financial support from the Moscow City Government Grant for the Implementation of a Scientific and Practical Project in Medicine No. 0408-1.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Esakova N.V.  0000-0001-8792-2670

Zimin S.B.  0000-0002-4514-8469

Kovtun E.I.  0000-0002-1508-314X

Vitkovskaya I.P.  0000-0002-0740-1558

Gorev V.V.  0000-0001-8272-3648

Pampura A.N.  0000-0001-5039-8473

## Список литературы

1. Анафилактический шок. Клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2020; 36. [https://raaci.ru/dat/pdf/allergic\\_shock\\_2020.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock_2020.pdf).

2. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Allergy. 2022; 77 (2): 357–377. DOI: 10.1111/all.15032.

3. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020; 8 (4): 1169–1176. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.027.

4. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mugica-Garcia MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2015; 25 (3): 163–175. PMID: 26182682.

5. Ramsey NB, Guffey D, Anagnostou K, et al. Epidemiology of anaphylaxis in critically ill children in the United States and Canada. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019; 7: 2241–2219. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.025.

6. Turner PJ, Campbell DE. Epidemiology of severe anaphylaxis: can we use population-based data to understand anaphylaxis? Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2016; 16: 441–450. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000305.

7. Jeong K, Ye Y-M, Kim S-H, et al. A multicenter anaphylaxis registry in Korea: Clinical characteristics and acute treatment details from infants to older adults. World Allergy Organization Journal. 2020; 13: 100449. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100449.

8. Tarczoń I, Jedynak-Wąsowicz U, Lis G, et al. Intervention in anaphylaxis: the experience of one paediatric centre based on NORA reports. Adv. Dermatol. Allergol. 2021; 38 (2): 235–243. DOI: 10.5114/ada.2019.89715.

9. Poziomkowska-Gesicka I, Kostrzewska M, Kurek M. Comorbidities and cofactors of anaphylaxis in patients with moderate to severe anaphylaxis. analysis of data from the

anaphylaxis Registry for West Pomerania Province, Poland. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18: 333. DOI: 10.3390/ijerph18010333.

10. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020. World Allergy Organ J. 2020; 13 (10): 100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472.

11. Dorris S. Fatal food anaphylaxis: registering a rare outcome. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2020; 124 (5): 445–446. DOI: 10.1016/j.anai.2020.02.001.

12. Chippendale S, Reichmuth K, Worm M, Levin M. Paediatric anaphylaxis in South Africa. World Allergy Organization Journal. 2022; 15: 100666. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100666.

13. Pouessel G, Antoine M, Pierache A, et al. Factors associated with the underuse of adrenaline in children with anaphylaxis. Clin. Exp. Allergy. 2021; 51 (5): 726–729. DOI: 10.1111/cea.13821.

14. Anagnostou A, Sharma V, Herbert L, Turner PJ. Fatal food anaphylaxis: distinguishing fact from fiction. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2022; 10 (1): 11–17. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.008.

15. Yagmur IT, Celik IK, Topal OY, et al. The Etiology, Clinical Features, and Severity of Anaphylaxis in Childhood by Age Groups. Int. Arch. Allergy Immunol. 2022; 183 (6): 600–610. DOI: 10.1159/000521063

16. Esakova N, Pampura A, Dustbabaeva N, Baybekova V. Anaphylaxis in Infants. In: Öner Özdemir, ed. Allergic Disease – New Developments in Diagnosis and Therapy. IntechOpen. 2023; 150. DOI: 10.5772/intechopen.108738.

17. Turner PJ, Gouland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. J. Allergy Clin. Immunol. 2015; 135 (4): 956–963. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.021.

18. Dribin TE, Michelson KA, Zhang Y, et al. Are Children with a History of Asthma More Likely to Have Severe Anaphylactic Reactions? A Retrospective Cohort

Study. J. Pediatr. 2020; 220: 159–164.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.12.019.

19. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. Allergy. 2018; 73: 1322–1330. DOI: 10.1111/all.13380.

20. Есакова Н.В., Захарова И.Н., Османов И.М. и др. Анафилаксия среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями: пятилетний ретроспективный анализ. Вопросы детской диетологии. 2022; 20 (4): 21–30. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-4-21-30.

21. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, et al. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia 1997 to 2013. Clin. Exp. Allergy. 2016; 46 (8): 1099–1110. DOI: 10.1111/cea.12748.

22. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin. Exp. Allergy. 2000; 30 (8): 1144–1150. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x.

23. Пампура А.Н., Есакова Н.В. Тяжелая анафилаксия у детей: дефиниции, этиология, подходы к профилактике. Российский аллергологический журнал. 2023; 20 (4): 501–511. DOI: 10.36691/RJA15039.

24. Vamvakaris K, Koumpoura A, Farmaki M, et al. Diagnosis, management and prescription practices of adrenaline in children with food-induced anaphylaxis: audit in a specialized pediatric allergy department. J. Pers. Med. 2022; 12 (9): 1477. DOI: 10.3390/jpm12091477.

25. Grabenhenrich LB, Dulle S, Rulff F, et al. Epinephrine in severe allergic reactions: the European anaphylaxis register. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018; 6 (6): 1898–1906. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.026.

26. Пампура А.Н., Есакова Н.В., Долотова Д.Д. и др. Результаты оценки международного тестирования «Острые реакции у детей» среди врачей различных специальностей. Российский аллергологический журнал. 2023; 20 (1): 29–40. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1589>.

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-17-26  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-17-26>

Е.Ф. Жукалина<sup>1</sup>, А.Н. Пампура<sup>1</sup>, Т.Н. Суровенко<sup>2</sup>, А.Д. Мегведзева<sup>3</sup>

## ПРОФИЛИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ ПУШНЫХ ЖИВОТНЫХ У ПАЦИЕНТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток,

<sup>3</sup>ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ



Паттерны молекулярной сенсibilизации не описаны для российской популяции, что затрудняет разработку профилактики, элиминации и лечения пациентов с аллергопатологией. Цель исследования: провести анализ паттернов сенсibilизации к компонентам аллергенов пушных животных у пациентов, обследованных для исключения сенсibilизации. Материалы и методы исследования: проанализированы результаты 1113 аллергочипов ISAC у пациентов с подозрением на атопию. У всех пациентов определены концентрации sIgE к аллергическим компонентам пушных животных. Результаты: у 468 (58,21%) из 1113 обследованных выявлена сенсibilизация к аллергенам пушных животных. Из них к кошке сенсibilизированы 396 пациентов (84,62%), собаке – 277 (59,19%), лошади – 98 (20,94%) и мыши – 26 (5,55%) пациентов. sIgE к Fel d 1 определена у 90,91% пациентов с сенсibilизацией к кошке, а медиана концентрации sIgE к Fel d 1 выше, чем к Fel d 2 ( $p=0,011$ ) и Fel d 4 ( $p<0,001$ ) (5,4 [1,7; 15]). ISU-E, sIgE к Can f 1 выявлен у 73,29%, к Can f 2 – у 18,05%, к Can f 5 – у 41,52% пациентов, сенсibilизированных к собаке. Среди детей до 9 лет частота выявления сенсibilизации к Can f 5 была реже, чем в группе детей старше 10 лет и взрослых ( $p<0,001$ ). Заключение: для российской популяции характерна высокая распространенность сенсibilизации к аллергенам пушных животных. У большинства пациентов наблюдалась полисенсibilизация к компонентам аллергенов кошек (Fel d 1) и собак (Can f 1, 2, и 5). Выявлено, что Can f 2 обладает более высоким аллергическим потенциалом, что позволяет выделять его как мажорный аллерген собаки. 92,55% пациентов с сенсibilизацией к пушным животным имеют повышенный риск развития астмы.

### Контактная информация:

Жукалина Евгения Федоровна – к.м.н.,  
врач аллерголог-иммунолог  
Тел.: +7 (903) 106-05-24  
E-mail: e@zhukalin.ru  
Статья поступила 6.02.24  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Zhukalina Evgeniya Fyodorovna – Candidate  
of Medical Sciences, Pediatric Allergist and  
Immunologist  
Phone: +7 (903) 106-05-24  
E-mail: e@zhukalin.ru  
Received on Feb. 6, 2024  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

**Ключевые слова:** аллергены, домашние животные, компонентная диагностика, сенсibilизация, перекрестная реактивность, риски астмы.

**Цит.:** Е.Ф. Жукалина, А.Н. Пампура, Т.Н. Суровенко, А.Д. Медведева. Профили молекулярной сенсibilизации к аллергенам пушных животных у пациентов Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024; 103 (2): 17–26. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-17-26.

E.F. Zhukalina<sup>1</sup>, A.N. Pampura<sup>1</sup>, T.N. Surovenko<sup>2</sup>, A.D. Medvedeva<sup>3</sup>

## MOLECULAR SENSIBILIZATION PROFILES TO FUR ANIMAL ALLERGENS IN RUSSIAN PATIENTS

<sup>1</sup>Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yuri Veltishev with the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,

<sup>2</sup>Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Vladivostok, Primorsky Krai,

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Molecular sensibilization patterns have not been yet described for the Russian population, which makes it difficult to develop prevention, elimination and treatment methods for patients with allergic pathology. The purpose of this research was to analyze patterns of sensibilization to components of fur animal allergens in patients examined in order to exclude the sensibilization. Materials and methods used: results of 1113 Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC) in patients with suspected atopy were analyzed. In all patients, sIgE concentrations to allergenic components of fur animals were determined. Results: 468 (58.21%) of 1113 were found to have sensibilization to fur animal allergens. Of these, 396 (84.62%) were sensibilized to the cat, 277 (59.19%) to the dog, 98 (20.94%) to the horse, and 26 (5.55%) to the mouse. sIgE to Fel d 1 was determined in 90.91% of patients with cat sensibilization, and the median concentration of sIgE to Fel d 1 was higher than to Fel d 2 ( $p=0.011$ ) and Fel d 4 ( $p<0.001$ ) (5.4 [1,7; 15]). ISU-E, sIgE to Can f 1 was detected in 73.29%, to Can f 2 – in 18.05%, to Can f 5 – in 41.52% of patients sensibilized to dogs. Among children under 9 y/o, the frequency of detection of sensitization to Can f 5 was less frequent than in the group of children aged over 10 y/o and adults ( $p<0.001$ ). Conclusion: the Russian population is characterized by a high prevalence of sensibilization to fur animal allergens. Most patients had polysensibilization to components of cat (Fel d 1) and dog (Can f 1, 2 and 5) allergens. It was revealed that Can f 2 has a higher allergenic potential, which in its turn allows it to be identified as a major dog allergen. 92.55% of patients with sensibilization to Fur-bearing animals have an increased risk of developing asthma.

**Keywords:** allergens, pets, component diagnostics, sensitization, cross-reactivity, risks of asthma.

**For citation:** E.F. Zhukalina, A.N. Pampura, T.N. Surovenko, A.D. Medvedeva. Molecular sensibilization profiles to fur animal allergens in Russian patients. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 17–26. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-17-26.

В последние десятилетия отмечено увеличение распространенности сенсibilизации к аллергенам пушных животных в популяции, а также количества больных с аллергическими заболеваниями, при которых триггерами симптомов выступают соответствующие аллергены [1].

Различные домашние питомцы являются составной и неотъемлемой частью жизненного уклада в подавляющем большинстве стран. Значимость домашних животных многогранна и влияет на различные аспекты благополучия человека и общества. Это и эмоциональная поддержка, воспитание детей в традиционных культурных ценностях, взаимодействие с другими владельцами животных и др. Более того, пандемия и локдаун способствовали более тесному контакту с животными. Многие семьи, стремясь сохранить привычную социальную и

физическую активность, заводили домашних питомцев. После снятия ограничительных мер на передвижение часть населения продолжила работать удаленно, и, безусловно, без новых домашних питомцев уже невозможно представить многие семьи.

Согласно международному опросу, в котором приняли участие более 27 000 участников из 22 стран, подсчитано, что 57% людей имеют дома хотя бы одно домашнее животное, чаще всего это собаки (33%) и кошки (23%) [2].

К аллергическим заболеваниям, в патогенезе которых доказана роль аллергенов пушных животных, относятся атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма и аллергическая крапивница. Формирование сенсibilизации к аллергенам пушных животных представляется процессом, определяющим

ся как особенностями экспозиции животного (интенсивностью и частотой контакта), так и возрастом субъекта, наличием предрасположенности и др. Источником аллергенов могут быть перхоть, слюна и моча, секрет потовых и сальных желез. Аллергены животных переносятся по воздуху, обнаруживаются в пыли, на поверхностях предметов быта, одежде хозяев, системе вентиляции [3].

Возможность развития манифестаций у сенсibilизированного субъекта при контакте с релевантным животным в естественных условиях связана со множеством факторов – особенностями экспозиции аллергенов (порода и состояние здоровья животного, замкнутое пространство, тесный контакт, отсутствие вентиляции, длительность и др.), персональными характеристиками пациента (концентрация аллергенспецифического IgE (sIgE) к источнику и компонентам и общего IgE, наличие аллергических заболеваний и степень их контроля, присутствие базисной фармакотерапии, сопутствующая неаллергическая патология и др.) [4]. В связи с этим оценка наличия и концентрации sIgE к аллергенам пушных животных имеет важное значение с точки зрения вероятности возникновения симптомов, разработки аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и эффективной профилактики.

В последние годы широко используется компонентная диагностика, позволяющая определять уровни sIgE к конкретным белкам (компонентам) аллергена.

Хорошо известно, что повышенные уровни sIgE к аллергенам пушных животных связаны с аллергическими симптомами. Ряд молекул аллергена был описан у кошек (*Felis Domesticus*) и собак (*Canis familiaris*). Основным аллергеном кошки является утероглобин Fel d 1 [5], на который приходится от 60% до 90% всех реакций на аллергены кошек [6]. К числу минорных аллергенов кошек относятся сывороточный альбумин Fel d 2, липокаины Fel d 4 и Fel d 7, а также латерин-подобный Fel d 8. Основной аллерген собаки (*Canis familiis*) Can f 1 вместе с Can f 2, Can f 4 и Can f 6 принадлежит к семейству липокалинов. Сообщалось, что Can f 3, сывороточный альбумин, и Can f 4 являются менее важными аллергенами. Известно, что Can f 5, простатический калликреин в моче самцов собак, распознается больше, чем у половины пациентов, сенсibilизированных к собакам [7].

Аллергия на кошек и/или собак считается одним из основных факторов риска развития астмы и ринита, а сенсibilизация к этим аллергенам связана со снижением качества жизни, а также с повышением бронхиальной гиперреактивности и воспаления дыхательных путей [8]. Кроме того, полисенсibilизация и/или перекрестная реактивность по отношению к кошкам, собакам и другим млекопитающим

животным ассоциируется с более тяжелыми аллергическими заболеваниями [9]. В частности, сенсibilизация к утероглобину и липокаинам связана со значительным повышением риска развития астмы, ринита, в т.ч. неконтролируемым их течением. Уровень Fel d1, Can f1, Can f2 в воздухе, наличие полисенсibilизации также связаны с повышением фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), снижением объема форсированного выдоха (ОФВ) на 20% во время проведения провокационного теста с метахолином [10].

В настоящее время профили сенсibilизации к аллергенам пушных животных активно изучаются как у отдельных индивидуумов, так и в популяции. Кроме того, изучение паттерна сенсibilизации представляет особый интерес у пациентов с симптомами аллергических заболеваний [11–14]. Анализ результатов последних исключительно актуален для разработки стратегии терапевтических и профилактических мероприятий в этой области.

Цель исследования: провести анализ паттернов сенсibilизации к компонентам аллергенов пушных животных у пациентов различных возрастных групп (взрослых и детей), имевших симптомы, свидетельствующие о возможном наличии аллергических заболеваний.

#### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования:** научно-исследовательская работа представляет собой одноцентровое когортное ретроспективное исследование.

#### Условия проведения исследования

Исследование проведено в период с 2018 по 2022 гг. на базе международной сети клинко-диагностических лабораторий Ситилаб на территории Российской Федерации: Белгород, Брянск, Владивосток, Владимир, Екатеринбург, Иваново, Казань, Калининград, Калуга, Киров, Кострома, Краснодар, Красноярск, Курск, Липецк, Лобня, Москва, Надым, Назрань, Нижний Новгород, Новосибирск, Новый Уренгой, Ростов-на-Дону, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Тверь, Тула, Уфа, Ярославль.

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- любой возраст от 0 и более лет;
- обратившиеся по направлению врача или самостоятельно в лабораторию для исключения сенсibilизации.

#### Целевые показатели исследования

**Основной показатель исследования:** концентрации sIgE.

#### Методы измерения целевых показателей

Концентрации sIgE определены с использованием аллергочипа на основе технологии ISAC (Thermo Fisher), позволяющего оценить сенсibilизацию к 112 аллергенным компонентам за один забор крови. Аликвоты сыворотки по 35 мкл инкубировали на микроматрице в течение 120 мин при комнатной температуре, а предметные стекла промывали и

инкубировали с флуоресцентно-мечеными антителами против IgE (Thermo Fisher) в течение 30 мин. Затем чипы промывали, сушили и анализировали с помощью конфокального считывателя микрочипов Laser Scan (LuxScan 10K/A; Capital-Bio, Пекин, Китай). Результаты были оценены с помощью программного обеспечения Phadia Microarray Image Analysis и представлены в стандартизованных единицах ISAC. Пороговое значение было установлено на уровне 0,3 стандартизованных единиц ISAC для обнаружения IgE (ISU-E).

Данные переданы обезлично. Исследователям были известны уровни концентрации sIgE, пол и возраст пациента и регион, в котором был произведен забор крови.

#### Статистические процедуры

**Принципы расчета размера выборки:** размер выборки предварительно не рассчитывали.

**Статистические методы.** Статистический анализ проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics v.27.0, США и Microsoft Excel v.16, США. Категориальные переменные описывали с помощью абсолютных чисел и процентов; для сравнительного анализа использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Учитывая отсутствие нормальности распределения количественных данных (кри-

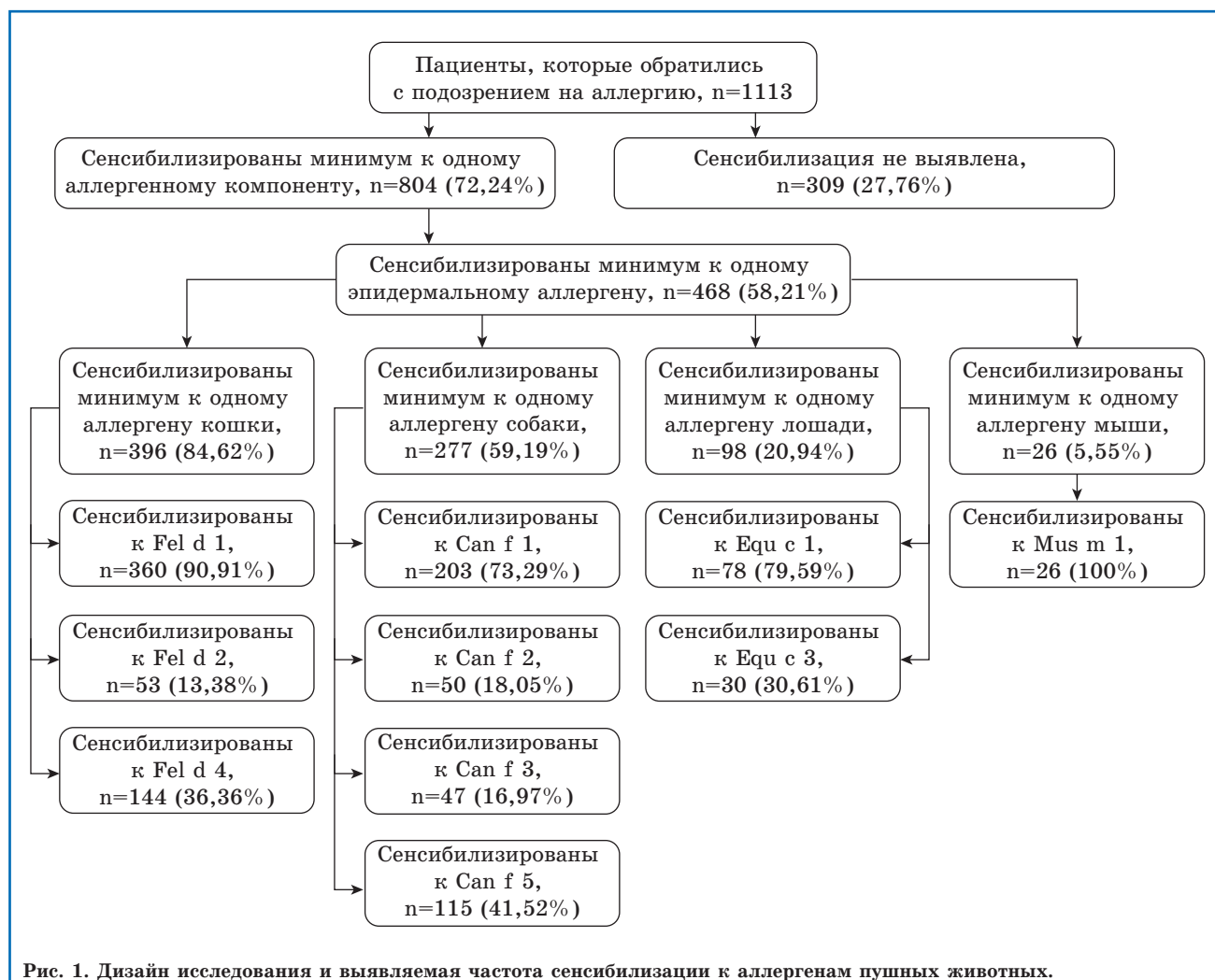
терий Шапиро–Уилка), в качестве описательных статистик использовали медиану, 1-й и 3-й квартили (М [Q1; Q3]), для сравнительного анализа независимых групп использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, а для оценки взаимосвязей – коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Этическая экспертиза.** Научно-исследовательская работа одобрена Локальным комитетом по этике при ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (протокол № 1/24).

#### Результаты

##### Формирование выборки исследования

У 804 пациентов из 1113 выявлена сенсibilизация минимум к одному аллергену. У 468 пациентов выявлена сенсibilизация минимум к одному аллергену пушных животных. Сенсibilизация минимум к одному аллергену кошки выявлена у 396 пациентов, что составило 84,62% пациентов с эпидермальной сенсibilизацией, собаки – 277 (59,19%), лошади – 98 (20,94%) и мыши – 26 (5,55%) (рис. 1).



### Характеристики выборки (групп) исследования

Проведен анализ результатов концентрации sIgE у 1113 пациентов в возрасте от 0 до 72 лет (Me – 10 [5; 26]). У 804 пациентов из 1113 выявлена сенсibilизация минимум к одному аллергену. У 468 пациентов выявлена сенсibilизация минимум к одному аллергену пушных животных, из них 261 мальчик и 207 девочек. Сформировано 4 возрастные группы с целью анализа паттернов сенсibilизации в различных возрастных группах: 1-я группа – от 0 до 4 лет (100 пациентов), 2-я группа – от 5 до 9 лет (125 пациентов), 3-я группа – от 10 до 17 лет (87 пациентов) и 4-я группа – пациенты 18 лет и старше (156 пациентов) (табл. 1).

Результаты анализа концентрации IgE показали, что возраст статистически значимо влияет на концентрацию IgE к аллергену Fel d 4. Различие обусловлено более низким уровнем медианы в 4-й возрастной группе (18 лет и старше) относительно других возрастных групп (метод парного сравнения: группа 1 и 2  $p=1,000$ ; группа 1 и 3  $p=1,000$ , группа 2 и 3  $p=1,000$ , группа 1 и 4  $p=0,036$ , группа 2 и 4  $p=0,064$ , группа 3 и 4  $p=0,230$ ).

Уровни концентрации sIgE также были поделены на 4 категории для определения рисков развития симптомов аллергии: 1-я категория – sIgE от 0,3 до 0,99 ISU-E, 2-я категория – sIgE от 1 до 3,49 ISU-E, 3-я категория – sIgE от 3,5 до 14,99 ISU-E и 4-я – sIgE  $\geq 18$  ISU-E.

#### Основные результаты исследования

Проведен анализ частоты встречаемости различных уровней sIgE и их медиан к аллергенам пушных животных у 468 пациентов, имеющих соответствующую сенсibilизацию (рис. 2, табл. 1).

#### Аллергенные компоненты кошки

У 396 пациентов выявлена сенсibilизация хотя бы к одному аллергену кошки (Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4). Среди них преобладающим аллергеном оказался Fel d 1, сенсibilизация к которому определена у 90,91%. Медиана концентрации sIgE к Fel d 1 статистически значимо выше, чем к Fel d 2 ( $p=0,011$ ) и Fel d 4 ( $p<0,001$ ) (5,4 [1,7; 15] ISU-E (табл. 1). У сенсibilизированных к Fel d 1 в 57,58% случаев выявлена моносенсибилизация (рис. 3). Кроме того, у 53 человек (13,38%) выявлена сенсibilизация к Fel d 2, у 144 пациентов (36,36 %) – к Fel d 4. Полисенсibilизация (Fel d 1, Fel d 2 и Fel d 4) наблюдалась у 26 человек (6,57%). Особенно важно, что у 9,01% пациентов отсутствовала сенсibilизация к основному кошачьему аллергену, Fel d 1.

#### Аллергенные компоненты собаки

Среди пациентов, сенсibilизированных к аллергенам пушных животных, выявлено 277 пациентов с сенсibilизацией минимум к одному аллергену собаки (Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 5), что составило 59,19%. Can f 1 выявлен

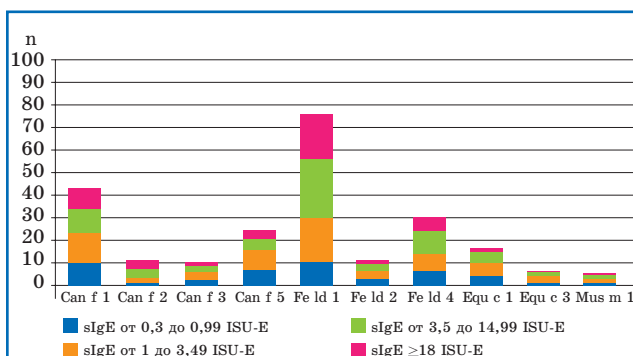


Рис. 2. Частота и концентрация sIgE к компонентам среди пациентов, имеющих сенсibilизацию к эпидермальным аллергенам, % (n=468).

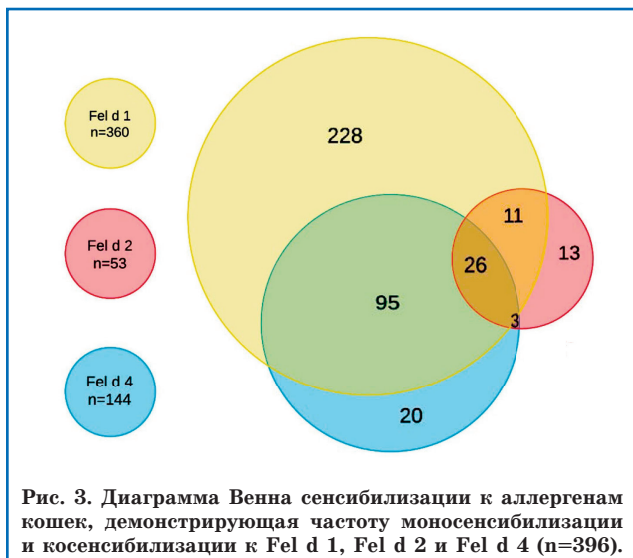


Рис. 3. Диаграмма Венна сенсibilизации к аллергенам кошек, демонстрирующая частоту моносенсибилизации и косенсибилизации к Fel d 1, Fel d 2 и Fel d 4 (n=396).

как доминирующий компонент аллергена собак – 73,29% пациентов от всех, кто имел сенсibilизацию к собаке, имели чувствительность к этому аллергену.

Отмечено, что медиана концентрации sIgE к липокалину собаки Can f 2 выше медиан концентраций антител к Can f 1, Can f 3 и Can f 5, что составило 5,25 [2,5; 22,5] ISU-E против 2,8 [1,05; 11] ISU-E, 2,6 [0,9; 6,35] ISU-E и 1,9 [0,8; 6,05] ISU-E соответственно (табл. 1). Но статистически значимое различие выявлено только при сравнении Can f 2 и Can f 5 ( $p=0,007$ ).

Сенсibilизация к Can f 5 выявлена у 41,52% в нашей выборке пациентов, имеющих сенсibilизацию к аллергенам пушных животных. Среди них половина имеют моносенсибилизацию к Can f 5 (53 пациента, что составляет 19,13%) (рис. 4). 54 пациента (19,49%) не имеют сенсibilизации к мажорному аллергену собаки (Can f 1).

В ходе исследования наблюдалась более высокая выявляемость sIgE к Can f 5 у субъектов в более старших возрастных группах (у детей старше 10 лет и у взрослых) (табл. 2). При этом концентрация sIgE к Can f 5 с возрастом статистически значимо не коррелировала ( $r=-0,032$ ,  $p=0,735$ ). Оценена частота встречаемости сенсibilизации к Can f 5 в разных

Таблица 1

**Количество пациентов и концентрация sIgE к аллергенам пушных животных  
в разных возрастных группах (n=468)**

Наименование аллергена	Всего		0–4 лет		5–9 лет		10–17 лет		18 лет и старше		Критерий Краскала–Уоллиса (p)
	количество пациентов с концентрацией IgE к аллергену больше 0, n	M [Q1; Q3], ISU-E	количество пациентов с концентрацией IgE к аллергену больше 0, n	M [Q1; Q3], ISU-E	количество пациентов с концентрацией IgE к аллергену больше 0, n	M [Q1; Q3], ISU-E	количество пациентов с концентрацией IgE к аллергену больше 0, n	M [Q1; Q3], ISU-E	количество пациентов с концентрацией IgE к аллергену больше 0, n	M [Q1; Q3], ISU-E	
Fel d 1	360	5,4 [1,7; 15]	73	4,6 [1,6; 13]	99	6,2 [1,95; 15,5]	71	6,2 [2,65; 19]	117	5,2 [1,5; 15]	0,570
Fel d 2	53	2,6 [0,9; 8,8]	18	2,25 [0,825; 7,2]	15	1,8 [0,75; 9]	3	7,9 [7,45; 8,1]	17	2,3 [1,8; 8,8]	0,602
Fel d 4	144	4,3 [0,075; 12]	31	5,5 [2,5; 14,5]	37	5,5 [1,6; 13]	22	6,7 [1,25; 15]	54	1,4 [0,6; 7,6]	0,012
Can f 1	202	2,8 [1,05; 11]	47	2,1 [0,9; 4,6]	53	3,5 [1,4; 12,75]	40	4,1 [1,2; 14]	62	2,4 [0,8; 14]	0,259
Can f 2	50	5,25 [2,5; 22,5]	18	4,25 [2,5; 8,25]	10	25,5 [5,4; 46,5]	7	5,6 [3,7; 12,75]	15	4,8 [2,6; 17,825]	0,469
Can f 3	47	2,6 [0,9; 6,35]	14	2,4 [0,85; 8]	12	1,7 [0,8; 6,15]	4	4,6 [2,5; 8,325]	17	2,6 [1,1; 6]	0,922
Can f 5	115	1,9 [0,8; 6,05]	16	1,7 [1,1; 8,95]	13	5,5 [0,9; 15]	36	2 [0,9; 5,55]	50	1,8 [0,7; 4,25]	0,764
Equ c 1	78	2,05 [1; 7]	18	1,25 [0,775; 3,5]	17	2,8 [1,2; 8,3]	16	2,1 [0,9; 7,65]	27	2,85 [0,7; 5,1]	0,385
Equ c 3	30	2,5 [1,15; 3,675]	8	2,95 [2,55; 5,625]	8	1,9 [0,75; 3,325]	2	3,75 [3,675; 3,825]	12	1,35 [1,075; 4,65]	0,330
Mus m 1	26	2,7 [0,95; 7,5]	3	1,6 [1,2; 1,6]	5	4,6 [2,7; 7,6]	5	2,55 [1,9; 3,25]	13	4,35 [0,8; 9,525]	0,354
Всего	468		100		125		87		156		

Таблица 2

**Абсолютное и относительное количество пациентов, сенсibilизированных к Can f 5,  
в разных возрастных группах (n=468)**

Возрастная группа	Количество пациентов без сенсibilизации к Can f 5, n (%)	Количество пациентов с выявленной сенсibilизацией к Can f 5, n (%)
0–4 лет	84 (23,8%)	16 (13,9%)
5–9 лет	112 (31,7%)	13 (11,3%)
10–17 лет	53 (15,0%)	35 (30,4%)
18 лет и старше	104 (29,5%)	51 (44,3%)
Всего	353 (100%)	115 (100%)

возрастных группах. В возрастных группах от 0 до 4 лет и от 5 до 9 лет число сенсibilизированных пациентов составило 16 и 13 человек соответственно. Эта закономерность продолжала развиваться в возрастных группах от 10 до 17 лет и от 18 лет и старше, где сенсibilизированы 35 и 51 пациент соответственно (рис. 5). Таким образом, у пациентов в возрасте 10 лет и старше статистически значимо чаще выявлялась сенсibilизация к Can f 5. Таким образом, частота встречаемости сенсibilизации к Can f 5 зависит от возрастной группы ( $p < 0,001$ ).

#### **Аллергенные компоненты лошади**

Сенсibilизация к аллергенам лошади выявлена у 98 пациентов (20,94% сенсibilизированных к аллергенам пушных животных). Среди них у 30,61% выявлена моносенсibilизация к сывороточному альбумину лошади.

#### **Аллергенные компоненты мыши**

Реже всего обнаруживалась сенсibilизация к аллергенам мыши – 26 пациентов (5,56% от пациентов с эпидермальной сенсibilизацией). Только у 2 пациентов выявлена моносенсibilизация к липокаину мыши. Остальные

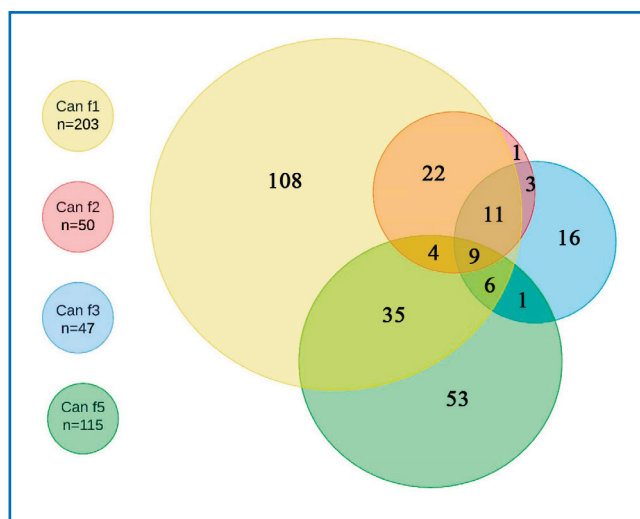


Рис. 4. Диаграмма Венна сенсibilизации к аллергенам собак, демонстрирующая частоту моносенсибилизации и косенсibilизации к Can f 1, Can f 2, Can f 3 и Can f 5 (n=277).

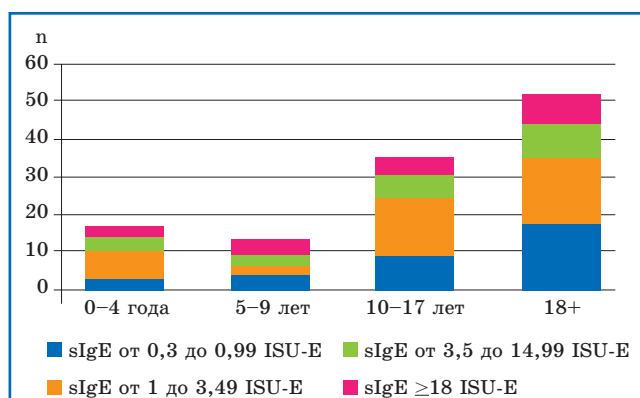


Рис. 5. Частота и концентрация sIgE к калликреину самца собаки Can f 5 среди пациентов, имеющих сенсibilизацию к эпидермальным аллергенам (n=468).

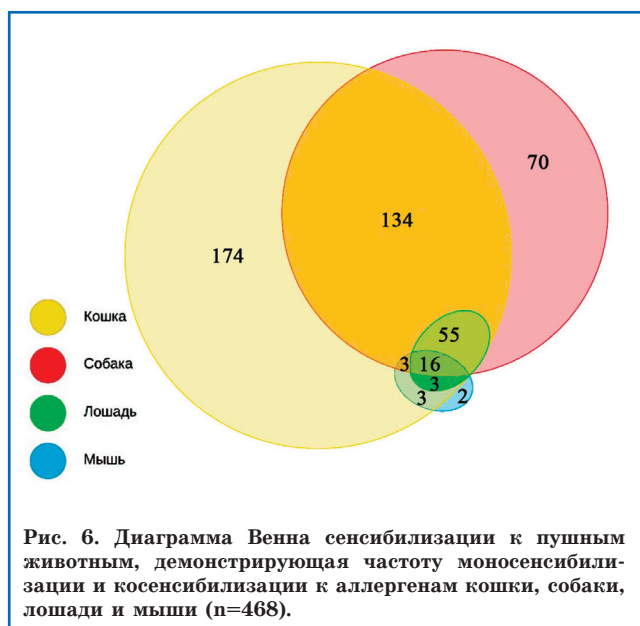


Рис. 6. Диаграмма Венна сенсibilизации к пушным животным, демонстрирующая частоту моносенсибилизации и косенсibilизации к аллергенам кошки, собаки, лошади и мыши (n=468).

пациенты имели сенсibilизацию и к другим аллергенам пушных животных: 92,3% имели сенсibilизацию как минимум к одному аллергену кошки, 69,23% – к аллергену собаки и 73,08 % – к аллергену лошади.

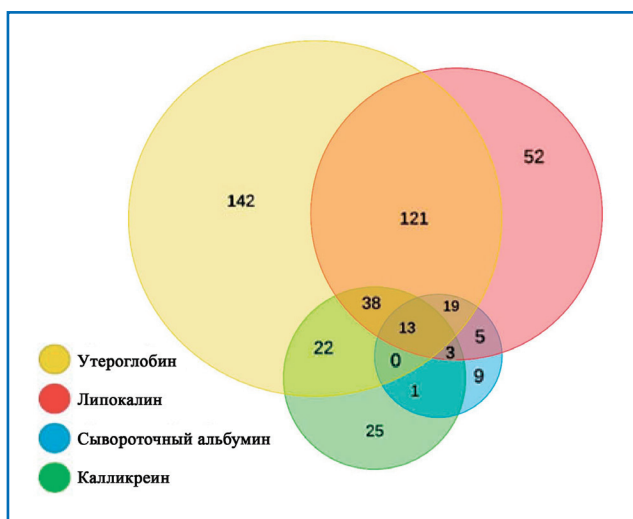


Рис. 7. Диаграмма Венна сенсibilизации к аллергическим компонентам пушных животных, демонстрирующая частоту моносенсибилизации и косенсibilизации к утероглобину, липокалинам, калликреину и сывороточным альбуминам.

### Распространенность индивидуальных молекулярных профилей у пациентов, имеющих сенсibilизацию к аллергенам пушных животных

В ходе исследования было определено, что ключевыми аллергенами животных являются аллергены кошек и собак. Такой вывод сделан как по частоте встречаемости сенсibilизации, так и по медиане концентрации sIgE. Группа детей от 0 до 4 лет продемонстрировала самую высокую распространенность сенсibilизации к аллергенам кошки, достигшую 94% (табл. 1). Почти половина пациентов с сенсibilизацией к аллергенам собак имели сенсibilизацию к аллергенам кошек (134 пациента, 48,37%). Моносенсибилизация к аллергенам лошади не выявлена, что может свидетельствовать о высоком уровне перекрестной реактивности аллергенов лошади с другими пушными животными (рис. 6).

Среди 360 пациентов, сенсibilизированных к утероглобину, 142 пациента имели моносенсибилизацию к этому аллергену (рис. 7). Большинство пациентов с сенсibilизацией к липокалинам имели косенсibilизацию к утероглобину. Только 52 пациента имели моносенсибилизацию к липокалинам, в то время как сенсibilизация к липокалину в сочетании с утероглобином обнаружена у 121 пациента.

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Настоящее исследование позволило оценить уровень распространенности сенсibilизации к рекомбинантным аллергенам пушных животных, проанализировать возрастные особенности сенсibilизации, выявить проблемы патогенетического лечения. 468 пациентов (58,21%) из 804 имели сенсibilизацию минимум к одному аллергену пушных животных.

Такая высокая частота встречаемости сенсibilизации к пушным животным объясняет необходимость проведения дальнейших исследований.

### **Обсуждение основного результата исследования**

Особенностью нашего исследования стало выявление высокой частоты выявляемости сенсibilизации к аллергенам пушных животных. Из них 468 пациентов (58,21%) имели сенсibilизацию минимум к одному аллергену пушных животных. Этот показатель значительно выше, чем демонстрирует большинство других исследований [15], что может быть связано с тем, что аллергочип ISAC в лабораторной сети Ситилаб использовался для более тяжелых пациентов. Такой подход оправдан частично, в т.ч. столь высокой частотой выявляемой сенсibilизации в обследованной группе.

Наше исследование показало, что аллергены кошек являются преобладающими аллергенами пушных животных у пациентов с подозрением на аллергическое заболевание (84,62%). За ними следовали аллергены собак (59,19%), лошади (20,94%) и мыши (5,55%). Полученные нами в этой популяционной группе данные отличаются от данных других исследователей. В популяционном исследовании (Стокгольмская эпидемиологическая группа BAMSE) показано наличие сенсibilизации к кошке у 19,0% и к собаке у 22,6% детей в возрасте от 4 до 16 лет [7]. В недавнем китайском исследовании отмечена еще более низкая распространенность сенсibilизации к пушным животным. К кошке она составила 14,9%, собаке – 9,3% и лошади – 5,5% [16]. Это может быть связано с более низкой экспозицией аллергенов пушных животных в этом регионе. Чаще всего в этой стране дома держат певчих птиц и рыбок. Кошки и собаки занимают лишь 3-е и 4-е место в рейтинге домашних питомцев.

В нашем исследовании, проведенном на той же тест-системе, установленная медиана концентрации sIgE соответствует данным литературы и варьирует между 2,05 [1; 7] и 5,4 [1,7; 15] [7].

В соответствии с литературными данными, пациенты с сенсibilизацией к аллергенам Fel d 1, Can f 1, Can f 2 и полисенсibilизацией имеют более высокий риск развития бронхиальной астмы. В нашем исследовании лишь 35 пациентов (7,45%) не вошли в данную категорию. Остальные 92,55% имеют повышенный риск развития бронхиальной астмы исходя из этих критериев. Это подтверждает необходимость проведения компонентной аллергодиагностики пациентов с сенсibilизацией к аллергенам пушных животных для оценки риска развития астмы, в т.ч. тяжелого ее течения.

У детей первых 4 лет жизни обращает на себя внимание тот факт, что среди аллергенов пушных животных сенсibilизация к кошке

преобладала по количеству и достигла 94% среди пациентов с чувствительностью к аллергенам пушных животных. Напротив, другие возрастные категории демонстрировали более разнообразный профиль сенсibilизации, часто сопровождаемый сенсibilизацией к другим компонентам животных. Эта вариация в зависимости от возраста побуждает к изучению динамики чувствительности к кошачьим аллергенам на разных этапах жизни. Наше исследование показало, что аллергены кошек являются преобладающим аллергеном пушных животных у пациентов с подозрением на аллергическое заболевание (84,62%).

При компонентной диагностике аллергии на кошек анализы на sIgE включили использование основного аллергена кошек утероглобина Fel d 1 (видоспецифичная молекула), липокалина Fel d 4, перекрестно реагирующего с липокалинами других животных, и сывороточного альбумина Fel d 2, связанного с синдромом кошки-свинина. В нашем исследовании главным аллергеном кошки стала аллергенная молекула Fel d 1, что составило 90,91% пациентов с сенсibilизацией к кошкам, что сопоставимо с данными, полученными другими авторами [17]. Больше половины пациентов (57,58%) имели моносенсibilизацию к утероглобину, что позволяет прогнозировать низкий риск развития перекрестной реактивности с другими животными у данной группы больных.

Полисенсibilизация (Fel d 1, Fel d 2 и Fel d 4) наблюдалась у 26 человек (6,57%). Именно эта группа продемонстрировала самый широкий спектр сенсibilизации к аллергенам кошек, что мы оцениваем как наличие риска развития перекрестных реакций и более тяжелого течения аллергического заболевания.

Среди пациентов, имеющих сенсibilизацию к аллергенам собаки, первостепенную роль играет Can f 1 как доминирующий аллерген собак, так как значительная часть пациентов, а именно 73,29%, проявили сенсibilизацию именно к этому аллергену. Такие пациенты имеют хороший прогноз в отношении аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), однако имеют высокий риск развития перекрестной сенсibilизации с другими липокалинами, в т.ч. липокалинами других животных.

Выявлены высокие уровни сенсibilизации к Can f 2. При сравнении медиан концентрации sIgE Can f 2 значительно превышает Can f 1 и составляет 5,25 [2,5; 22,5] и 2,8 [1,05; 11] соответственно. Исследования показывают, что пациенты с сенсibilизацией к Can f 2 имеют повышенный риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы. Konradsen J.R. и соавт. показали, что у детей с тяжелой неконтролируемой астмой наблюдалась сенсibilизация к Can f 2 в 22%, в то время как пациенты, не имеющие чувствительность к

этому аллергену, имели контроль над симптомами астмы [18]. Таким образом, мы можем предположить, что несмотря на то, что к Can f 2 сенсibilизированы менее 50% пациентов, чувствительных к собаке, у него также высокий аллергенный потенциал, что может выделять его как мажорный аллерген собаки.

Высокая распространенность сенсibilизации к простатическому калликреину также обращает на себя внимание в нашей группе обследованных. У 115 пациентов (41,52%) с сенсibilизацией к собаке выявлена сенсibilизация к этому аллергену и почти половина из них демонстрирует моносенсibilизацию к Can f 5 (53 пациента, что составляет 19,13% от всех пациентов, сенсibilизированных к собаке). Показано статистически значимо более частое выявление sIgE к Can f 5 у субъектов в более старших возрастных группах (у пациентов 10 лет и старше) ( $p < 0,01$ ). Это указывает на зависимость от возраста в структуре сенсibilизации, открывая возможности для дальнейшего изучения динамики чувствительности к аллергенам собак на разных этапах жизни. При этом концентрация sIgE к Can f 5 с возрастом не меняется, и ее медиана составляет 1,9 ISU-E [0,8; 6,05] (табл. 3).

Среди пациентов с сенсibilизацией к аллергенам пушных животных у 20,9% выявлена сенсibilизация к аллергенам лошади и у 5,56% к аллергенам мыши. Очень ограниченное число публикаций описывает распространенность сенсibilизации к аллергенам этих животных. Среди них преимущественно представлены данные о сенсibilизации к ним как к профессиональным аллергенам. Эпидемиологические данные по этим аллергенам не описаны в литературе. Несмотря на это известно, что сенсibilизация к Equ c 1 связана с тяжелой детской астмой [18].

Все пациенты, имеющие сенсibilизацию к лошади, и подавляющее большинство, имеющие повышенный уровень sIgE к белкам мыши, имели сенсibilизацию к другим животным (рис. 6), что, возможно, связано с перекрестной сенсibilизацией между аллергенами лошади и мыши и аллергенами других пушных животных.

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости учета профиля сенсibilизации к пушным животным при проведении АСИТ релевантным аллергеном. У 9,01% пациентов с сенсibilизацией к аллергенам кошки отсутствовала сенсibilизация к основному кошащему аллергену (Fel d 1). 74 пациента (19,49%) с сенсibilизацией к аллергенам собаки не имеют сенсibilизации к главному аллергену собаки (Can f 1). Проведение АСИТ таким пациентам не показано в связи с прогнозом ее низкой эффективности. Высокий уровень выявляемости сенсibilизации к Can f 2 и Can f 5 позволяет обосновать необходимость разработ-

ки коммерческих рекомбинантных препаратов для АСИТ на основе этих компонентов.

### Ограничения исследования

Важно отметить, что настоящее исследование имело ряд ограничений. Размер выборки был ограничен одной лабораторной сетью, что не позволило использовать данные со всех регионов Российской Федерации. Учитывая обезличенность данных и отсутствие информации о клинической картине пациентов, нам пришлось опираться на литературные данные об уровнях сенсibilизации и рисках развития симптомов аллергии.

### Заключение

Таким образом, в ходе нашего исследования определено, что для российской популяции характерна более высокая распространенность сенсibilизации к аллергенам пушных животных, чем в европейских (Дания, Литва, Румыния, Швеция) [7, 14, 15, 17] и азиатских (Китай) [16] популяциях. При этом медиана концентрации sIgE к рекомбинантным аллергенам пушных животных не отличалась от других исследований. Главным аллергеном популяции выступает утероглобин кошки (Fel d 1), моносенсibilизация к которому выявлена у половины пациентов, имеющих сенсibilизацию к кошке. Сенсibilизация к компонентам аллергенов собаки в данной популяции на 2-м месте по встречаемости. При сравнении медиан концентрации sIgE Can f 2 значительно превышает Can f 1. Несмотря на то, что к Can f 2 сенсibilизированы менее 50% пациентов, чувствительных к собаке, у него более высокий аллергенный потенциал, что может выделять его как мажорный аллерген собаки. С возрастом увеличивается риск развития сенсibilизации к калликреину собаки даже у пациентов, не имеющих сенсibilизации к другим аллергенам животного. 92,55% пациентов с сенсibilизацией к пушным животным имеют повышенный риск развития астмы за счет наличия сенсibilизации к Fel d 1, Can f 1, Can f 2 и полисенсibilизации.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** исследование и публикация осуществлены при поддержке гранта Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0408-1.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Financing:** the research work and the publication of its results had been carried out with the financial support from the Moscow City Government Grant for the Implementation of a Scientific and Practical Project in Medicine No. 0408-1.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrica LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Zhukalina E.F.  0000-0002-4908-6146

Pampura A.N.  0000-0001-5039-8473

Surovenko T.N.  0000-0001-7676-3213

Medvedeva A.D.  0009-0006-0898-7905

## Список литературы

1. Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology. Allergic Rhinitis. 2023; 13 (4): 293–859. DOI: 10.1002/alr.23090.
2. J GfK Global. Insights. Available from: <https://www.gfk.com/insights>. Accessed November 14, 2022.
3. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2023; 28: e13854. DOI: 10.1111/pai.13854.
4. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Сенситизация к аллергенам домашних животных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63 (2): 22–26. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-22-26.
5. Schoos AM, Nwaru BI, Borres MP. Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (4): 1164–1173. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.640.
6. Popescu FD, Ganea CS, Panaitescu C, Vieru M. Molecular diagnosis in cat allergy. *World J. Methodol.* 2021; 11 (3): 46–60. DOI: 10.5662/wjm.v11.i3.46.
7. Asarnej A, Hamsten C, Wadun K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (3): 813–21.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
8. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma. *Allergy.* 2012; 67 (5): 661–669. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02797.x.
9. de Jong AB, Dikkeschei LD, Brand PL. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22 (2): 166–171. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.00993.x.
10. Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, et al. Furry Animal Allergen Component Sensitization and Clinical Outcomes in Adult Asthma and Rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (4): 1230–1238.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.018.
11. Trifonova D, Curin M, Riabova K, et al. Allergenic Activity of Individual Cat Allergen Molecules. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (23): 16729. DOI: 10.3390/ijms242316729.
12. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy.* 2018; 73 (6): 1206–1222. DOI: 10.1111/all.13391.
13. Özyüğürlü Ermis SS, Norouzi A, Borres MP, et al. Sensitization patterns to cat molecular allergens in subjects with allergic sensitization to cat dander. *Clin. Transl. Allergy.* 2023; 13 (8): e12294. DOI: 10.1002/clt2.12294.
14. Eidukaite A, Gorbikova E, Miskinyte M, et al. Molecular sensitization patterns to cat and dog allergens in Lithuanian children population. *World Allergy Organ J.* 2023; 16 (10): 100827. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100827.
15. Landzaat LJ, Emons JAM, Sonneveld LJH, et al. Early inhalant allergen sensitization at component level: an analysis in atopic Dutch children. *Front. Allergy.* 2023; 4: 1173540. DOI: 10.3389/falgy.2023.1173540.
16. Zhu H, Huang Z, Liu T, et al. Sensitization to Furry Animals in Patients with Suspected Allergic Disease in China: A Multicenter Study. *J. Asthma Allergy.* 2022; 15: 1701–1712. DOI: 10.2147/JAA.S390473.
17. Grunlund H, Saarne T, Gafvelin G, van Hage M. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010; 151 (4): 265–274. DOI: 10.1159/000250435.
18. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014; 25 (2): 187–192. DOI: 10.1111/pai.12198.

К.В. Горбунова<sup>1</sup>, С.В. Красильникова<sup>1</sup>, А.С. Колесник<sup>2</sup>, Т.И. Елисеева<sup>1</sup>,  
Д.Ю. Овсянников<sup>3</sup>, Р.Н. Храмова<sup>1</sup>, К.А. Григорьев<sup>1</sup>, Е.В. Жебрак<sup>1</sup>, А.В. Шахов<sup>1</sup>,  
А.Б. Строганов<sup>1</sup>, Н.И. Кубышева<sup>4</sup>

## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПОЛА НА СИНОНАЗАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ,  
г. Нижний Новгород, <sup>2</sup>ООО «РОСТ-клиник», г. Нижний Новгород,  
<sup>3</sup>ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, г. Москва,  
<sup>4</sup>ФГАУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, РФ



В современной литературе отмечается недостаток сведений о влиянии возраста и пола на назальные и синоназальные симптомы у пациентов с сочетанным течением бронхиальной астмы (БА) и аллергического риносинусита (АРС) в детском и подростковом возрасте. Цель исследования: изучить влияние возраста и пола на назальные и синоназальные симптомы у детей и подростков с сочетанным течением БА, аллергического ринита (АР) и/или АРС. Материалы и методы исследования: выполнено одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное исследование пациентов с atopической БА в возрасте от 5 до 17 лет, медианный возраст 12,0 [9,0; 15,0] лет, мальчиков 73,1% (201/275). Исследование проведено на базе ГБУЗ НО ДГКБ № 1 г. Нижнего Новгорода в период с 2017 по 2023 гг. Всем детям выполняли спирометрические исследования и оценку назальных и синоназальных симптомов с использованием опросников TNSS (Total Symptom Nasal Score) и SNOT-22 (SynoNasal Outcome Test-22). Пациенты были разделены на 3 возрастные группы: группа 1 – детский возраст – от 5 до 9 лет, 90 пациентов; группа 2 – ранний подростковый период – от 10 до 14 лет, 111 пациентов; группа 3 – средний подростковый период – от 15 до 17 лет, 74 пациента. Результаты: выраженность назальных симптомов (TNSS) у пациентов с БА статистически значимо возрастала по мере увеличения их возраста, как в общей выборке, так и в выборках мальчиков и девочек ( $p=0,005$ ,  $p=0,020$ ,  $p=0,037$  соответственно). Синоназальные симптомы, оцененные по величине SNOT-22, статистически значимо возрастали по мере взросления пациентов в выборке девочек ( $p=0,002$ ) и не имели статистически значимых различий в различные возрастные периоды у мальчиков ( $p=0,414$ ). Заключение: понимание роли, которую играют половые факторы в формировании и течении АР и АРС у пациентов с БА в детском и подростковом возрасте, может способствовать разработке новых направлений персонализированного ведения данных пациентов с учетом их пола и возраста.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, подростки, аллергический ринит, аллергический риносинусит, возраст, пол.

**Цит.:** К.В. Горбунова, С.В. Красильникова, А.С. Колесник, Т.И. Елисеева, Д.Ю. Овсянников, Р.Н. Храмова, К.А. Григорьев, Е.В. Жебрак, А.В. Шахов, А.Б. Строганов, Н.И. Кубышева. Влияние возраста и пола на синоназальные симптомы у детей и подростков с бронхиальной астмой. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 27–32. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-27-32.

X.V. Gorbunova<sup>1</sup>, S.V. Krasilnikova<sup>1</sup>, A.S. Kolesnik<sup>2</sup>, T.I. Eliseeva<sup>1</sup>,  
D.Yu. Ovsyannikov<sup>3</sup>, R.N. Khramova<sup>1</sup>, K.A. Grigoryev<sup>1</sup>, E.V. Zhebrak<sup>1</sup>,  
A.V. Shakhov<sup>1</sup>, A.B. Stroganov<sup>1</sup>, N.I. Kubysheva<sup>4</sup>

## AGE AND GENDER IMPACT ON SINONASAL SYMPTOMS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, <sup>2</sup>«Alexandria» Clinic, Nizhny Novgorod, <sup>3</sup>Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, <sup>4</sup>Kazan and the Volga Region Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

### Контактная информация:

Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор  
Тел.: +7 (831) 465-66-72  
E-mail: eliseevati@yandex.ru  
Статья поступила 19.02.24  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Eliseeva Tatyana Ivanovna – Doctor of Medical Sciences, Professor  
Phone: +7 (831) 465-66-72  
E-mail: eliseevati@yandex.ru  
Received on Feb. 19, 2024  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

There is a lack of information about the age and gender impact on nasal and sinonasal symptoms in patients with combined bronchial asthma (BA) and allergic rhinosinusitis (ARS) in childhood and adolescence in current bibliographical data. The purpose of this research was to study the influence of age and gender factors on nasal and sinonasal symptoms in children and adolescents with combined asthma, allergic rhinitis (AR) and/or ARS. Materials and methods used: a single-center observational cross-sectional pilot study of patients with atopic asthma aged 5 to 17 y/o was performed, median age 12.0 [9.0; 15.0] years, 73.1% (201/275) boys, in the Nizhny Novgorod City Children's Clinical Hospital No. 1 (Nizhny Novgorod, Russia) in 2017–2023. All children underwent spirometric studies and assessment of nasal and sinonasal symptoms using the TNSS (Total Symptom Nasal Score) and SNOT-22 (SynoNasal Outcome Test-22) questionnaires. The patients were divided into 3 age groups: G1 of 90 aged 5 to 9 y/o, G2 of 111 aged 10 to 14 y/o, and G3 of 74 aged 15 to 17 y/o. Results: the severity of nasal symptoms (TNSS) in patients with asthma increased statistically significantly as their age increased, both in common sample and in the samples of boys and girls ( $p=0.005$ ,  $p=0.020$ ,  $p=0.037$ , respectively). Sinonasal symptoms (assessed with SNOT-22) increased statistically significantly as patients grew older in the sample of girls ( $p=0.002$ ) and did not have statistically significant differences at different age groups in boys ( $p=0.414$ ). Conclusion: understanding the role that gender factors play in the formation and course of AR and ARS in patients with asthma in childhood and adolescence can contribute to the development of new directions for personalized management of these patients taking into account their gender and age.

**Keywords:** bronchial asthma, children, adolescents, allergic rhinitis, allergic rhinosinusitis, age, gender.

**For citation:** X.V. Gorbunova, S.V. Krasilnikova, A.S. Kolesnik, T.I. Eliseeva, D.Yu. Ovsyannikov, R.N. Khramova, K.A. Grigoryev, E.V. Zhebrak, A.V. Shakhov, A.B. Stroganov, N.I. Kubysheva. Age and gender impact on sinonasal symptoms in children and adolescents with bronchial asthma. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 27–32. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-27-32.

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенным коморбидным заболеванием при аллергической бронхиальной астме (БА) у детей и подростков [1, 2]. Показано, что аллергическое воспаление слизистой оболочки (СО) носа при АР распространяется и на СО околоносовых пазух, что свидетельствует о наличии у этих пациентов аллергического риносинусита (АРС) [3, 4]. Сочетанное аллергическое воспаление СО бронхов и синоназальной зоны у пациентов с БА и АРС позволило J. Grossman сформулировать концепцию: «единные дыхательные пути – единая болезнь» [5]. Современные исследования свидетельствуют о том, что сочетание БА и АРС может взаимно влиять на течение обоих заболеваний [6, 7]. Это определяет важность своевременного мониторинга характеристик состояния верхних дыхательных путей (ВДП) и нижних дыхательных путей при ведении этих пациентов. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости АРС увеличивается по мере взросления пациентов, значительно возрастая среди детей старшего возраста и подростков [8]. У детей и подростков с БА риск развития синоназальных проявлений, таких как насморк, заложенность носа и чихание, значительно выше, чем у детей без БА [9]. Вариабельность этих симптомов зависит от возраста. Отмечается, что у детей среди симптомов АРС преобладают симптомы хронического насморка с нарушенным носовым дыханием, в то время как у подростков, особенно при пролонгированном течении АРС,

на первый план выступают такие симптомы, как частые головные боли и снижение учебной продуктивности [10]. Связь этих симптомов с аллергическим поражением ВДП часто недооценивается. Увеличивается количество данных, указывающих и на потенциальное влияние пола на проявления АРС у детей и подростков с БА. У девочек и мальчиков могут отличаться частота, интенсивность и длительность симптомов АРС [11–14]. Это, по-видимому, обусловлено увеличивающейся дифференциацией гормонального профиля в пубертате и различным влиянием мужских и женских половых гормонов как на СО респираторного тракта, так и на иммунологическую реактивность. Вместе с тем в современной литературе отмечается недостаток сведений о влиянии возраста и пола на назальные и синоназальные симптомы у пациентов с БА и АРС в детском и подростковом возрасте. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния возраста и пола на назальные и синоназальные симптомы у детей и подростков с сочетанным течением БА и АРС.

#### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования:** одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное.

Исследование проведено среди пациентов, получавших лечение в связи с атопической БА и имевших назальные или синоназальные жалобы (симптомы) в Детской городской клинической больнице № 1 г. Нижнего Новгорода в 2017–2023 гг.

### Критерии соответствия

*Критериями включения в исследование были:* 1) диагноз БА, установленный в соответствии с действующими международными согласительными документами (GINA, 2016–2022) [1]; 2) наличие у пациентов назальных или синоназальных жалоб и симптомов; 3) возраст пациентов от 5 до 17 лет; 4) сатурация крови  $>96\%$ .

*Критериями невключения были:* 1) наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки; 2) наличие сахарного диабета, аутоиммунных нарушений, первичных иммунодефицитов, онкологических заболеваний; 3) системное применение глюкокортикоидов.

**Объективные измерения.** У всех детей был выявлен симптомокомплекс, характерный для БА и АР; была проведена оценка семейного анамнеза атопии (БА, АР, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, крапивница); получены положительные результаты кожных аллерготестов или выявлены высокие титры специфических иммуноглобулинов класса Е по крайней мере для одного из наиболее распространенных аэроаллергенов Волго-Вятского региона Российской Федерации. Обследование было выполнено в осенне-зимний период, что минимизировало влияние пылевых аллергенов. Лечение БА и сопутствующих заболеваний ВДП проводили в соответствии с имеющимися согласительными документами [1, 15].

**Анализ в подгруппах.** В настоящем исследовании в соответствии с возрастом пациентов выделены группы: детский возраст (ДВ, дети в возрасте от 5 до 9 лет), кроме того, в соответствии с классификацией ВОЗ, выделены группа пациентов раннего подросткового периода (РПП, от 10 до 14 лет) и среднего подросткового периода (СПП, от 15 до 17 лет) [16, 17]. В соответствии с биологическим полом были выделены группы мальчиков и девочек.

**Оценка синоназальных симптомов.** Все пациенты с БА были осмотрены оториноларингологом. Им было проведено рутинное оториноларингологическое обследование в сочетании с определением среднего суммарного балла назальных симптомов (тест TNSS) и оценкой качества жизни пациентов с риносинуситом (SNOT-22). Шкала для оценки симптомов ринита Total Nasal Symptom Score (TNSS) включает в себя 4 вопроса (выраженность ринореи, чихания, зуда, назальной обструкции). Каждый симптом оценивается по 4-балльной шкале от 0 баллов (отсутствие симптома) до 4 баллов (максимальная выраженность симптома) с последующим определением общей суммы баллов, максимальная сумма баллов по шкале – 16 баллов. Тест Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) включает в себя 22 вопроса, каждый из которых оценивается по 6-балльной шкале от 0 до 5 баллов. Вопросы объединены в блоки, оценивающие наиболее важные посиндромные характеристики, определяющие качество жизни пациентов с риносинуситом: ринологический, отофациальный, влияние на качество сна и психовегетативный [18].

Диагностику АР и АРС проводили в соответствии с имеющимися международными рекомендациями [19]. Вовлечение в патологический процесс синусов диагностировали с использованием критериев European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020 [20].

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 13 от 10.10.2016). Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки:** расчет объема выборки предварительно не проводили. Методы обработки отсутствующих данных: отсутствующих данных в исследовании не было.

### Методы статистического анализа данных

Анализ проводили с использованием Statgraphics Centurion v.16 (Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, Virginia, USA). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Данные представлены в виде М [Q1; Q3], где М – медиана, [Q1; Q3] – первый и третий квартили. Различия между двумя независимыми группами были определены с помощью U-критерия Манна–Уитни, в трех и более группах использовали H-критерий Краскела–Уоллиса. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных и относительных значений. Для расчета коэффициента корреляции (R) использовали тест корреляции Спирмена. Статистическая значимость рассматривалась для значений  $p < 0,05$ .

### Результаты

Всего в исследование были включены 275 пациентов, медианный возраст которых составил 12,0 [9,0; 15,0] лет, из них мальчиков 73,1% (201/275). Мальчики и девочки статистически значимо не различались по возрасту – 12,0 [9,0; 15,0] и 11,0 [8,0; 15,0] соответственно ( $p=0,455$ ). Соотношение мальчиков и девочек в исследуемых возрастных группах не имело статистически значимых различий ( $p=0,261$ ) (табл. 1).

У всех пациентов был верифицирован АР, у 84% (231/275) – персистирующий, у 16% (44/275) – интермиттирующий. Выраженность назальных симптомов у пациентов с БА статистически значимо возрастала по мере увеличения их возраста, как в общей группе, так и в группе мальчиков ( $p=0,006$  и  $p=0,016$  соответственно) (табл. 2). При этом в ДВ и в СПП значения TNSS статистически значимо не различались в зависимости от пола ( $p > 0,05$ ), но в РПП значения TNSS девочек были статистически

Таблица 1

Пол наблюдаемых пациентов в различных возрастных группах (n=275)

Пол	Все пациенты (n=275)	Группа 1 5–9 лет (n=90)	Группа 2 10–14 лет (n=111)	Группа 3 15–17 лет (n=74)	Значения р	Попарное сравнение
Мальчики	201 (73,1%)	62 (68,9%)	87 (78,4%)	52 (70,3%)	0,261	$p_{1-2}=0,127$
						$p_{1-3}=0,940$
Девочки	74 (26,9%)	28 (31,1%)	24 (21,6%)	22 (29,7%)		$p_{2-3}=0,211$

Таблица 2

Назальные симптомы (TNSS, баллы) у наблюдаемых пациентов различных возрастных групп

Возрастные группы	Все пациенты	Мальчики	Девочки	Значения р
5–9 лет	5,0 [3,0; 6,0]	5,0 [3,0; 6,0]	4,5 [3,0; 6,0]	0,979
10–14 лет	6,0 [4,0; 7,0]	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [2,5; 6,0]	0,028
15–17 лет	6,0 [4,0; 8,0]	6,5 [4,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,967
Все пациенты	5,0 [4,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [3,0; 6,0]	0,159
Значения р	0,006	0,016	0,101	–

Таблица 3

Синоназальные симптомы (SNOT-22, баллы) у наблюдаемых пациентов различных возрастных групп

Возрастные группы	Все пациенты	Мальчики	Девочки	Значения р
5–9 лет	15,0 [11,0; 21,0]	16,0 [12,0; 23,0]	14,0 [8,5; 21,0]	0,169
10–14 лет	17,0 [10,0; 26,0]	18,0 [12,0; 25,0]	16,5 [9,0; 27,5]	0,424
15–17 лет	18,0 [13,0; 29,0]	15,5 [12,5; 25,5]	22,0 [16,0; 36,0]	0,029
Все пациенты	17,0 [12,0; 24,0]	17,0 [12,0; 24,0]	17,0 [11,0; 24,0]	0,827
Значения р	0,042	0,493	0,004	–

значимо меньше, чем у мальчиков ( $p=0,028$ ). Возможно, это обусловлено активным завершающимся пубертатом и эндокринным дисбалансом в этот возрастной период у девочек, в то время как у мальчиков в РПП, как правило, наблюдается лишь дебют пубертата.

Синоназальные симптомы, оцененные по величине SNOT-22, были выше у более старших пациентов в общей группе и группе девочек. В общей группе и у девочек различия в величине SNOT-22 у детей и подростков разных возрастных групп были статистически значимыми ( $p=0,042$  и  $p=0,004$  соответственно) (табл. 3). В группе мальчиков выраженность синоназальных симптомов статистически значимо не различалась во все возрастные периоды ( $p=0,414$ ). Статистически значимые различия в величине SNOT-22 между мальчиками и девочками выявлены в СПП ( $p=0,029$ ). В ДВ и в РПП значения данного показателя у мальчиков и девочек статистически значимо не различались ( $p>0,05$ ).

Результаты анализа взаимосвязи возраста пациентов и выраженности назальных симптомов согласуются с закономерностями, выявленными при сопоставлении результатов теста TNSS у детей и подростков с БА в различные возрастные периоды. Корреляционные взаимосвязи между значениями теста TNSS и возрас-

том пациентов, как в общей группе, так и в группах мальчиков и девочек, не превышали 0,3, составив соответственно  $r=0,178$ ,  $p=0,003$ ;  $r=0,149$ ,  $p=0,035$ ;  $r=0,244$ ,  $p=0,036$ .

Синоназальные симптомы имели статистически значимую прямую корреляционную взаимосвязь в группе девочек ( $r=0,422$ ,  $p<0,001$ ), в общей группе и группе мальчиков взаимосвязь между данными параметрами не была установлена ( $r=0,162$ ,  $p=0,007$  и  $r=0,048$ ,  $p=0,499$  соответственно).

### Обсуждение

Влияние возраста и пола на течение АР и АРС у пациентов с БА остается предметом активных продолжающихся исследований [12, 13, 21–23]. В настоящей работе нами было оценено влияние возраста и пола на назальные и синоназальные симптомы у детей и подростков с БА. В общей группе пациентов назальные симптомы (TNSS) были выше у пациентов более старшего возраста, различия были статистически значимы в общей группе ( $p=0,006$ ) и группе мальчиков ( $p=0,016$ ) и имели характер тенденции в группе девочек ( $p=0,101$ ). Выраженность назальных симптомов у мальчиков и девочек не имела статистически значимых различий в ДВ и в СПП (все  $p<0,05$ ), в РПП значения TNSS

у девочек были статистически значимо ниже, чем у мальчиков ( $p=0,028$ ). Данный возраст является периодом основного течения и завершения пубертата у девочек, что, возможно, усиливает влияние эндокринных факторов на иммунную систему и симптомы АР. К сожалению, в настоящее время публикации о влиянии возраста на экспрессию назальных симптомов у детей и подростков единичны, в основном представлены анализом встречаемости АР, которая, по мнению большинства авторов, возрастает от детского к подростковому возрасту. При этом в периоде препубертата встречаемость АР несколько выше у мальчиков, тогда как при завершении пубертата наблюдается их выравнивание и/или превалирование встречаемости АР у девочек [12, 24, 25]. Данных о выраженности назальных симптомов у пациентов с БА в различные возрастные периоды с учетом их пола нами в доступной литературе не найдено.

У девочек выраженность синоназальных симптомов была статистически значимо выше в более старшие возрастные периоды ( $p=0,002$ ), в то время как у мальчиков значения SNOT-22 статистически значимо не различались в ДВ, РПП и СПП ( $p=0,414$ ). Различия в значениях SNOT-22 между мальчиками и девочками имели место в СПП ( $p=0,029$ ), при этом показатели SNOT-22 были выше у девочек. Полученные нами данные частично согласуются с результатами Dundervill C. и соавт., продемонстрировавшими, что среди подростков в возрасте от 12 до 18 лет девочки с хроническим риносинуситом (ХРС) имеют более высокий уровень субъективных симптомов по сравнению с мальчиками [10]. Аналогичные данные по экспрессии синоназальных симптомов у пациентов разного пола были получены в исследовании Ference E.H. и соавт., отметивших, что, несмотря на более высокую распространенность ХРС с полипами у мужчин, выраженность симптомов у женщин выше и свидетельствует о более тяжелом течении у них данного заболевания [26]. По данным Lal D. и соавт., в целом женщины с ХРС имели более высокие суммарные баллы SNOT-22, чем мужчины [27, 28]. В то же время по данным Hong S.N. и соавт., общая оценка назальных симптомов у пациентов с АР не имела различий в зависимости от пола [13].

При анализе взаимосвязи возраста пациентов и выраженности как назальных, так и синоназальных симптомов, наиболее статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи были получены у девочек ( $r=0,24$ ,  $p=0,036$  для TNSS и  $r=0,42$ ,  $p<0,001$  для SNOT-22). У мальчиков данная взаимосвязь была слабой для TNSS и отсутствовала для SNOT-22 ( $r=0,14$ ,  $p=0,040$ ;  $r=0,037$ ,  $p=0,599$  соответственно). Усиление симптомов БА, АР и АРС у девочек в подростковом периоде может быть обусловлено эффектами эстрогенов, содержание которых становится максимальным при

достижении пациентками половой зрелости (вторая половина РПП и СПП) [29]. По данным Cai Y.B. и соавт., эстрогены стимулируют выработку Т2-цитокинов, а также выработку эозинофилов в костном мозге и миграцию их в ткани [30]. В то же время фундаментальные исследования свидетельствуют, что мужские половые гормоны сдерживают иммунный ответ 2-го типа и могут играть защитную роль в формировании аллергических заболеваний [22, 23, 31]. Это согласуется с нашими более ранними данными и с результатами исследования DeBoer M.D. и соавт. о положительном влиянии андрогенов на функцию легких и контроль симптомов БА и о слабом вредном влиянии эстрадиола на функцию легких у детей и подростков с БА [21, 22].

Ограничением нашего исследования следует признать одноцентровый и поперечный характер исследования. Также ограничением является отсутствие анализа полового развития подростков и менструального цикла у девушек, что планируется выполнить в дальнейших исследованиях.

### Заключение

Таким образом, возраст и пол могут оказывать модифицирующее влияние на течение АР и АРС у пациентов с БА, заключающееся в большей выраженности симптомов этих заболеваний в подростковом периоде у девочек при определенной стабилизации их у мальчиков. Понимание роли, которую играют половые факторы в формировании АР и АРС у пациентов с БА в различные возрастные периоды, может способствовать разработке новых направлений персонализированного ведения данных пациентов с учетом их пола и возраста.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.





**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Gorbunova X.V.  0000-0003-4985-1546

Krasilnikova S.V.  0000-0001-6153-6691

Kolesnik A.S.  0009-0008-9630-8291

Eliseeva T.I.  0000-0002-1769-3670  
Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X  
Khramova R.N.  0000-0002-2396-5054  
Grigoryev K.A.  0009-0003-6713-5006

Zhebrak E.V.  0000-0001-5468-1313  
Shakhov A.V.  0000-0002-5969-8066  
Stroganov A.B.  0000-0002-4633-2364  
Kubysheva N.I.  0000-0002-5582-5814

## Список литературы

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2020. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). 2020.
2. Овсянников Д.Ю., Елисева Т.И., Халед М. и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 127–137. DOI: 10.24110/0031-403x-2021-100-2-127-137.
3. Красильникова С.В., Елисева Т.И., Ремизова Н.В. и др. Патология носа и параназальных синусов у детей с бронхиальной астмой. Пульмонология. 2012; 4: 45–49. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-4-45-49>.
4. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (Liaison) study. Respir. Res. 2016; 17 (1): 51. DOI: 10.1186/s12931-016-0374-z.
5. Grossman J. One airway, one disease. Chest. 1997; 111 (2) (Suppl.): 11S–16S. DOI: 10.1378/chest.111.2\_supplement.11s.
6. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic rhinitis as different multimorbid treatable traits in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. Glob. 2023; 2 (4): 100134. DOI: 10.1016/j.jacig.2023.100134.
7. Eliseeva TI, Krasilnikova SV, Geppe NA, et al. Effect of Nasal Obstructive Disorders on Sinonasal Symptoms in Children with Different Levels of Bronchial Asthma Control. Can. Respir. J. 2018; 2018: 4835823. DOI: 10.1155/2018/4835823.
8. Licari A, Magri P, De Silvestri A, et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2023; 11 (8): 2547–2556. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.016.
9. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 140 (4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
10. Dundervill C, Al-Asadi Z, Behnke J, et al. Gender Differences in Quality of Life of Adolescent Patients With Chronic Rhinosinusitis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2024; 133 (2): 169–173. DOI: 10.1177/00034894231195662.
11. Pinart M, Keller T, Reich A, et al. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int. Arch. Allergy Immunol. 2017; 172 (4): 224–235. DOI: 10.1159/000464324.
12. Kurukulaarachy RJ, Karmaus W, Raza A, et al. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2011; 41 (6): 851–859. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03765.x.
13. Hong SN, Won JY, Nam EC, et al. Clinical Manifestations of Allergic Rhinitis by Age and Gender: A 12-Year Single-Center Study. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2020; 129 (9): 910–917. DOI: 10.1177/0003489420921197.
14. Ekpru CD, Silveyra P. Sex Differences in Airway Remodeling and Inflammation: Clinical and Biological Factors. Front. Allergy. 2022; 3: 875295. DOI: 10.3389/falgy.2022.875295.
15. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32: 393–447. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4>.
16. Карен М., Роберт К. Основы педиатрии по Нельсону. Пер. с англ. Е.В. Токаревой. 8-е изд. М.: Эксмо, 2021: 848.
17. Christie D, Viner R. Adolescent development. BMJ. 2005; 330 (7486): 301–304. DOI: 10.1136/bmj.330.7486.301.
18. Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin. Otolaryngol. 2009; 34 (5): 447–454. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.
19. Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. Int. Forum. Allergy. Rhinol. 2023; 13 (4): 293–859. DOI: 10.1002/alar.23090.
20. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020; 58 (Suppl. S29): 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
21. DeBoer MD, Phillips BR, Mauger DT, et al. Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma. BMC Pulm. Med. 2018; 18 (1): 58. DOI: 10.1186/s12890-018-0612-x.
22. Laffont S, Blanquart E, Guery JC. Sex Differences in Asthma: A Key Role of Androgen-Signaling in Group 2 Innate Lymphoid Cells. Front. Immunol. 2017; 8: 1069. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01069.
23. Miyasaka T, Dobashi-Okuyama K, Kawakami K, et al. Sex Plays a Multifaceted Role in Asthma Pathogenesis. Biomolecules. 2022; 12 (5): 650. DOI: 10.3390/biom12050650.
24. Frohlich M, Pinart M, Keller T, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. Clinical and Translational Allergy. 2017; 7: 44. DOI: 10.1186/s13601-017-0176-5.
25. Keller T, Hohmann C, Standl M, et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty - a study by MeDAL. Allergy. 2018; 73 (3): 602–614. DOI: 10.1111/all.13312.
26. Ference EH, Tan BK, Hulse KE, et al. Commentary on gender differences in prevalence, treatment, and quality of life of patients with chronic rhinosinusitis. Allergy Rhinol. (Providence). 2015; 6 (2): 82–88. DOI: 10.2500/ar.2015.6.0120.
27. Lal D, Rounds AB, Divekar R. Gender-specific differences in chronic rhinosinusitis patients electing endoscopic sinus surgery. Int. Forum. Allergy Rhinol. 2016; 6 (3): 278–286. DOI: 10.1002/alar.21667.
28. Lal D, Golisch KB, Elwell ZA, et al. Gender-specific analysis of outcomes from endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Int. Forum. Allergy Rhinol. 2016; 6 (9): 896–905. DOI: 10.1002/alar.21773.
29. Wei J, Gerlich J, Genuneit J, et al. Hormonal factors and incident asthma and allergic rhinitis during puberty in girls. Annals of Allergy, Asthma & Immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2015; 115 (1): 21–27 e2. DOI: 10.1016/j.anai.2015.04.019.
30. Cai Y, Zhou J, Webb DC. Estrogen stimulates Th2 cytokine production and regulates the compartmentalisation of eosinophils during allergen challenge in a mouse model of asthma. Int. Arch. Allergy Immunol. 2012; 158 (3): 252–260. DOI: 10.1159/000331437.
31. Reddy KD, Oliver BGG. Sexual dimorphism in chronic respiratory diseases. Cell Biosci. 2023; 13 (1): 47. DOI: 10.1186/s13578-023-00998-5.

К.В. Горбунова<sup>1</sup>, М.А. Карпенко<sup>2</sup>, Т.И. Елисеева<sup>1</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>2</sup>,  
Р.Н. Храмова<sup>1</sup>, А.А. Редькин<sup>1</sup>, А.К. Голубцова<sup>1</sup>, М.Р. Зантария<sup>1</sup>,  
А.Б. Строганов<sup>1</sup>, О.В. Халецкая<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ НИЗКОЙ МАССЫ ТЕЛА НА ПАРАМЕТРЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И УРОВЕНЬ ЭОЗИНОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ,  
г. Нижний Новгород, <sup>2</sup>ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы,  
г. Москва, РФ



Данные о влиянии индекса массы тела (ИМТ) и низкой массы тела (МТ) на функции легких и уровень эозинофилов периферической крови у детей и подростков с бронхиальной астмой (БА) противоречивы. Цель исследования: изучить взаимосвязь ИМТ, показателей спирометрии и уровня эозинофилов периферической крови у детей и подростков с БА. Материалы и методы исследования: исследование одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное. Обследовано 240 детей и подростков с БА, медианный возраст 12,0 [9,0; 15,0] лет, мальчиков 68,8% (165/240). Выполнены антропометрические измерения с расчетом ИМТ и zИМТ. Выделены группы пациентов с нормальной МТ (группа 1, значения ИМТ от  $-1Z$  до  $+1Z$ ) и с низкой МТ (группа 2, значения ИМТ менее  $-1Z$ ). Анализировали следующие параметры спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) и соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (абсолютные значения и Z-значения показателей). Результаты: абсолютные показатели ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с низкой МТ были несколько ниже, чем у пациентов с нормальной МТ, различия имели характер тенденции ( $p=0,055$  и  $p=0,108$  соответственно). При этом zФЖЕЛ и zОФВ<sub>1</sub> у пациентов с низкой МТ были статистически значимо ниже, чем у пациентов с нормальной МТ, составив соответственно для zФЖЕЛ  $0,440 \pm 1,210$  и  $1,06 \pm 1,130$  ( $p<0,001$ ) и для zОФВ<sub>1</sub>  $-0,241 [-0,974; 0,576]$  и  $0,304 [-0,397; 1,00]$  ( $p=0,002$ ). Значения как ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, так и zОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ между данными группами ИМТ не имели статистически значимых различий ( $p=0,462$  и  $p=0,300$ ). Анализ взаимосвязей zИМТ и z-значений спирометрических параметров позволил выявить значимую прямую взаимосвязь zИМТ и zФЖЕЛ ( $R=0,308$ ,  $p<0,001$ ), а также прямую, значимую, но менее выраженную взаимосвязь zИМТ и zОФВ<sub>1</sub> ( $R=0,20$ ,  $p=0,002$ ). Взаимосвязь zИМТ и zОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ имела отрицательный характер ( $R=-0,11$ ) и не имела статистической значимости ( $p=0,097$ ). Абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови было значимо выше у пациентов с низкой МТ ( $p=0,006$ ) и имело значимую отрицательную взаимосвязь с zИМТ ( $R=-0,217$ ,  $p=0,023$ ). Заключение: у пациентов детского и подросткового возраста с БА с низкой МТ значения zФЖЕЛ и zОФВ<sub>1</sub> ниже, а абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови выше, чем у пациентов с нормальной МТ. Поддержание нутритивного статуса может являться важным компонентом формирования органов дыхания и адекватного иммунного ответа у детей и подростков с БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, подростки, спирометрия, низкая масса тела, индекс массы тела, эозинофилы.

**Цит.:** К.В. Горбунова, М.А. Карпенко, Т.И. Елисеева, Д.Ю. Овсянников, Р.Н. Храмова, А.А. Редькин, А.К. Голубцова, М.Р. Зантария, А.Б. Строганов, О.В. Халецкая. Влияние низкой массы тела на параметры внешнего дыхания и уровень эозинофилов периферической крови у детей и подростков с бронхиальной астмой. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 33–38. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-33-38.

### Контактная информация:

Горбунова Ксения Викторовна – врач педиатр  
Тел.: +7 (831) 465-66-72  
E-mail: ksenya.gorbunova@mail.ru  
Статья поступила 19.02.24  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Gorbunova Xenia Viktorovna – Pediatric Physician  
Phone: +7 (831) 465-66-72  
E-mail: ksenya.gorbunova@mail.ru  
Received on Feb. 19, 2024  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

## LOW BODY WEIGHT INFLUENCE AT THE EXTERNAL RESPIRATORY PARAMETERS AND THE PERIPHERAL BLOOD EOSINOPHILS COUNT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, <sup>2</sup>Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Current data on the body mass index (BMI) and low body weight (BW) influence at the lung function and peripheral blood eosinophils count in children and adolescents with bronchial asthma (BA) are contradictory. The purpose of this research was to study the relationship between BMI, spirometry parameters and the level of peripheral blood eosinophils in children and adolescents with BA. Materials and methods used: a single-center observational cross-sectional pilot study of 240 children and adolescents with BA of median age 12.0 [9.0; 15.0] y/o, of which 165 (68.8%) were boys, who were divided into two groups based on anthropometric measurements performed to calculate BMI and zBMI: G1 of those with normal BW (BMI  $-1Z$  to  $+1Z$ ) and G2 with LBW (BMI below  $-1Z$ ). The following spirometry parameters were analyzed: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and FEV1/FVC ratio (absolute values and Z-scores). Results: absolute values of FVC and FEV1 in LBW patients were slightly lower than in patients with normal BW, the differences were trendy ( $p=0.055$  and  $p=0.108$ , respectively). At the same time, zFVC and zFEV1 in low BW patients were statistically significantly lower than in patients with normal BW, amounting to  $0.440 \pm 1.210$  and  $1.06 \pm 1.130$  ( $p<0.001$ ) for zFVC, respectively, and for zFEV1  $-0.241 [-0.974; 0.576]$  and  $0.304 [-0.397; 1.00]$  ( $p=0.002$ ). The values of both FEV1/FVC and zFEV1/FVC between these BMI groups did not have statistically significant differences ( $p=0.462$  and  $p=0.300$ ). Analysis of the relationships between zBMI and z-values of spirometric parameters revealed a significant direct relationship between zBMI and zFVC ( $R=0.308$ ,  $p<0.001$ ), as well as a direct, significant, but less pronounced relationship between zBMI and zFEV1 ( $R=0.20$ ,  $p=0.002$ ). The relationship between zBMI and zFEV1/FVC was negative ( $R=-0.11$ ) and did not have statistical significance ( $p=0.097$ ). The absolute content of eosinophils in peripheral blood was significantly higher in patients with low BW ( $p=0.006$ ) and had a significant negative relationship with zBMI ( $R=-0.217$ ,  $p=0.023$ ). Conclusion: zFVC and zFEV1 values are lower in children and adolescents with BA and low BW and the absolute count of eosinophils in peripheral blood is higher than in patients with normal BW. Therefore, maintaining nutritional status may be an important component of the formation of the respiratory system and an adequate immune response in children and adolescents with BA.

**Keywords:** bronchial asthma, BA, children, adolescents, spirometry, low body weight, LBW, BW, body mass index, BMI, eosinophils.

**For citation:** X.V. Gorbunova, M.A. Karpenko, T.I. Eliseeva, D.Yu. Ovsyannikov, R.N. Khramova, A.A. Redkin, A.K. Golubtsova, M.R. Zantariya, A.B. Stroganov, O.V. Khaletskaya. Low body weight influence at the external respiratory parameters and the peripheral blood eosinophils count in children and adolescents with bronchial asthma. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 33–38. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-33-38.

Влияние нарушений питания на течение бронхиальной астмы (БА) продолжает находиться в фокусе внимания специалистов. Большинство исследований сосредоточены на изучении взаимосвязи избыточной массы тела (МТ) и ожирения с респираторными заболеваниями [1–4]. Однако в последние годы появляется все больше доказательств, что низкая МТ также может негативно воздействовать на течение респираторной патологии, включая БА [5, 6]. Как антенатальные, так и постнатальные нарушения питания могут негативно влиять на формирование респираторной системы [7].

Имеются данные, что при значимом снижении содержания жира у детей наблюдаются нарушения роста легких и снижение их функции [8]. Показано также, что низкая МТ ассоциирована со снижением уровня контроля БА [9]. Тем не менее механизмы негативного влияния низкой МТ на течение БА нельзя считать установленными. Если влияние ожирения на спирометрические параметры у пациентов с БА детского и подросткового возраста во многом изучено, то влияние низкой МТ на данные параметры исследовано недостаточно и остается предметом дискуссии [1, 3, 4, 10–12].

Целью исследования было изучение взаимосвязи индекса МТ (ИМТ), показателей спирометрии и уровня эозинофилов периферической крови у детей и подростков с БА.

### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования:** одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное.

Исследование проведено среди пациентов, получавших лечение в связи с атопической БА в Детской городской клинической больнице № 1 г. Нижний Новгород в 2018–2024 гг.

### Критерии соответствия

**Критерии включения в исследование:**

1) диагноз БА, установленный в соответствии с действующими международными согласительными документами (GINA, 2018–2020) опытными аллергологами и пульмонологами; 2) возраст пациентов от 6 лет до 17 лет; 3) сатурация кислорода  $>95\%$ .

**Критерии не включения:** 1) пациенты с ИМТ более  $+1Z$ ; 2) наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки; 3) наличие сахарного диабета, аутоиммунных нарушений, первичного иммунодефицита и онкологических заболеваний; 4) системное применение глюкокортикоидов.

**Объективные измерения.** У всех пациентов произведена оценка основных антропометрических показателей (рост, МТ, ИМТ) с помощью разработанных ВОЗ таблиц, с учетом пола и возраста (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards>). Измерения производили без обуви, верхней одежды и головного убора. Расчет ИМТ проводили по формуле:  $МТ\ (кг)/рост\ (м)^2$ .

**Оценка функции внешнего дыхания.** Спирометрические исследования проводили с использованием пневмоспирометра Mastercreen (Jaeger, Германия). Анализировали следующие параметры спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) и соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (абсолютные значения и Z-значения показателей). Данные спирометрии измеряли в абсолютных значениях и рассчитывали индекс ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Z-критерии ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> (zFVC и zFEV<sub>1</sub> соответственно) были рассчитаны с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких (<http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>), созданного при поддержке Европейского респираторного общества (ERS, <https://www.ersnet.org>).

### Анализ в подгруппах:

Согласно данным оценки ИМТ исследуемые были разделены на 2 группы:

- группа 1 – нормальная МТ (значения ИМТ от  $-1Z$  до  $+1Z$ );
- группа 2 – низкая МТ (значения ИМТ менее  $-1Z$ ).

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета

№ 13 от 10.10.2016. Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки**

Исследование было пилотным, поэтому расчет объема выборки не проводили.

**Методы обработки отсутствующих данных**

В исследование были включены пациенты, не имеющие пропусков в данных.

**Методы статистического анализа данных**

Анализ проводили с использованием Statgraphics Centurion v.16. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Данные представлены в виде  $M \pm sd$ , где  $M$  – среднее значение,  $sd$  – стандартное отклонение для выборок, имеющих нормальное распределение. Для сравнения количественных переменных в двух независимых группах использовали парный t-критерий Стьюдента. Данные для выборок, отличных от нормального распределения, представлены в виде  $M [Q1; Q3]$ , где  $M$  – медиана,  $[Q1; Q3]$  – значения первого и третьего квартилей. Для их сравнения в двух независимых группах использовали критерий Манна–Уитни. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость рассматривалась для значений  $p < 0,05$ .

### Результаты

Всего в исследование были включены 240 пациентов в возрасте 12,0 [9,0; 15,0] лет, мальчиков 68,8% (табл. 1). Дети с низкой и нормальной МТ статистически значимо не различались по возрасту, по соотношению мальчиков и девочек, абсолютным значениям роста ( $p > 0,05$ ). В то же время значения Z роста у детей с низкой МТ были статистически значимо ниже, чем у пациентов с нормальной МТ, что, очевидно, отражает более низкое физическое развитие пациентов 1-й группы ( $p = 0,011$ ). Как ИМТ, так и zИМТ были ожидаемо статистически значимо ниже у пациентов с низкой МТ ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с низкой МТ по сравнению с пациентами, имевшими нормальную МТ, были отмечены более низкие значения ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> (табл. 2). Различия имели характер тенденции для абсолютных значений ФЖЕЛ ( $p = 0,055$ ) и ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,105$ ) и были статистически значимы для zФЖЕЛ ( $p < 0,001$ ) и zОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,003$ ). В то же время показатели соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у пациентов с низкой МТ и нормальной МТ статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

Анализ взаимосвязей zИМТ и z-значений спирометрических параметров позволил выя-

Характеристика наблюдаемых пациентов

Параметры	Все пациенты (n=240)	Пациенты с низкой МТ (n=78)	Пациенты с нормальной МТ (n=162)	p
Возраст, годы	12,0 [9,0; 15,0]	12,0 [9,0; 15,0]	12,0 [9,0; 15,0]	0,820
Пол, мальчики, абс. (%)	165/240 (68,8%)	55/78 (70,5%)	110/162 (67,9%)	0,683
Рост, см	153,0 [135,0; 171,0]	149,0 [134,0; 171,0]	153,0 [135,0; 171,0]	0,372
Z роста	0,312±0,920	0,095±0,787	0,417±0,912	0,011
МТ, кг	39,6 [29,0; 55,1]	35,0 [25,0; 49,5]	41,3 [31,0; 59,0]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,2 [15,6; 16,8]	15,0 [13,9; 19,8]	18,0 [16,5; 19,2]	<0,001
ЗИМТ	-0,24 [-1,2; 0,18]	-1,46 [-1,99; -1,21]	0,02 [-0,24; 0,32]	<0,001

Таблица 2

Спирометрические показатели у наблюдаемых пациентов с низкой и нормальной МТ (n=240)

Параметры	Все пациенты (n=240)	Пациенты с низкой МТ (n=78)	Пациенты с нормальной МТ (n=162)	p
ФЖЕЛ, л	3,13 [2,44; 4,44]	2,90 [2,16; 4,08]	3,20 [2,56; 4,56]	0,055
zФЖЕЛ	0,859±1,140	0,440±1,208	1,061±1,048	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , л	2,50 [1,85; 3,66]	2,33 [1,76; 3,29]	2,56 [1,91; 3,76]	0,105
zОФВ <sub>1</sub>	0,191 [-0,675; 0,852]	-0,241 [-0,974; 0,576]	0,304 [-0,397; 1,004]	0,003
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	81,4 [71,7; 86,0]	81,3 [72,9; 88,3]	81,4 [71,4; 85,8]	0,462
zОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	-1,05±1,31	-0,93±1,48	-1,11±1,22	0,300

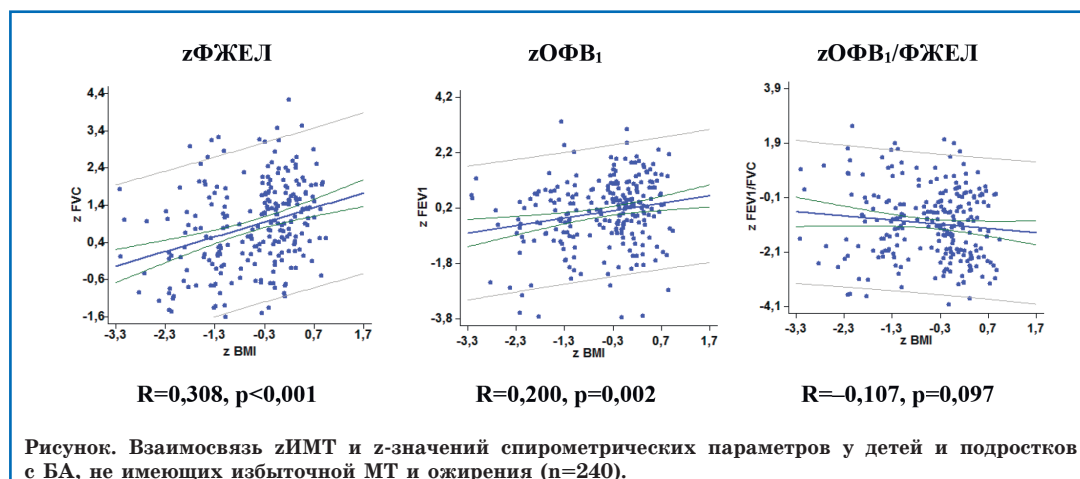
вить статистически значимую прямую взаимосвязь zИМТ и zФЖЕЛ ( $R=0,308$ ,  $p<0,001$ ), а также прямую статистически значимую, но менее выраженную взаимосвязь zИМТ и zОФВ<sub>1</sub> ( $R=0,200$ ,  $p=0,002$ ) (см. рисунок). Таким образом, по данным исследования, снижение МТ сопровождалось снижением показателей ФЖЕЛ и, в меньшей степени, показателей ОФВ<sub>1</sub>. Взаимосвязь zИМТ и zОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ имела отрицательный характер ( $R=-0,107$ ) и не имела статистической значимости ( $p=0,097$ ).

Абсолютное количество эозинофилов в периферической крови, определенное в день выполнения спирометрии, было статистически значимо выше у пациентов с низкой МТ ( $0,369$  [ $0,285$ ;  $0,720$ ]  $\times 10^9$ /л) по сравнению с пациентами с нормальной МТ ( $0,270$  [ $0,110$ ;  $0,400$ ]  $\times 10^9$ /л,  $p=0,004$ ). Получена отрицательная статистически значимая взаимосвязь между zИМТ

и абсолютным содержанием эозинофилов в периферической крови ( $R=-0,217$ ,  $p=0,023$ ).

### Обсуждение

В настоящем поперечном исследовании нами проведено сравнение основных спирометрических параметров у детей с БА, имеющих низкую и нормальную МТ. Установлено, что дети с низкой МТ по сравнению с пациентами с нормальной МТ имели более низкие значения ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>. Различия имели характер тенденции для абсолютных значений ФЖЕЛ ( $p=0,055$ ) и ОФВ<sub>1</sub> ( $p=0,105$ ) и были статистически значимы для zФЖЕЛ ( $p<0,001$ ) и zОФВ<sub>1</sub> ( $p=0,003$ ). Статистически значимо более низкие значения zФЖЕЛ у пациентов с БА, имеющих низкую МТ, могут быть проявлением фундаментальных закономерностей развития и формирования органов дыхания у детей и подростков, как в



антенатальном, так и постнатальном периодах [7]. Возможно, что недостаточное физическое развитие и снижение нутритивного статуса в детском и подростковом возрасте могут оказывать тормозящее влияние на постнатальное формирование органов дыхания у пациентов и на особенности течения хронической респираторной патологии, включая БА.

Были выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи  $z_{ИМТ}$  с  $z_{ФЖЕЛ}$  и с  $z_{ОФВ_1}$ , более выраженные с  $z_{ФЖЕЛ}$  ( $R=0,308$ ,  $p<0,001$  и  $R=0,200$ ,  $p=0,002$  соответственно). Полученные данные согласуются с результатами исследования Senevirathna N. и соавт., выявивших, что низкая МТ была независимо связана со снижением ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> у здоровых детей 5–7 лет [13]. Аналогичные результаты о снижении ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> на большой когорте здоровых взрослых с низким ИМТ ( $<18,5$  кг/м<sup>2</sup>) были получены в исследовании Do J.G. и соавт. [6]. Полагают, что более низкие параметры ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> у лиц с низкой МТ могут быть обусловлены сниженной массой мышц брюшной полости, диафрагмы и грудной стенки [14]. В то же время взаимосвязь  $z_{ИМТ}$  с  $z_{ОФВ_1/ФЖЕЛ}$ , основным спирометрическим параметром, отражающим бронхиальную проходимость, была отрицательной, слабой и не имела статистической значимости ( $R=-0,107$ ,  $p=0,097$ ). Таким образом, снижение МТ сопровождается преимущественно определенными рестриктивными, а не обструктивными влияниями у пациентов с БА детского и подросткового возраста. Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования Do J.G. и соавт., продемонстрировавших, что у взрослых здоровых пациентов с низкой МТ имеют место статистически значимо более высокие значения соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ по сравнению с лицами, имеющими нормальную МТ [6].

Абсолютное число эозинофилов в периферической крови у детей с низкой МТ было статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной МТ ( $p=0,004$ ). Нами получена статистически значимая обратная взаимосвязь между  $z_{ИМТ}$  и количественным содержанием эозинофилов в периферической крови ( $R=-0,217$ ,  $p=0,023$ ). Это может отражать более выраженные системные проявления аллергического эозинофильного воспаления у пациентов с БА и низкой МТ по сравнению с пациентами, имеющими нормальную МТ. По мнению Sapartini G. и соавт., низкий уровень лептина во время недостаточного питания вызывает дисбаланс

Т-хелперов (Th) Th1-Th2 в сторону Th2, что приводит к увеличению продукции интерлейкина-4 и общего IgE [8].

К ограничениям данного исследования можно отнести его одноцентровой и поперечный характер, а также отсутствие в исследовании данных о гестационном возрасте и антропометрических параметрах пациентов при рождении. Кроме того, в настоящем исследовании не был выполнен анализ состава тела пациентов, не были учтены половые и возрастные особенности, что планируется выполнить в следующих исследованиях.

### Заключение

Таким образом, у пациентов детского и подросткового возраста с БА с низкой МТ значения  $z_{ФЖЕЛ}$  и  $z_{ОФВ_1}$  ниже, а абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови выше, чем у пациентов с нормальной МТ. Поддержание нутритивного статуса может являться важным компонентом формирования органов дыхания и адекватного иммунного ответа у детей и подростков с БА.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Gorbunova X.V.  0000-0003-4985-1546

Karpenko M.A.  0000-0001-7937-722X

Eliseeva T.I.  0000-0002-1769-3670

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X

Khramova R.N.  0000-0002-2396-5054

Redkin A.A.  0009-0008-7251-6088

Golubtsova A.K.  0009-0005-5221-6297

Zantariya M.R. 0009-0000-9784-2930

Stroganov A.B.  0000-0002-4633-2364

Khaletskaya O.V.  0000-0002-8531-3174

### Список литературы

1. Ferreira MS, Marson FAL, Wolf VLW, et al. Lung function in obese children and adolescents without respiratory disease: a systematic review. BMC Pulm. Med. 2020; 20 (1): 281. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01306-4>. PMID: 33115462.

2. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. Multidiscip. Respir. Med. 2016 Jul 12; 11: 28. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0066-z>. PMID: 27408717.

3. Храмова Р.Н., Туш Е.В., Храмов А.А. и др. Взаимосвязь показателей нутритивного статуса и спирометрических параметров у детей с бронхиальной астмой. Современные технологии в медицине. 2020; 3: 12–25. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.3.02>. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-pokazateley-nutritivnogo-statusa-i-spirometricheskikh-parametrov-u-detey-s-bronhialnoy-astмой> (дата обращения: 23.01.2024).

4. Храмова Р.Н., Елисеева Т.И., Туш Е.В. и др. Влияние абдоминального типа ожирения на параметры внешнего дыхания у детей и подростков с бронхиальной астмой. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (2): 12–18. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-12-18.

5. Moser JS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernandez AA, et al. La Red ILI 002 Study Group. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. Influenza Other Respir. Viruses. 2019 Jan; 13 (1): 3–9. <https://doi.org/10.1111/irv.12618>. PMID: 30515985.

6. Do JG, Park CH, Lee YT, Yoon KJ. Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: A cross-sectional study in Korean population. Sci. Rep. 2019; 9: 14308. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50488-3>. PMID: 31586079.

7. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Макаренко Е.В., Карпенко М.А. Современные представления о развитии и нарушениях развития легких у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2021; 9 (3): 19–30. <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/90847/>

8. Sapatini G, Wong GW, Indrati AR, et al. Stunting

as a Risk Factor for Asthma: The Role of Vitamin D, Leptin, IL-4, and CD23+. Medicina. 2022; 58 (9): 1236. DOI: 10.3390/medicina58091236.

9. Furukawa T, Hasegawa T, Suzuki K, et al. Influence of underweight on asthma control. Allergol. Int. 2012 Sep; 61 (3): 489–496. <https://doi.org/10.2332/allergolint.12-OA-0425>. PMID: 22824977.

10. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedorn JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults – A Meta-analysis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018 Mar-Apr; 6 (2): 570–581.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.010>. PMID: 2896754612.

11. Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, et al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. Pediatr. Pulmonol. 2014 Oct; 49 (10): 1003–1010. <https://doi.org/10.1002/ppul.22915> PMID: 24167154.

12. Liyanage G, Jayamanne BD, Aaqiff M, Sriwardhana D. Effect of body mass index on pulmonary function in children. Ceylon Med. J. 2016 Dec 30; 61 (4): 163–166. DOI: 10.4038/cmj.v61i4.8382. PMID: 28076945.

13. Senevirathna N, Amarasingi L, Jayamanne D, et al. Thinness negatively affects lung function among Sri Lankan children. PLoS One. 2022 Aug 2; 17 (8): e0272096. DOI: 10.1371/journal.pone.0272096. PMID: 35917365. PMCID: PMC9345351.

14. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Wood LG. Lean mass, not fat mass, is associated with lung function in male and female children with asthma. Pediatr. Res. 2014. Jan; 75 (1–1): 93–98. DOI: 10.1038/pr.2013.181.

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-38-43  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-38-43>

Р.Н. Храмова<sup>1</sup>, Т.И. Елисеева<sup>1</sup>, М.А. Карпенко<sup>2</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>2</sup>,  
А.П. Замятина<sup>1</sup>, О.В. Халецкая<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОСТАВА ТЕЛА НА ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ДИСАНАПСИСА У ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, им. Патриса Лумумбы, г. Москва, РФ



Сообщается о возрастании частоты встречаемости дисанапсиса у пациентов с бронхиальной астмой (БА) по мере увеличения массы тела (МТ) пациентов, однако влияние состава тела, а именно его жирового компонента, на частоту встречаемости дисанапсиса в настоящее время не изучено. Цель исследования: изучить влияние антропометрических показателей и состава тела на встречаемость дисанапсиса у подростков с БА. Материалы и методы исследования: проведено одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное исследование подростков в возрасте от 12 до 17 лет с БА. Исследование проведено на базе ГБУЗ НО ДГКБ № 1 (г. Нижний Новгород) в период с 2017 по 2023 гг. Всем участникам проведены измерение антропометрических и спирометрических показателей, определение состава тела, диагностика дисанапсиса. Дисанапсис диагностирован при одновременном выполнении трех условий: 1) высокий или высоко-нормальный z форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (более 0,674); 2) нормальный z объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) (более –1,645);

### Контактная информация:

Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор

Тел.: +7 (831) 465-66-72

E-mail: [eliseevati@yandex.ru](mailto:eliseevati@yandex.ru)

Статья поступила 19.02.24

Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Eliseeva Tatyana Ivanovna – Doctor of Medical

Sciences, Professor

Phone: +7 (831) 465-66-72

E-mail: [eliseevati@yandex.ru](mailto:eliseevati@yandex.ru)

Received on Feb. 19, 2024

Submitted for publication on Mar. 29, 2024

3) низкий индекс ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (менее 80%). Результаты: обследованы 101 подросток с БА (мальчики 71,3%), медианный возраст составил 15,0 [13,0; 16,0] лет. Показатели содержания жира статистически значимо различались ( $p < 0,001$ ) в зависимости от выделенных групп по индексу МТ (ИМТ). Содержание жира в организме среди пациентов с нормальной МТ у 12,1% (7/58) пациентов было повышено, у 34,5% (20/58) – снижено; среди пациентов с избыточной МТ у 8,3% (3/36) было понижено, у 41,7% (15/36) было нормальным; у всех 7 пациентов с ожирением было повышено. В группе пациентов с нормальной МТ встречаемость дисанатпсиса составила 19,0% (11/58), среди пациентов с избыточной МТ и ожирением – 46,5% (20/43,  $p = 0,003$ ). Среди пациентов с различным содержанием жира в организме встречаемость дисанатпсиса составила: с пониженным содержанием жира – 17,4% (4/23), с нормальным содержанием жира – 26,1% (12/46), с повышенным содержанием жира – 46,9% (15/32,  $p = 0,042$ ). Заключение: встречаемость дисанатпсиса у детей и подростков с БА возрастает как по мере увеличения ИМТ, так и по мере увеличения содержания жира в организме пациентов. Увеличение МТ и содержания жира в организме могут способствовать формированию и сохранению обструктивного паттерна внешнего дыхания у детей и подростков с БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, подростки, дисанатпсис, избыточная масса тела, ожирение, процентное содержание жира в организме.

**Цит.:** Р.Н. Храмова, Т.И. Елисеева, М.А. Карпенко, Д.Ю. Овсянников, А.П. Замятина, О.В. Халецкая. Влияние антропометрических показателей и состава тела на встречаемость дисанатпсиса у подростков с бронхиальной астмой. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 38–43. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-38-43.

R.N. Khramova<sup>1</sup>, T.I. Eliseeva<sup>1</sup>, M.A. Karpenko<sup>2</sup>, D.Yu. Ovsyannikov<sup>2</sup>,  
A.P. Zamyatina<sup>1</sup>, O.V. Khaletskaya<sup>1</sup>

## ANTHROPOMETRIC INDICATORS AND BODY COMPOSITION IMPACT ON THE INCIDENCE OF DYSPANAPSIS IN ADOLESCENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, <sup>2</sup>Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Increase in the dysanapsis incidence in patients with bronchial asthma (BA) has been reported as the patients' body weight (BW) increases, but the effect of body composition, namely its fat component, on the incidence of dysanapsis has not yet been studied. The purpose of this research was to study the anthropometric indicators and body composition impact on the incidence of dysanapsis in adolescents with AD. Materials and methods used: a single-center observational cross-sectional pilot study of 101 adolescents (71.3% boys) aged 12 to 17 y/o (15.0 [13.0; 16.0] y/o median) with AD was conducted in the Nizhny Novgorod City Children's Clinical Hospital № 1 (Nizhny Novgorod, Russia) in 2017–2023. All participants underwent measurement of anthropometric and spirometric indicators, determination of body composition and diagnosis for dysanapsis. Dysanapsis is diagnosed when three conditions are met simultaneously: 1) high or high-normal z of forced vital capacity (FVC) (over 0.674); 2) normal z forced expiratory volume in 1 s (FEV1) (over –1.645); and 3) low FEV1/FVC index (below 80%). Results: fat ratio differed statistically significantly ( $p < 0,001$ ) depending on the selected groups according to the body mass index (BMI). The body fat content among patients with normal body weight was increased in 12.1% (7/58) of patients, and decreased in 34.5% (20/58); among patients with excess BW, 8.3% (3/36) had decreased weight, 41.7% (15/36) had normal weight; in all 7 obese patients it was increased. In the group of patients with normal BW, the incidence of dysanapsis was 19.0% (11/58), among patients with overweight and obesity – 46.5% (20/43,  $p = 0,003$ ). Among patients with different body fat content, the incidence of dysanapsis was: with a reduced fat content – 17.4% (4/23), with a normal fat content – 26.1% (12/46), with an increased fat content – 46.9% (15/32,  $p = 0,042$ ). Conclusion: the incidence of dysanapsis in children and adolescents with AD increases both as BMI increases and as the fat content in the patients' body increases. An increase in body weight and body fat content may contribute to the formation and maintenance of an obstructive external respiration pattern in children and adolescents with BA.

**Keywords:** bronchial asthma, adolescents, dysanapsis, overweight, obesity, body fat ratio.

**For citation:** R.N. Khramova, T.I. Eliseeva, M.A. Karpenko, D.Yu. Ovsyannikov, A.P. Zamyatina, O.V. Khaletskaya. Anthropometric indicators and body composition impact on the incidence of dysanapsis in adolescents with bronchial asthma. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 38–43. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-38-43.

Дисанапсис (англ. – dysanapsis) – несоответствие размера или роста дыхательных путей (ДП) объема или росту паренхимы легких, при этом диаметр ДП диспропорционально меньше объема паренхимы легких. Первоначально дисанапсис был описан как спирометрический феномен, встречающийся у здоровых взрослых [1]. В настоящее время дисанапсис рассматривается как важный неиммунный механизм формирования бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких [2, 3]. Дисанапсис развивается преимущественно в детском и подростковом возрасте в период развития респираторной системы. Механизмы формирования дисанапсиса уточняются [3–6]. Частота встречаемости дисанапсиса у детей с БА возрастает по мере увеличения массы тела (МТ) [5, 7]. У детей с избыточной МТ и ожирением, диагностированными на основе индекса МТ (ИМТ), встречаемость дисанапсиса статистически значимо выше, чем у детей с пониженной и нормальной МТ [7]. Однако ИМТ является скрининговым показателем и может не отображать состав тела и содержание жира в организме. В исследовании M.S. Ferreira и соавт. был выполнен анализ взаимосвязи индекса дисанапсиса и состава тела, однако индекс дисанапсиса не полностью отражает наличие или отсутствие у пациентов дисанапсиса [8]. Данные о влиянии состава тела, а именно его жирового компонента, на частоту встречаемости дисанапсиса нами в доступной литературе не найдены. Таким образом, влияние состава тела на встречаемость дисанапсиса у детей и подростков с БА нельзя считать установленным. В связи с этим целью исследования явилось изучение влияния антропометрических показателей и состава тела у подростков с БА на встречаемость дисанапсиса.

### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования:** одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное исследование. Данные были получены от детей и подростков, получавших лечение от atopической БА в Детской городской клинической больнице № 1 г. Нижнего Новгорода в 2017–2023 гг.

### Критерии соответствия

**Критериями включения в исследование были:** 1) диагноз БА, установленный в соответствии с действующими международными согласительными документами (GINA, 2016–2023) [9]; 2) возраст пациентов от 12 до 17 лет. **Критериями невключения были:** 1) пациенты с пониженной МТ (ИМТ менее  $-1Z$ , исходно в исследовании были рассмотрены 189 пациентов, из них 48 были с ИМТ менее  $-1Z$ ); 2) пациенты в возрасте от 6 до 11 лет вследствие отсутствия в литературе данных для расчета z-оценок процентного содержания жира (BF) zBF% (из 141 участников исследования с ИМТ более  $-1Z$  были исключены 40 пациентов с возрастом до 12 лет) [10]; 3) наличие острых инфекционных

заболеваний и лихорадки; 4) наличие сахарного диабета, аутоиммунных нарушений, первичных иммунодефицитов, онкологических заболеваний; 5) системное применение глюкокортикоидов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, противоэпилептических препаратов; 6) тяжелое течение БА.

**Объективные измерения.** Всем пациентам была проведена оценка основных антропометрических показателей. Все замеры производили без обуви, верхней одежды и головного убора. Антропометрические параметры (рост, МТ и ИМТ) оценивали с использованием таблиц z-score, разработанных ВОЗ, с учетом пола и возраста пациентов. Были определены длина тела (измерения проводили с помощью ростомера с делением шкалы до 0,1 см) и МТ (измерения проводили с использованием весов Omron BF 214 body composition monitor с чувствительностью до 0,01 кг). Расчет ИМТ проводили по формуле:  $МТ (кг)/рост (м)^2$ . Расчет z-критерия ИМТ выполнен с использованием калькулятора [<https://www.bcm.edu/bodycomplab/BMIapp/BMI-calculator-kids.html>]. В соответствии с данными оценки ИМТ в этом исследовании дети были разделены на 3 группы: дети с нормальной МТ (значения ИМТ от  $-1Z$  до  $+1Z$ ), дети с избыточной МТ (значения ИМТ выше  $+1Z$ ), дети с ожирением (значения ИМТ выше  $+2Z$ ). Измерения окружности живота (ОЖ) проводили в конце нормального выдоха с помощью гибкой ленты на окружности, равноудаленной между верхней границей гребня подвздошной кости и нижним краем ребра [11]. Было рассчитано отношение ОЖ к росту [12]. Процентное содержание жира (BF%) в организме измеряли с помощью монитора состава тела. Расчет z-критерия для BF% был проведен с использованием средних значений и стандартных отклонений, приведенных в исследовании P.R. Vehrs и соавт., для данного возраста и пола [10]. В соответствии с результатами измерения BF% пациенты в нашем исследовании были разделены на 3 группы: пониженное содержание BF% (значения BF% ниже  $-1Z$ ); нормальное содержание BF% (значения BF% от  $-1Z$  до  $+1Z$ ); повышенное содержание BF% (значения BF% выше  $+1Z$ ).

**Оценка функции внешнего дыхания.** Спирометрические исследования проводили с использованием пневмоспирометра Mastercreen (Jaeger, Германия). При анализе данных спирометрии оценивали следующие параметры: ФЖЕЛ (л) – форсированная жизненная емкость легких, отражает объем легких; ОФВ<sub>1</sub> (л/с) – объем форсированного выдоха за 1 с; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – индекс, являющийся основным параметром спирометрии для диагностики обструктивных нарушений. Z-критерии (z) ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, а также ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ были рассчитаны с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких (<http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>), созданного при поддержке Европейского респираторного общества (<https://www.ersnet.org>). Дисанапсис был диагностирован в соответствии с рекомендациями, предложенными в работе Forno E. и др., при одновременном выполне-

нии трех условий [4]: 1) высокий или высоко-нормальный  $z$  ФЖЕЛ (более 0,674); 2) нормальный  $z$  ОФВ<sub>1</sub> (более -1,645); 3) низкий индекс ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (менее 80%). Участники в зависимости от наличия или отсутствия дисанапсиса были поделены на 2 группы (отсутствие дисанапсиса и его наличие).

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 13 от 10.10.2016). Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».

#### Статистический анализ

##### Принципы расчета размера выборки

Исследование было пилотным, поэтому расчет объема выборки не проводили.

##### Методы обработки отсутствующих данных

Отсутствующих данных в исследовании не было.

##### Методы статистического анализа данных

Анализ проводили с использованием Statgraphics Centurion v.16 (Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, Virginia, USA). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Количественные данные представлены в виде  $M [Q1; Q3]$ , где  $M$  – медиана,  $[Q1; Q3]$  – первый и третий квартили. Различия между двумя независимыми группами были определены с помощью

U-критерия Манна–Уитни. Качественные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследовании приняли участие 101 пациент в возрасте от 12 до 17 лет, медианный возраст которых составил 15,0 [13,0; 16,0] лет, из них мальчиков 71,3% (72/101). Пациенты с дисанапсисом и без дисанапсиса статистически значимо не различались по возрасту ( $p=0,582$ ), по соотношению мальчиков и девочек ( $p=0,668$ ), абсолютным значениям роста ( $p=0,403$ ) и  $z$ -критериям роста ( $p=0,098$ ) (табл. 1). Значения таких антропометрических показателей, как ИМТ,  $z$ ИМТ, ОЖ/рост, а также параметров, отражающих состав тела (BF%,  $z$ BF%), были статистически значимо выше в группе пациентов с наличием дисанапсиса ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с данными оценки ИМТ в этом исследовании дети были разделены на 3 группы: дети с нормальной МТ ( $n=58$ ), дети с избыточной МТ ( $n=36$ ), дети с ожирением ( $n=7$ ) (табл. 2). В соответствии с результатами измерения BF% пациенты в нашем исследовании были разделены на 3 группы: пониженное

Таблица 1

**Сравнение антропометрических показателей и состава тела у наблюдаемых пациентов с БА в зависимости от наличия/отсутствия дисанапсиса ( $n=101$ )**

Параметры	Дисанапсис отсутствует ( $n=70$ )	Дисанапсис присутствует ( $n=31$ )	Значения $p$
Возраст, годы	15,0 [13,0; 16,0]	15,0 [13,0; 16,0]	0,582
Мальчики	68,1% (49/72)	74,2% (23/31)	0,668
Девочки	31,9% (21/72)	25,8% (8/31)	
Рост, см	170,0 [164,0; 176,0]	172,0 [165,0; 179,0]	0,403
$z$ Рост	0,69 [0,15; 1,18]	1,1 [0,34; 1,82]	0,098
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,17 [19,41; 23,88]	23,68 [21,37; 27,78]	<0,001
$z$ ИМТ	0,51 [-0,15; 1,09]	1,33 [0,73; 1,87]	<0,001
ОЖ/рост	0,45 [0,42; 0,50]	0,48 [0,43; 0,56]	<0,001
BF%, %	19,1 [12,4; 22,2]	25,5 [16,0; 32,7]	0,019
$z$ BF%	0,06 [-1,02; 1,00]	0,85 [0,06; 2,50]	0,010

Таблица 2

**Распределение содержания процента жира в организме (BF%) в зависимости от ИМТ наблюдаемых пациентов с БА**

Содержание BF%	Нормальная МТ ( $n=58$ )	Избыточная МТ ( $n=36$ )	Ожирение ( $n=7$ )	Значения $p$	Попарное сравнение групп
Пониженное	34,5% (20/58)	8,3% (3/36)	0% (0/7)	$p < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$
Нормальное	53,4% (31/58)	41,7% (15/36)	0% (0/7)		$p_{1-3} < 0,001$
Повышенное	12,1% (7/58)	50,0% (18/36)	100% (7/7)		$p_{2-3} = 0,049$

**Сравнение спирометрических показателей у наблюдаемых пациентов с БА в зависимости от наличия/отсутствия дисанапсиса (n=101)**

Параметры	Дисанапсис отсутствует (n=70)	Дисанапсис присутствует (n=31)	Значения p
zФЖЕЛ	0,33 [-0,48; 1,1]	1,64 [1,11; 2,41]	<0,001
zОФВ <sub>1</sub>	-0,26 [-1,27; 0,95]	0,27 [-0,10; 0,82]	0,223
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	82,13 [74,53; 87,34]	71,9 [67,2; 77,85]	<0,001
zОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	-0,70 [-1,68; -0,09]	-1,95 [-2,53; -1,15]	<0,001

содержание BF% (n=23); нормальное содержание BF% (n=46); повышенное содержание BF% (n=32).

Так, среди пациентов с нормальной МТ у 12,1% (7/58) пациентов содержание жира в организме было повышено, у 34,5% (20/58) – снижено. Среди пациентов с избыточной МТ содержание жира у 8,3% (3/36) было понижено, у 41,7% (15/36) – нормальным и у всех 7 пациентов с ожирением было повышено. Различия были статистически значимы (p<0,001).

Встречаемость дисанапсиса в группе пациентов с нормальной МТ составила 19,0% (11/58), среди группы пациентов с избыточной МТ – 47% (17/36), с ожирением – 43% (3/7), различия статистически значимы (p=0,012).

Встречаемость дисанапсиса среди детей с различным содержанием жира в организме составила: с пониженным содержанием жира – 17,4% (4/23), с нормальным содержанием жира – 26,1% (12/46), с повышенным содержанием жира – 46,9% (15/32); различия статистически значимы (p=0,042).

Анализ спирометрических показателей у пациентов без дисанапсиса и с дисанапсисом представлен в табл. 3. В группе пациентов с дисанапсисом значения zФЖЕЛ были ожидаемо статистически значимо выше, чем в группе пациентов без дисанапсиса (p<0,001). Статистически значимых различий в величине zОФВ<sub>1</sub> у пациентов с дисанапсисом и без дисанапсиса выявлено не было (p=0,223). Показатели ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и zОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в группе пациентов с наличием дисанапсиса были статистически значимо ниже, чем в группе подростков без дисанапсиса (p<0,001).

### Обсуждение

В настоящем исследовании оценено влияние антропометрических показателей и состава тела на встречаемость дисанапсиса у 101 подростка с БА. В исследуемой выборке МТ (ИМТ и zИМТ), а также соотношение ОЖ/рост у пациентов с дисанапсисом были выше, чем у подростков без дисанапсиса (p<0,05). Это согласуется с результатами наших исследований [7, 13], а также данных Y. Jung и соавт. [2], и свидетельствует, что повышение МТ у детей и подростков с БА может сопровождать-

ся увеличением встречаемости дисанапсиса. Впервые показано распределение содержания BF% в зависимости от ИМТ у подростков с БА. Данные результаты в последующем планируется дополнить сведениями о половом развитии пациентов и отношении их к занятиям спортом, так как данные факторы, очевидно, могут влиять на содержание жира у пациентов сопоставимого возраста и пола [14, 15].

В группе пациентов с нормальной МТ встречаемость дисанапсиса была ниже – 19,0% (11/58), чем среди пациентов с избыточной МТ и ожирением – 46,5% (20/43), различия статистически значимы (p=0,003). Эти результаты согласуются как с результатами наших исследований, так и с данными Y. Jung и соавт. [2, 7, 13]. Анализ встречаемости дисанапсиса у пациентов с различным содержанием жира продемонстрировал схожие закономерности. Встречаемость дисанапсиса статистически значимо (p=0,042) возрастала по мере увеличения содержания жира в организме пациентов. Наши результаты согласуются с предположением, что гормоны, цитокины, медиаторы, секретируемые избыточной жировой тканью, могут оказывать влияние на процессы роста и развития респираторной системы, нарушая синхронность формирования паренхимы легких и диаметра бронхов. Это может приводить к развитию дисанапсиса у значительной доли пациентов с избыточной МТ и ожирением, что, в свою очередь, формирует обструктивный паттерн нарушения функции внешнего дыхания неиммунного генеза [13, 16–20]. Превалирование обструктивного паттерна в группе пациентов с дисанапсисом подтверждается анализом спирометрических исследований, согласно которому в исследуемой выборке показатели ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и zОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в группе пациентов с наличием дисанапсиса были статистически ниже, чем в группе подростков без дисанапсиса (p<0,001).

Ограничениями исследования явился его одноцентровой и поперечный характер. Кроме того, не учитывались влияние степени пубертата и вовлеченность пациентов в занятия спортом.

### Заключение

Встречаемость дисанапсиса у детей и подростков с БА возрастает как по мере увеличе-

ния ИМТ, так и по мере увеличения содержания жира в организме пациентов. Увеличение ИМТ и содержания жира в организме может способствовать формированию и сохранению обструктивного паттерна внешнего дыхания у детей и подростков с БА.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *PediatrIA LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Khramova R.N.  0000-0002-2396-5054

Eliseeva T.I.  0000-0002-1769-3670

Karpenko M.A.  0000-0001-7937-722X

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X

Zamyatina A.P.  0000-0002-6162-2570

Khaletskaya O.V.  0000-0002-8531-3174

## Список литературы

1. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow volume curves. *J. Appl. Physiol.* 1974; 37 (1): 67–74. DOI: 10.1152/jappl.1974.37.1.67.
2. Jung Y, Jean T, Morphey T, Galant SP. Peripheral Airway Impairment and Dysanapsis Define Risk of Uncontrolled Asthma in Obese Asthmatic Children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (3): 759–767. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.09.029.
3. Храмова Р.Н., Елисеева Т.И., Туш Е.В. и др. Дисаннапсис и его роль в развитии хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей у детей и взрослых. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2023; 2–3: 156–161. DOI: 10.26442/26586630.2023.2.202313.
4. Forno E, Weiner DJ, Mullen J, et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 314–323. DOI: 10.1164/rccm.201605-1039OC.
5. Arismendi E, Bantula M, Perpic M, Picado C. Effects of obesity and asthma on lung function and airway dysanapsis in adults and children. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9 (11): 3762. DOI: 10.3390/jcm9113762.
6. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedyn JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults – A Meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (2): 570–581.e10. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.010.
7. Храмова Р.Н., Елисеева Т.И., Овсянников Д.Ю. и др. Влияние возраста и антропометрических характеристик на встречаемость дисаннапсиса у детей и подростков с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2023; 102 (2): 52–56. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-52-56.
8. Ferreira MS, Marson FAL, Wolf VLW, et al. Association between Pulmonary Function and Body Composition in Children and Adolescents with and without Obesity. *J. Clin. Med.* 2022 Dec 14; 11 (24): 7410. DOI: 10.3390/jcm11247410. PMID: 36556026. PMCID: PMC9782625.
9. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2023. <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
10. Vehrs PR, Fellingham GW, McAferty A, Kelsey L. Trends in BMI Percentile and Body Fat Percentage in Children 12 to 17 Years of Age. *Children (Basel).* 2022 May 19; 9 (5): 744. DOI: 10.3390/children9050744. PMID: 35626921. PMCID: PMC9140085.
11. Nawarycz LO, Krzyżaniak A, Stawińska-Witoszyńska B, et al. Percentile distributions of waist circumference for

7–19-year-old Polish children and adolescents. *Obes. Rev.* 2010 Apr; 11 (4): 281–288. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00694.x. PMID: 20003070.

12. Lo K, Wong M, Khalehelvam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes. Rev.* 2016 Dec; 17 (12): 1258–1275. DOI: 10.1111/obr.12456. PMID: 27452904.

13. Храмова Р.Н., Елисеева Т.И., Туш Е.В. и др. Влияние абдоминального типа ожирения на параметры внешнего дыхания у детей и подростков с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101 (2): 12–18. DOI: 10.24110/0031-403X-1011-101-2-12-18.

14. Rusek W, Baran J, Leszczak J, et al. Changes in Children's Body Composition and Posture during Puberty Growth. *Children (Basel).* 2021 Apr 8; 8 (4): 288. DOI: 10.3390/children8040288. PMID: 33917775. PMCID: PMC8068155.

15. Zheng Y, Liang J, Zeng D, et al. Association of body composition with pubertal timing in children and adolescents from Guangzhou, China. *Front. Public Health.* 2022 Aug 17; 10: 943886. DOI: 10.3389/fpubh.2022.943886. PMID: 36062089. PMCID: PMC9428289.

16. Xu XW, Huang Y, Wang J, et al. Effect of obesity on pulmonary function in asthmatic children of different age groups. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017; 19 (5): 519–523. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.05.008.

17. Han YY, Forno E, Celedyn JC. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (1): 32–39. DOI: 10.1164/rccm.201403-0565OC.

18. Huang F, Del-Rio-Navarro BE, Torres-Alcántara S, et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J. Asthma.* 2017; 54 (2): 153–161. DOI: 10.1080/02770903.2016.1200611.

19. Храмова Р.Н., Туш Е.В., Овсянников Д.Ю. и др. Взаимосвязь индекса массы тела, относительного индекса массы тела и показателей бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100 (5): 21–27. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-21-27.

20. Krol KA, Litonjua AA. Beyond obesity: The complex relationship between early growth trajectories and later lung function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021; 148 (3): 713–715. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.07.009.

М.Е. Леонтьева<sup>1</sup>, Е.И. Ковтун<sup>1</sup>, С.Б. Зимин<sup>1</sup>, Г.О. Бронин<sup>1</sup>, Ю.Ф. Шубина<sup>1,3</sup>,  
Т.Н. Кекеева<sup>1</sup>, И.П. Витковская<sup>1–3</sup>, О.П. Рыжкова<sup>4</sup>, Н.В. Шилова<sup>4</sup>,  
А.В. Марахонов<sup>4</sup>, В.В. Горев<sup>1</sup>, А.Г. Румянцев<sup>3,5</sup>, А.Н. Пампура<sup>1,6,7</sup>

## РАСШИРЕННЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ: ОПЫТ МОСКОВСКОГО ЦЕНТРА НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», <sup>2</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»,  
<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, <sup>4</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»,  
<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, <sup>6</sup>ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>7</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва, РФ



С января 2023 г. на территории Российской Федерации проводится расширенный неонатальный скрининг (РНС), включающий в себя определение маркеров TREC/KREC, которые позволяют заподозрить тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН), фенотипические Т-клеточные иммунодефициты и агаммаглобулинемию (АГГ) до развития тяжелых инфекционных осложнений. Цель исследования: оценить результаты РНС на врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) у новорожденных в г. Москве и выявить наиболее проблемные вопросы в организации его проведения. Материалы и методы исследования: исследование проводилось на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», участниками исследования являлись дети, рожденные на территории г. Москвы в период с 01.01.2023 по 31.12.2023 со снижением TREC/KREC менее 100 копий/10<sup>5</sup>, общее число новорожденных составило 116 584. Результаты: по итогам первого года РНС на территории г. Москвы всего было выявлено 14 пациентов с ВДИ, из них 4 пациента с генетически подтвержденной формой ТКИН; 2 пациента с иммунофенотипом ТКИН; 3 пациента с АГГ; 2 пациента с синдромом Ди Джорджи; один пациент с синдромом, ассоциированным с мутацией в гене *PI4KA*; 2 пациента с синдромальной патологией без генетического подтверждения. Таким образом, частота выявления пациентов с иммунофенотипом ТКИН составила 1 случай на 19 430 детей, частота пациентов с АГГ – 1 на 38 861. 5 из 14 пациентов уже получили трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, один пациент готовится к ее проведению на момент написания статьи. Все пациенты получают регулярную заместительную терапию иммуноглобулином. Заключение: представлен опыт комплексного подхода к оказанию медицинской помощи на основе неонатального скрининга в условиях городской детской многопрофильной больницы. Результаты исследования помогли выявить организационные недостатки и определили вектор дальнейшего развития для улучшения оказания медицинской помощи детям с ВДИ.

**Ключевые слова:** расширенный неонатальный скрининг, неонатальный скрининг, TREC/KREC, первичный иммунодефицит, врожденные дефекты иммунитета, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, агаммаглобулинемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**Цит.:** М.Е. Леонтьева, Е.И. Ковтун, С.Б. Зимин, Г.О. Бронин, Ю.Ф. Шубина, Т.Н. Кекеева, И.П. Витковская, О.П. Рыжкова, Н.В. Шилова, А.В. Марахонов, В.В. Горев, А.Г. Румянцев, А.Н. Пампура. Расширенный неонатальный скрининг для выявления врожденных дефектов иммунной системы: опыт Московского центра неонатального скрининга. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 44–51. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-44-51.

### Контактная информация:

Леонтьева Марина Евгеньевна – врач

аллерголог-иммунолог

Тел.: +7 (985) 432-11-81

E-mail: me-15.leontjeva@yandex.ru

Статья поступила 19.02.24

Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Leontyeva Marina Evgenyevna – Pediatric Allergist and Immunologist

Phone: +7 (985) 432-11-81

E-mail: me-15.leontjeva@yandex.ru

Received on Feb. 19, 2024

Submitted for publication on Mar. 29, 2024

## EXTENDED NEONATAL SCREENING FOR THE IMMUNE SYSTEM CONGENITAL DEFECTS DETECTION: EXPERIENCE OF THE MOSCOW CENTER FOR NEONATAL SCREENING

<sup>1</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, <sup>2</sup>Central Scientific and Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare, Moscow, <sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, <sup>4</sup>Academician N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics (RCMG) of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow,

<sup>5</sup>National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, <sup>6</sup>Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yuri Veltishev with the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,

<sup>7</sup>Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Starting Jan., 2023 the extended neonatal screening (ENS) has been carried out in Russia that includes the determination of TREC/KREC markers, which in its turn allow suspecting severe combined immunodeficiency (SCID), phenotypical T-cell immunodeficiencies and X-linked agammaglobulinemia (XLA) prior to possible development of severe infectious complications. The purpose of the research was to evaluate the results of ENS for congenital immunodeficiency disorders (CIDs) in newborns in Moscow and to subsequently identify the most problematic issues in organizing of its implementation. Materials and methods used: the study was conducted in the Morozov Children's City Clinical Hospital (Moscow, Russia) among the 116,584 children born in Moscow in Jan. 01–Dec. 31, 2023 (this was the first year since the ENS introduction in Moscow) with a decrease in TREC/KREC below 100 copies per 10<sup>5</sup>. Results: a total of 14 patients with CIDs were identified, of which 4 patients had a genetically confirmed form of SCID; 2 patients with immunophenotype of SCID; 3 patients with XLA; 2 patients with DiGeorge syndrome; single patient with a syndrome associated with a mutation in the *PI4KA* gene; and 2 patients with syndromic pathology without genetic confirmation. Thus, the frequency of detection of patients with the immunophenotype of SCID was a single case per 19,430 children, the frequency of patients with XLA was 1:38,861. 5 of 14 had already received hematopoietic stem cell transplantation, single patient was preparing for it at the time of the manuscript finalization. All of the patients receive regular immunoglobulin replacement therapy. Conclusion: the experience of an integrated approach to the provision of medical care based on neonatal screening in a municipal children's multidisciplinary hospital is presented; the results of the study helped identifying organizational shortcomings and determined the vector for its further development in order to improving of medical care provision to children with CIDs.

**Keywords:** extended neonatal screening, neonatal screening, TREC/KREC, primary immunodeficiency, congenital immune defects, severe combined immune deficiency, agammaglobulinemia, hematopoietic stem cell transplantation.

**For citation:** M.E. Leontyeva, E.I. Kovtun, S.B. Zimin, G.O. Bronin, Yu.F. Shubina, T.N. Kekeeva, I.P. Vitkovskaya, O.P. Ryzhkova, N.V. Shilova, A.V. Marakhonov, V.V. Gorev, A.G. Rumyantsev, A.N. Pampura. Extended neonatal screening for the immune system congenital defects detection: experience of the Moscow Center for Neonatal Screening. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 44–51. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-44-51.

Скрининг новорожденных детей на врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) – актуальная область в педиатрии и иммунологии, которая претерпела значительные изменения за последние десятилетия. При помощи скрининга возможно на ранних сроках выявлять тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН), фенотипические ВДИ и агаммаглобулинемию (АГГ), а также с высокой вероятностью заподозрить синдромальные формы первичных иммунодефицитов, такие как синдром Ди Джорджи, синдром Ниймиген, синдром атаксии-телеангиэктазии и др. [1, 2].

Первые шаги в развитии скрининга на ВДИ были предприняты в 1990-х годах, когда впервые было зафиксировано упоминание о возможности использования количественного подсчета эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) в качестве молекулярного маркера для изучения динамики Т-лимфоцитов в крови человека [3]. Однако настоящий прорыв произошел в начале 2000-х годов с внедрением в клиническую практику метода подсчета TREC в сухих пятнах крови [4], после чего в США были реализованы первые пилотные программы использования TREC как метода выявления

ТКИН у новорожденных [5]. К началу 2010-х годов использование TREC в неонатальном скрининге США стало стандартизированным методом исследования [4]. В дальнейшем методика подсчета TREC в сухих пятнах крови новорожденных распространилась по всему миру. С 2012 г. TREC входит в программу неонатального скрининга в Тайване, с 2015 г. – в Израиле, с 2017 г. – в некоторых странах Европы [6–10]. В Австралии и Новой Зеландии включение TREC в национальную программу скрининга еще только находится на стадии обсуждения [11].

В 2007 г. были впервые опубликованы данные об использовании каппа-рекомбинационных эксцизионных колец (KREC) в качестве маркера В-клеточного созревания. KREC – внехромосомная кольцевая молекула ДНК, которая является «побочным» продуктом в процессе формирования специфического рецептора В-лимфоцитов [12] и особенно важна для диагностики врожденной АГГ [13]. Использование KREC в национальных программах неонатального скрининга менее распространено и ограничено несколькими странами (Иран, Испания, Япония, Польша, Швеция) [14].

Следующим шагом в развитии скрининга новорожденных на ВДИ стало применение полного экзомного секвенирования (WES), как метода подтверждающей диагностики. Определение генетического дефекта позволило расширить представления о патогенезе иммунодефицитов и улучшить понимание работы иммунной системы.

Сегодня классификация первичных иммунодефицитов включает почти 500 генетических дефектов [15], но, несмотря на это, диагностика

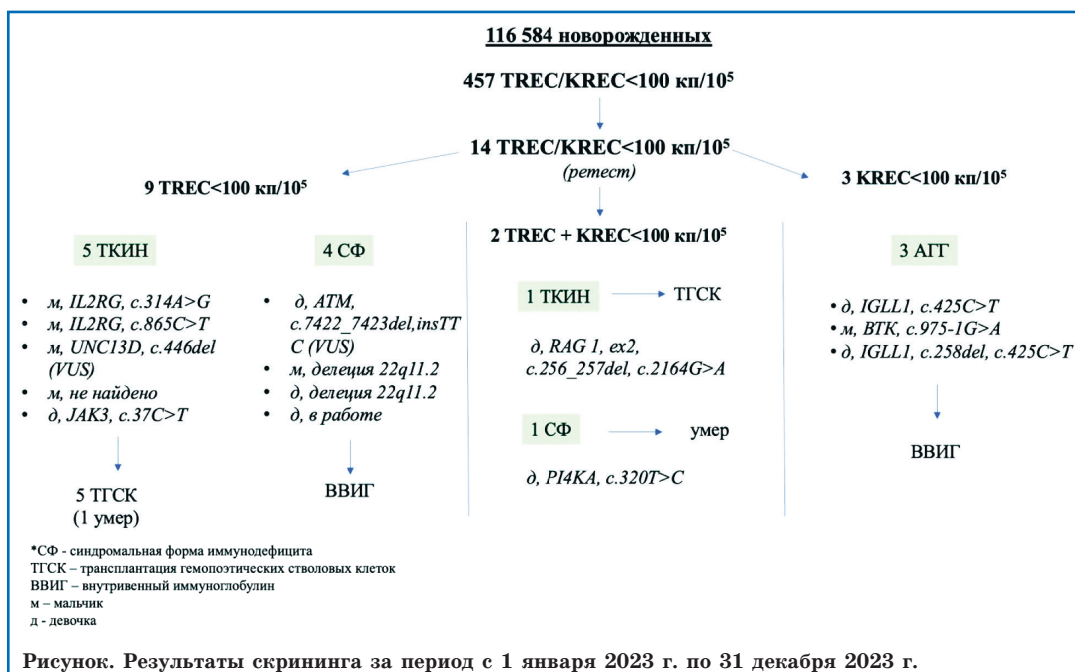
данной группы болезней в детской практике до сих пор затруднительна, что может быть связано с множеством факторов, одним из которых является отсутствие специфических симптомов в первые месяцы и годы жизни ребенка. Данный факт лишний раз освещает актуальность проведения скрининга на ВДИ.

Введение массового неонатального скрининга позволило установить частоту встречаемости ТКИН и врожденной АГГ в различных странах. По данным многоцентрового эпидемиологического ретроспективного исследования на территории США (2015) с участием более 3 млн младенцев, частота выявления пациентов с ТКИН составила 1 на 58 000 новорожденных [16]. В Европе популяционный скрининг на ВДИ также проведен в ряде стран. Так, в Испании частота выявления ТКИН составила 1 случай на 130 000 новорожденных [9]; в Норвегии – 1 случай на 26 000 новорожденных в пилотном исследовании и 1 случай на 22 000 после введения скрининга в национальную программу [17]. В отличие от ТКИН точную частоту встречаемости АГГ по результатам неонатального скрининга указать затруднительно в связи с более редким использованием данного исследования в рамках национальных программ [14]. Х-сцепленная АГГ может быть рассмотрена как ориентир данной группы болезней, так как является наиболее частой формой врожденной АГГ, частота встречаемости составляет 1 на 100 000–200 000 детей мужского пола. Распространенность аутосомно-рецессивной формы АГГ еще реже, это связано с тяжестью течения заболевания, высокой летальностью и низкой степенью диагностирования [18].

Таблица 1

**Данные лабораторного тестирования наблюдаемых пациентов  
со сниженными показателями TREC/KREC**

№ пациента	TREC 1, кп/10 <sup>5</sup>	KREC 1, кп/10 <sup>5</sup>	TREC 2, кп/10 <sup>5</sup>	KREC 2, кп/10 <sup>5</sup>	WBC, ×10 <sup>9</sup> /л	NEU, ×10 <sup>9</sup> /л	LYM, ×10 <sup>9</sup> /л	CD3+, кл/мкл	CD4+, кл/мкл	CD8+, кл/мкл	CD19+, кл/мкл	NK, кл/мкл	IgA, мг/дл	IgG, мг/дл	IgM, мг/дл
<b>ТКИН</b>															
1	10	133	1	1	3,78	2,1	0,42	120	0,52	1	0,52	234	2	249	5
2	32	9883	0	32419	7,73	2,78	3,17	0,01	0	0	3,1	0,06	0,1	411	26
3	1	584	0	2036	8,18	5,45	0,72	47	38	11	317	351	<0,01	796	<0,01
4	6	6667	12	8068	4,38	2,17	1,39	20	0,76	1,91	1244	120	<0,01	422	4
5	7	1741	1	5222	12,7	7,97	2,46	80,5	42,37	51,9	940,61	1397	2	839	69
6	10	1055	1	685	3,01	1,69	0,51	9,5	5,7	5,7	812	454	1	694	16
<b>АГГ</b>															
7	1133	33	3399	17	7,12	1,02	5,3	4163	3080	1044	15	394	<0,01	213	2
8	1297	47	1004	16	7,47	1,44	4,62	3879	3244	584	9	688	<0,01	282	<0,01
9	977	17	998	1	10,08	3,03	5,53	4244	2980	1137	29	1184	7	746	15
<b>Синдромальные формы ВДИ</b>															
10	47	1426	78	12543	5,47	0,86	3,65	1434	441	972	781	1419	12	390	22
11	54	1141	36	1691	17,36	10,937	2,257	903	474	325	1219	90	14	567	108
12	2110	48	111	1499	12,85	7,35	3,44	1212	913	275	706	1445	6	919	45
13	34	786	5	6	16,54	12,1	1,67	82	59	7,8	14	171	<0,01	155	<0,01
14	83	841	97	17	19,25	12,63	2,06	1554	1231	256	62	434	44	427	56



Можно предположить, что введение скрининга новорожденных на ВДИ и имплементация алгоритмов в систему практического здравоохранения помогут выявить детей с патологией иммунитета на ранних сроках их жизни до развития тяжелых инфекционных осложнений. Оптимальная скорость оказания медицинской помощи уменьшит социально-экономическую нагрузку, предотвратит ухудшение качества жизни новорожденного и членов семьи, связанные с недиагностированным ВДИ [19–21].

Цель исследования: оценить результаты неонатального скрининга на ВДИ в г. Москве и выявить наиболее проблемные вопросы в организации его проведения.

### Материалы и методы исследования

На базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2023 г. проведено обследование 116 584 новорожденных с использованием маркеров TREC/KREC. Все дети родились на территории г. Москва. Включение пациентов в алгоритмы неонатального скрининга проводили в случае отклонения числа TREC и/или KREC ниже 100 копий/10<sup>5</sup>. Проведение РНС, включая лечебно-профилактические мероприятия, организовано в соответствии с приказом Минздрава России от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», локальными нормативно-распорядительными приказами г. Москвы [22] с учетом методических рекомендаций «Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей» (2023) [14]. Все необходимое клинико-лабораторное

тестирование, за исключением молекулярно-генетического обследования, проводили на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

В качестве биоматериала для исследования использовали сухие пятна крови. Уровни KREC и TREC определяли с помощью набора реагентов «ТК-SMA» для выделения и количественного определения ДНК TREC и ДНК KREC методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-004-17608775-2021 производства «АБВ-ТЕСТ». Выделение нуклеиновых кислот проводили на системе «Auto-Pure 96» (Allsheng, Китай), амплификацию – на приборах ДТ-Прайм (ДНК-Технология, Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

Имунофенотипирование лимфоцитов (ЦКДЛ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ») проводили из цельной крови на анализаторах для проточной цитометрии FC-500 (Beckman Coulter, США) и FACSCanto (BD, США).

Подтверждающая диагностика молекулярно-генетическими методами выполнена в референс-лаборатории ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова.

### Результаты

За период с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2023 г. были обследованы 116 584 новорожденных детей, из них выявлено 457 отклонений (0,39%) TREC/KREC ниже 100 копий/10<sup>5</sup>. По данным проведенного ретеста, у 14 пациентов (3,06% от группы риска) подтвердилось снижение показателей. Средний срок гестации данной группы детей (n=14) составил 37,8 нед. (33–41 нед.), масса тела при рождении 3073 г (1500–3710 г), рост 50 см (48–53 см). Из 14 пациентов у 9 отмечалось изолированное снижение TREC, среднее значение составило 37,3 копий/10<sup>5</sup> (0–111 копий/10<sup>5</sup>); у 3 выявлено изо-

Таблица 2

## Результаты генетического анализа наблюдаемых детей со снижением показателей TREC/KREC

№ паци- ента	FISH	NGS	Координата	Генотип	Экзон	CDS	Эффект
ТКИН							
1	N	RAG1	11:36595109TAA>T	N/del	2	c.256_257del	p.(Lys86ValfsTer33)
			11:36597018G>A	G/A	2	c.2164G>A	p.(Glu722Lys)
2	N	IL2RG	X:70330494T>C	C	3	c.314A>G	p.(Tyr105Cys)
3	N	UNC13D	17:73838636GC>G	GC/G	6	c.446del	p.(Gly149AlafsTer13)
4	N	JAK3	19-17955190-G-A	A/A	2	c.37C>T	p.Gln13Term
5	N	не найдено	n/a				
6	N	IL2RG	X:70328186G>A	A	7	c.865C>T	p.(Arg289Ter)
АГТ							
7	–	IGLL1	22:23915670G>A	A/A	3	c.425C>T	p.(Pro142Leu)
8	–	BTK	X:100613426C>T	T	int 11	c.975-1G>A	splicing
9	–	IGLL1	22:239172217-AC-A	AC/A	2	c.258del	p.(Gln88Asnfs*7)
			22-23915670-G-A	G/A	3	c.425C>T	p.Pro142Leu
Синдромальные формы ВДИ							
10	del.22q11.2	–					
11	N	ATM	11:108201055AT>TTC	AT/TTC	50	c.7422_7423del insTTC	p.(Leu2474PhefsTer8)
12	del.22q11.2	–					
13	N	PI4KA	22:21188897A>G	G/G	3	c.320T>C	p.(Leu107Pro)
14	N	в работе					

## Продолжение таблицы 2

№ пациента	Частота аллеля в популяции	Референсная последовательность	Глубина прочтения	Зиготность	Клиническая значимость	Дополнительные исследования
ТКИН						
1	0.00002124	NM_000448.3	x70	Het	pat	
	0.00001989	NM_000448.3	x73	Het	pat	
2	н/д	NM_000206.3	x11	Hom	pat	
3	0.000008042	NM_199242.2	x160	Het	VUS	WGS
4	0.000006649	NM_000215.3	x64	Hom	pat	
5						WGS
6	н/д	NM_000206.3	x18	Hom	pat	
АГТ						
7	0.0004143	NM_020070.4	x28	Hom	pat	
8	н/д	NM_000061.3	x49	Hom	pat	
9	0.0009198	NM_020070.4	x78	Het	pat	
	н/д	NM_020070.4	x104	Het	pat	
Синдромальные формы ВДИ						
10						
11	н/д	NM_000051.4	x81	Het	VUS	XMA
12	WGS					
13	н/д	NM_058004.4	x90	Hom	pat	
14						

Het – гетерозиготный вариант, Hom – гомозиготный вариант, pat – патогенный генетический вариант, VUS – вариант с неясной клинической значимостью, XMA – хромосомный микроматричный анализ, WGS () – полногеномное секвенирование.

лированное снижение KREC, среднее значение составило 11,3 копий/10<sup>5</sup> (1–17 копий/10<sup>5</sup>); у 2 пациентов выявлено снижение обоих показателей, при этом среднее значение составило: TREC 3 копий/10<sup>5</sup> (1–5 копий/10<sup>5</sup>), KREC 3,5 копий/10<sup>5</sup> (1–6 копий/10<sup>5</sup>) (см. рисунок). Всем пациентам (n=14) были выполнены иммунофенотипирование лимфоцитов (ИФТ) (табл. 1) и молекулярно-генетическая диагностика: 11 исследований методом FISH и 11 анализов методом NGS (иммунологическая панель/полное экзомное секвенирование).

По результатам ИФТ у 6 пациентов был выявлен иммунофенотип характерный для ТКИН. Из них в 4 случаях по результатам молекулярно-генетического обследования выявлены патогенные варианты в генах, ответственных за развитие ТКИН, в 2 случаях по результатам WES патогенных вариантов выявлено не было, проводится дообследование – полногеномное секвенирование (WGS) (см. рисунок, табл. 2).

5 пациентам с иммунофенотипом ТКИН выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), один пациент нахо-

дится на этапе предтрансплантационной подготовки на момент написания статьи. Средний возраст проведения ТГСК составил 60,8 суток жизни (с.ж.) (20–87 с.ж.). В 4 случаях ТГСК выполнена от гаплоидентичного донора, в одном случае использовался полностью совместимый родственник донор (сестра). На данный момент рано оценивать эффекты ТГСК, однако стоит отметить, что 4 из 5 пациентов живы. Среди них не было значимой реакции трансплантат против хозяина и инфекционных осложнений. Один пациент умер на +11 сутки после ТГСК в связи с развитием сердечно-легочной недостаточности на фоне серии фокальных судорог и течения системного инфекционного процесса, ассоциированного с *Klebsiella pneumoniae*.

5 из 6 пациентов с иммунофенотипом ТКИН были вакцинированы БЦЖ при рождении. У одного пациента развился БЦЖит с вовлечением региональных лимфоузлов, абсцессом в левой подмышечной области; один пациент наблюдается с множественными участками консолидации в легких, проводится дообследование. Все пациенты, вакцинированные БЦЖ, получают противотуберкулезную профилактику и/или лечение. На момент первичной госпитализации у 2 пациентов с ТКИН отмечалось течение бактериального конъюнктивита, один пациент страдал от двусторонней пневмонии, энтероколита, воспалительных изменений в перианальной области. Важно отметить, что ни у одного пациента не отмечалось интоксикационного синдрома на момент госпитализации, несмотря на течение инфекционного процесса.

У 3 пациентов с изолированным снижением KREC подтверждено наличие АГГ: один мальчик с X-сцепленной формой с заменой в гене *BTB* (с.975-1G>A) и 2 девочки с патогенными вариантами в гене *IGLL1* с.425C>T и с.258del, с.425C>T в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии соответственно. Средний возраст начала заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) составил 62 с.ж. (56–82 с.ж.). Инфекционный анамнез на момент госпитализации не был отягощен.

Синдромальные формы первичного иммунодефицита выявлены у 5 детей (один мальчик, 4 девочки), из них у 4 пациентов отмечено снижение только TREC, у одного ребенка – только KREC при первичном анализе. Синдром делеции 22q11.2 обнаружен у одного мальчика с врожденным пороком сердца, гипотиреозом, ЦМВ-виремией и у одной девочки с расщелиной мягкого и твердого неба. Также выявлена одна девочка с вариантом с.320T>C в гене *PI4KA* с аномалиями развития желудочно-кишечного тракта и тяжелой формой комбинированного иммунодефицита, которая умерла в возрасте 66 с.ж. в связи с несовместимостью врожденных пороков с жизнью. У 2 детей молекулярно-генетическое исследование в работе. Всем пациентам инициирована заместительная терапия ВВИГ,

средний возраст начала которой составил 49,4 с.ж.

Скорость оказания медицинской помощи пациентам с ВДИ имеет решающее значение. В нашем исследовании средний возраст новорожденного на момент взятия неонатального скрининга составил 3,2 с.ж. (1–7 с.ж.), средний возраст ретеста – 36 с.ж. (13–108 с.ж.), возраст госпитализации – 27 с.ж. (1–72 с.ж.), возраст проведения молекулярно-генетической диагностики – 57 с.ж. (21–147 с.ж.), возраст получения высокотехнологичной медицинской помощи (ТГСК, ВВИГ) – 92 с.ж. (8–113 с.ж.).

### Обсуждение

Российская Федерация – первая страна на постсоветском пространстве, которая внедрила национальную программу скрининга на ВДИ. Важно отметить, что диагностика нацелена не только на выявление ТКИН, но и на раннюю диагностику АГГ и синдромальных форм иммунодефицита [23, 24]. Всего было выявлено 14 пациентов с ВДИ, из них 4 пациента с генетически подтвержденной формой ТКИН; 2 пациента с иммунофенотипом ТКИН; 3 пациента с АГГ; 2 пациента с синдромом Дигорджи; один пациент с синдромом, ассоциированным с мутацией в гене *PI4KA*; 2 пациента с синдромальной патологией без генетического подтверждения. Таким образом, частота ТКИН составила 1 на 19 430 новорожденных, частота АГГ – 1 на 38 861 новорожденных, что выше по сравнению с данными зарубежных исследований [16–18]. Требуются дальнейшие исследования с увеличением численности исследуемой выборки.

Скрининг является сложным организационным процессом и включает в себя несколько видов деятельности. В реализации программы скрининга всегда задействовано несколько медицинских организаций и структурных подразделений, что затрудняет организацию процесса и требует регулярной координации и контроля. В Москве с 2015 г. скрининг проводится в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Медико-генетическое отделение (Московский центр неонатального скрининга) контролирует и координирует работу скрининга. Одна из наиболее ответственных функций отделения – взаимодействие с медицинскими организациями города по вопросам маршрутизации пациентов. От скорости выполнения поставленных задач перед первичным звеном медицинской помощи зависят результат скрининга и качество оказания медицинской помощи ребенку. Следует отметить, что именно участковый педиатр при первом визите может заподозрить наличие заболевания и отправить ребенка на госпитализацию. На данный момент мы можем сделать вывод, что первичное звено испытывает потребность в информированности врачей о ВДИ и алгоритмах действий при выявлении отклонений TREC/KREC. В проведенном исследовании

средний возраст выполнения ретеста составил 36 с.ж. (13–108 с.ж.), а средний возраст госпитализации детей в стационар – 27 с.ж. (1–72 с.ж.). Дальнейшей целью является поиск способов сокращения сроков между получением результатов скрининга и госпитализацией детей в стационар. Эти показатели имеют решающее значение для успешного проведения ТГСК и снижения частоты инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов.

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проводятся лабораторная диагностика, амбулаторный прием врачами генетиками и аллергологами-иммунологами, возможна госпитализация пациента (экстренная и плановая) по профилю медицинской помощи «аллергология и иммунология». Безусловно, преимуществом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» при оказании медицинской помощи детям с выявленным при неонатальном скрининге ВДИ является доступность ТГСК, которая может быть проведена в кратчайшие сроки в режиме многопрофильной городской детской больницы. Средний возраст проведения ТГСК среди нашей группы пациентов составил 60,8 с.ж (20–87 с.ж.) ( $n=5$ ), средний срок между датой госпитализации пациента и проведением ТГСК с необходимым объемом предтрансплантационной подготовки – 26 с.ж. (15–44 с.ж.).

Известно, что отягощенный инфекционный анамнез ухудшает прогноз ТГСК, а у пациентов с вакцинацией БЦЖ заведомо снижены шансы на успешную ТГСК [25]. Данные пациенты вынуждены получать противотуберкулезную терапию в профилактическом, либо лечебном режиме. В нашем исследовании 5 пациентов с иммунотипом ТКИН были вакцинированы БЦЖ, из них один пациент развил поствакцинальные инфекционные осложнения. С учетом высокой распространенности ТКИН, показанной в данном исследовании, вопрос о возможности переноса сроков вакцинации БЦЖ с учетом данных скрининга (снижение ТREC) остается открытым и требует дополнительного обсуждения.

Одной из выявленных проблем является наблюдение за пациентами с промежуточными значениями TREC и KREC. Промежуточным значением принято считать число TREC/KREC выше 100 копий/ $10^5$  и менее пороговых значений (менее 450 копий/ $10^5$  в случае TREC и менее 250 копий/ $10^5$  в случае KREC). Промежуточные значения не исключают наличие иной формы первичного иммунодефицита и требуют динамического наблюдения ребенка педиатром на участке [26]. Зачастую врач-педиатр первичного звена не имеет доступа к результатам скрининга и не осведомлен о наличии у пациента риска ВДИ. Отсутствие централизованного информирования по результатам неонатального скрининга приводит к недостаточной информированности педиатров, что удлиняет диагностический поиск.

Взросшая нагрузка на первичное звено, педиатров диктует необходимость в разработке и проведении образовательных программ для улучшения компетенций по профилю «аллергология и иммунология». Увеличивающееся число пациентов с ВДИ обуславливает необходимость в формировании программ диспансерного наблюдения, определения схем вакцинации и плана реабилитационных мероприятий. Семейное консультирование и планирование дальнейшего потомства в семьях, где выявлен ребенок с ВДИ, также являются новым вызовом неонатального скрининга.

### Заключение

Проведенное исследование демонстрирует значимость комплексного подхода с применением анализа TREC/KREC, проточной цитометрии и молекулярно-генетических методов тестирования для выявления ВДИ в рамках программы неонатального скрининга.

Возможности многопрофильной медицинской организации (наличие консультативного приема и стационарной медицинской помощи по профилю заболевания) позволяют сократить сроки постановки диагноза и на раннем этапе начать лечение. Доступность высокотехнологичной медицинской помощи в условиях городского здравоохранения дает возможность проводить ТГСК в минимальные сроки от постановки диагноза.

Анализ проведенной работы выявил ряд проблемных вопросов в организации проведения неонатального скрининга. Для их решения потребуются разработка новых алгоритмов маршрутизации, протоколов наблюдения и лечения, образовательных программ для врачей и пациентов, что в дальнейшем обеспечит более качественное и эффективное оказание медицинской помощи пациентам с ВДИ.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.








**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** PEDIATRIA LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Leontyeva M.E.  0000-0002-0799-1025  
 Kovtun E.I.  0000-0002-1508-314X  
 Zimin S.B.  0000-0002-4514-8469  
 Bronin G.O.  0000-0002-0694-3996  
 Shubina Yu.F.  0000-0001-8661-3817  
 Kekeeva T.N.  0000-0002-4986-5748  
 Vitkovskaya I.P.  0000-0002-0740-1558

Ryzhkova O.P.  0000-0003-1285-9093  
 Shilova N.V.  0000-0002-0641-1084  
 Marakhonov A.V.  0000-0002-0972-5118  
 Gorev V.V.  0000-0001-8272-3648  
 Rumyantsev A.G.  0000-0002-1643-5960  
 Pampura A.N.  0000-0001-5039-8473

## Список литературы

1. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 8–15. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15.
2. Корсунский И.А., Продеус А.П., Румянцев А.Г. и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (3): 49–54. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54.
3. Hazenberg MD, Otto SA, Cohen Stuart JW, et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. Nat. Med. 2000 Sep; 6 (9): 1036–1042. DOI: 10.1038/79549.
4. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 115 (2): 391–398. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.012.
5. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. JAMA. 2009; 302 (22): 2465–2470. DOI: 10.1001/jama.2009.1806.
6. Ferrando-Martínez S, Franco JM, Hernandez A, et al. Thymopoiesis in elderly human is associated with systemic inflammatory status. Age (Dordr.). 2009; 31 (2): 87–97. DOI: 10.1007/s11357-008-9084-x.
7. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. J. Clin. Immunol. 2017; 37 (1): 51–60. DOI: 10.1007/s10875-016-0347-5.
8. Chien Y-H, Yu H-H, Lee N-C, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Taiwan. Int. J. Neonatal Screen. 2017; 3 (3): 16. DOI: 10.3390/ijns3030016.
9. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Martín-Soria JL, et al. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain). Front. Immunol. 2019; 10: 2406. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02406.
10. Somech R, Lev A, Simon AJ, et al. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. Isr. Med. Assoc. J. 2013 Aug; 15 (8): 404–409. PMID: 24079059.
11. King JR, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. J. Clin. Immunol. 2018 Jan; 38 (1): 56–66. DOI: 10.1007/s10875-017-0455-x.
12. van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. J. Exp. Med. 2007 Mar 19; 204 (3): 645–655. DOI: 10.1084/jem.20060964.
13. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, et al. Quantification of  $\kappa$ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. J. Allergy Clin. Immunol. 2011 Jul; 128 (1): 223–225.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.052.
14. Воронин С.В., Зинченко Р.А., Ефимова И.Ю. и др. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (2): 11–33. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33.
15. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J. Clin. Immunol. 2022 Oct; 42 (7): 1473–1507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3.
16. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014 Aug 20; 312 (7): 729–738. DOI: 10.1001/jama.2014.9132.
17. Strand J, Gul KA, Erichsen HC, et al. Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency. Front. Immunol. 2020 Jul 9; 11: 1417. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01417.
18. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2022 Aug; 63 (1): 22–35. DOI: 10.1007/s12016-021-08870-5.
19. McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ER. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. J. Pediatr. 2005 Nov; 147 (5): 603–608. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.06.001.
20. Chan K, Davis J, Pai SY, et al. Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). Mol. Genet. Metab. 2011 Nov; 104 (3): 383–389. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.07.007.
21. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерупана Е.В. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15 (1): 66–71. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-66-71.
22. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30.12.2022 № 1260 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12.03.2015 № 183». <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/2070.html>.
23. Ипполитова Л.И., Иванцова Е.Н., Кудлай Д.А. и др. TREC и KREC у новорожденных разного гестационного возраста. Молекулярная медицина. 2023; 21 (3): 65–72. DOI: 10.29296/24999490-2023-03-09.
24. Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Чайникова И.Н. и др. Селективный скрининг иммунных нарушений у новорожденных и детей раннего возраста. Молекулярная медицина. 2023; 21 (2): 39–45. DOI: 10.29296/24999490-2023-02-06.
25. Pai SY, Cowan MJ. Stem cell transplantation for primary immunodeficiency diseases: the North American experience. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2014 Dec; 14 (6): 521–526. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000115.
26. Образцов И.В., Фёдорова Л.А., Продеус А.П. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у детей и подростков в возрасте 1–17 лет. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (6): 38–45. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-38-45.

В.Т. Юсупова<sup>1</sup>, Е.С. Жолобова<sup>1,2</sup>, С.Х. Курбанова<sup>2</sup>, М.Н. Николаева<sup>1</sup>, В.А. Серая<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Афонина<sup>1</sup>, А.К. Наргизян<sup>2</sup>, С.И. Валиева<sup>2</sup>

## ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы Морозовская ДГКБ ДЗМ, г. Москва, РФ



Юношеский артрит с системным началом (сЮИА) представляет собой острое и тяжелое заболевание, характеризующееся системным воспалением, артритом и экстраартикулярными проявлениями. До настоящего времени сЮИА принято считать диагнозом «исключения», требующего тщательной дифференциальной диагностики с рядом других заболеваний. Цель исследования: оценить демографические особенности сЮИА, провести анализ клинических и лабораторных данных, соответствия больных критериям диагноза согласно сформированным критериям International League of Associations Rheumatology (ILAR), выявить сложности на этапе дифференциальной диагностики. Материалы и методы исследования: проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование среди детей от 0 до 18 лет с установленным диагнозом сЮИА в период с 2013 по 2022 гг. на базе двух клинических центров – университетской клинической больницы им. И.М. Сеченова и ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ. Проанализированы анамнез заболевания, жалобы при поступлении, данные осмотра при поступлении, результаты лабораторных исследований, включающих в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологические показатели (IgA, IgM и IgG), данные миелограммы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (ОБП), эхокардиографию, компьютерную томографию органов грудной клетки и ОБП с внутривенным болюсным контрастированием, магнитно-резонансную томографию головного мозга. Результаты: в исследование включены 65 пациентов в возрасте от 8 мес. до 17 лет, 27 (41,5%) девочек и 38 (58,5%) мальчиков. Выявлено, что дебют заболевания приходится в большинстве случаев на первые 10 лет жизни (87,7% [73,6%; 94,8%]), при этом возраст дебюта у мальчиков (6 [3; 9] лет) и у девочек (5 [1,6; 8] лет) статистически значимо не различался ( $p=0,499$ ). Характерным для сЮИА является ранний возраст дебюта заболевания, у 31 пациента (47,7%) диагноз установлен в возрасте до 6 лет, от 6–10 лет – у 26 (40,0%), от 11 до 16 лет – у 8 (12,3%). По результатам инструментальных данных среди серозитов превалировал перикардит, при этом выявлена гендерная предрасположенность в развитии перикардита у девочек ( $p=0,036$ ). Заключение: сложность дифференциальной диагностики заключается в отсутствии патогномичных симптомов, биомаркеров характерных для сЮИА, в связи с чем для постановки диагноза следует исключить ряд заболеваний, обладающих схожей симптоматикой.

**Ключевые слова:** юношеский артрит с системным началом, ILAR-критерии, лихорадка неясного генеза, дифференциальная диагностика.

**Цит.:** В.Т. Юсупова, Е.С. Жолобова, С.Х. Курбанова, М.Н. Николаева, В.А. Серая, Е.Ю. Афонина, А.К. Наргизян, С.И. Валиева. Юношеский артрит с системным началом: эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика в реальной практике (результаты двуцентрового ретроспективного когортного исследования). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 52–60. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-52-60.

### Контактная информация:

Юсупова Валерия Тимуровна – аспирант,  
врач-ревматолог  
Тел.: +7 (926) 066-44-23  
E-mail: [valeriyayussupova@gmail.com](mailto:valeriyayussupova@gmail.com)  
Статья поступила 16.08.23  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Yusupova Valeriya Timurovna – Postgraduate,  
Pediatric Rheumatologist  
Phone: +7 (926) 066-44-23  
E-mail: [valeriyayussupova@gmail.com](mailto:valeriyayussupova@gmail.com)  
Received on Aug. 16, 2023  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

## SYSTEMIC-ONSET JUVENILE ARTHRITIS: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PICTURE, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN PHYSICIAN'S PRACTICE (RESULTS OF A TWO-CENTER RETROSPECTIVE COHORT STUDY)

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,

<sup>2</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Systemic-onset juvenile arthritis (sJIA) is an acute and severe disease characterized by systemic inflammation, arthritis and extra-articular manifestations. Until now, sJIA is considered to be a diagnosis of «exception» requiring careful differential diagnosis coupled with a number of other diseases. The purpose of this research was to evaluate the demographic features of sJIA, analyze clinical and laboratory data, patients' compliance with diagnostic criteria according to the International League of Associations for Rheumatology's (ILAR) established criteria, and identify difficulties at the stage of differential diagnosis. Materials and methods used: a multicenter (two-center) retrospective cohort study was conducted among 65 pediatric patients aged 8 months to 17 y/o (27/41.5% girls and 38/58.5% boys) with an established diagnosis of sJIA in 2013–2022 in two clinical centers as follows: University Children's Clinical Hospital of the N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health with the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University and Morozov Children's City Clinical Hospital (both located in Moscow, Russia). Anamnesis of the disease, complaints upon admission, examination data upon admission, laboratory test results, including clinical and biochemical blood tests, immunological parameters (IgA, IgM and IgG), myelogram data, abdominal ultrasound, echocardiography, computed tomography of the chest and abdominal organs with intravenous bolus contrast and brain MRI were analyzed. Results: the disease onset occurs in the first 10 years of life (87.7% [73.6%; 94.8%]) in most cases with the age of onset in boys (6 [3; 9] years) and girls (5 [1.6; 8] years) did not differ statistically significantly ( $p=0.499$ ). Characteristic for sJIA is the early age of onset of the disease, in 31 patients (47.7%) the diagnosis was made before the age of 6 years, from 6 to 10 y/o – in 26 (40.0%), from 11 to 16 y/o – in 8 (12.3%). According to the results of instrumental analysis, pericarditis prevailed among serositis, while a gender predisposition in the development of pericarditis in girls was identified ( $p=0.036$ ). Conclusion: the difficulty of differential diagnosis lies in the absence of pathognomonic symptoms, biomarkers characteristic of sJIA, and therefore, to make a diagnosis, a number of diseases with similar symptoms should be excluded at first.

**Keywords:** systemic-onset juvenile arthritis, ILAR criteria, fever of unknown origin, differential diagnosis.

**For citation:** V.T. Yusupova, E.S. Zholobova, S.Kh. Kurbanova, M.N. Nikolaeva, V.A. Seraya, E.Yu. Afonina, A.K. Nargizyan, S.I. Valieva. Systemic-onset juvenile arthritis: epidemiology, clinical picture, differential diagnosis in physician's practice: results of a two-center retrospective cohort study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 52–60. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-52-60.

Юношеский артрит с системным началом (сЮИА) – подтип юношеского идиопатического артрита (ЮИА), который характеризуется фебрильной лихорадкой продолжительностью не менее 2 недель, артритом и другими системными проявлениями [1]. В настоящий момент выявлено, что в основе патогенеза этого варианта ЮИА лежит дисрегуляция врожденной иммунной системы, что приводит к гиперпродукции цитокинов, в частности интерлейкинов (IL) 1, 6 и 18 [2]. Определение уровня этих цитокинов в сыворотке крови может быть полезным в диагностике сЮИА, а также для прогнозирования варианта течения сЮИА с развитием синдрома активации макрофагов (СМ) [3]. Считается, что сЮИА относится к заболеванию

раннего возраста, дебют которого чаще встречается у детей в первые 10 лет жизни, при этом гендерной предрасположенности, в отличие от других вариантов ЮИА, не выявлено. Для верификации диагноза в настоящий момент используются критерии, разработанные международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR), согласно которым диагноз сЮИА устанавливается при наличии двух основных критериев – артрита и перемежающейся лихорадки длительностью не менее 2 недель, а также одного из 5 малых критериев, к которым относятся сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия, серозит [4]. Лихорадка неясного генеза у детей остается сложным для диагностики состоянием и требует высокой сте-

Таблица 1

Пол наблюдаемых пациентов с сЮИА в разрезе по возрастным группам (n=65)

Пол	Все (n=65)	До 6 лет (n=31)	От 6 до 10 лет (n=26)	Старше 10 лет (n=8)	p
Мужской	38 (58%)	16 (52%)	17 (65%)	5 (63%)	0,436
Женский	27 (42%)	15 (48%)	9 (35%)	3 (37%)	

Таблица 2

Возраст дебюта заболевания наблюдаемых пациентов с сЮИА в разрезе по полу (n=65)

Возраст	Все (n=65)	Мальчики (n=38)	Девочки (n=27)	p
Возраст (Me [2,5; 8] (7 мес.; 16 лет))	5,85	6,0 [3,0; 9,0]	5,0 [1,6; 8,0]	0,499
До 6 лет	2,597	16 (42%)	15 (56%)	0,558
От 6 до 10 лет	7,654	17 (45%)	9 (33%)	
Старше 10 лет	12,875	5 (13%)	3 (11%)	

пени настороженности для врачей любого звена и тщательной дифференциальной диагностики сЮИА с рядом заболеваний. Согласно клиническим рекомендациям для верификации сЮИА необходимо включить в круг диагностического поиска инфекции, в т.ч. острую ревматическую лихорадку, бактериальный эндокардит, болезнь Лайма; онкогематологические заболевания, злокачественные новообразования; диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит); системные васкулиты (неспецифический аorto-артериит, ювенильный полиартериит, болезнь Кавасаки), а также саркоидоз; воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), а в период пандемии SARS-CoV-2 в спектр дифференциальной диагностики включили также мульти-системный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 [5].

Выделяют 3 варианта сЮИА: с системными проявлениями и разной степенью активности артрита, сЮИА без активных системных проявлений и разной степенью активности артрита, сЮИА с признаками гемофагоцитарного синдрома. Последний вариант течения самый тяжелый и считается потенциально жизнеугрожающим состоянием [6]. По характеру течения выделяют сЮИА с моноциклическим течением, при котором отмечается единичный эпизод активного заболевания, и более распространенный вариант – с персистирующим течением [7]. До настоящего времени остается актуальной проблема дифференциальной диагностики, так как нет однозначных маркеров заболевания и диагноз сЮИА является диагнозом исключения.

Цель исследования: оценить демографические особенности сЮИА, провести анализ клинических и лабораторных данных, соответствия больных критериям диагноза, выявить сложности на этапе дифференциальной диагностики.

### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования:** двуцентровое ретроспективное когортное исследование.

#### Условия проведения исследования

Исследование проводили на базе двух клинических центров – в университетской детской клинической больнице МГМУ им. И.М. Сеченова и Морозовской детской клинической больнице ДЗМ с 2013 по 2022 гг.

#### Участники исследования

##### Критерии включения:

1. Возраст от 0 до 18 лет;
2. Установлен диагноз сЮИА;
3. Наличие суставного синдрома в динамике наблюдения, что позволяло подтвердить диагноз сЮИА.

Письменное согласие было получено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Локальный этический комитет утвердил протокол данного исследования на заседании 26.01.2023.

#### Источники данных/инструментальные методы исследования

Проанализированы анамнез заболевания, жалобы при поступлении, данные осмотра при поступлении, результаты лабораторных исследований, включающих в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологические показатели, такие как IgA, IgM и IgG, данные миелограммы, среди инструментальных методов – ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), эхокардиография (ЭХО-КГ), компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и ОБП с внутривенным болюсным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

#### Клиническая картина заболевания и дифференциальная диагностика

Клиническая картина оценена при анализе историй болезни по данным клинического осмотра, особое внимание уделено наличию и длительности фебрильной лихорадки, наличию сыпи, физикальное

исследование включало физикальный осмотр пациента при помощи пальпации (оценивали наличие лимфаденопатии, гепато- и/или спленомегалии), аускультации сердца и легких. Для дифференциальной диагностики были применены методы лабораторной диагностики (развернутый клинический анализ крови с определением СОЭ, биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови, серологический анализ крови на инфекции, миелограмма), инструментальные исследования (УЗИ внутренних органов, ЭХО-КГ, КТ ОГК и ОБП с внутривенным болюсным контрастированием).

Статистическую обработку выполняли при помощи компьютерной программы IBM SPSS Statistics v26.0. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания качественных признаков использовали абсолютные значения и относительные (процентные) показатели. Для сравнения качественных признаков применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Для сравнения медианных показателей с нормой использовали непараметрический одновыборочный критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,005$ .

## Результаты

### Участники исследования

В исследование включены 65 пациентов в возрасте от 8 мес. до 17 лет, 38 (58%) мальчиков и 27 (42%) девочек (соотношение м:д – 1,41:1). Было выделено 3 группы пациентов по возрасту: до 6 лет, от 6 до 10 лет, старше 10 лет. Выделенные возрастные группы статистически значимо не различались по полу ( $p=0,436$ ) (табл. 1).

Возраст дебюта заболевания колебался от 7 мес. до 16 лет, средний возраст дебюта составил 5 лет 7 мес. ( $\pm 3,8909$ ). Почти половина детей с сЮИА заболели в возрасте до 6 лет – 31 пациент (47,7%), в возрасте от 6 до 10 лет заболели 26 детей (40%) и всего 8 (12%) – старше 10 лет (табл. 1). Дебют заболевания чаще приходился на возраст до 10 лет (87,7% [73,6%; 94,8%]) (табл. 2). Было выделено 2 группы по полу: мальчики и девочки. Выделенные группы статистически значимо не различались по возрасту дебюта заболевания: у мальчиков – 6 [3; 9] лет и у девочек – 5 [1,6; 8] лет ( $p=0,499$ ). В возрастной группе до 6 лет частота заболеваемости у девочек была статистически незначимо выше, чем у мальчиков (56% и 42% соответственно), в возрастной группе от 6 до 10 лет, наоборот, – выше у мальчиков (45% и 33%) ( $p=0,558$ ) (табл. 2).

### Дифференциальная диагностика в дебюте сЮИА

Большинство детей (47 – 72,3%) поступали по «скорой помощи» в стационар с основным симптомом – высокой лихорадкой в течение более недели, направляющими диагнозами были следующие: ОРВИ (в т.ч. герпетическая анги-

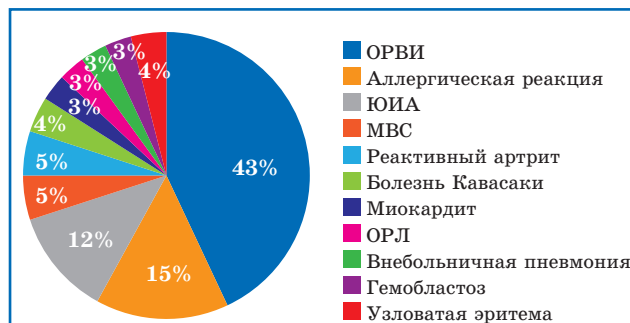


Рис. 1. Диагнозы наблюдаемых пациентов с сЮИА при поступлении в стационар (n=65).

МВС – мультисистемный воспалительный синдром, ОРЛ – острая ревматическая лихорадка.

на, Эпштейна–Барр-вирусная инфекция) – 28 (43,3%) токсико-аллергическая реакция/аллергический артрит – 10 (15%), внебольничная пневмония – 2 (3,3%), корь – 1 (1,5%), сальмонеллез – 1 (1,5%), мультисистемный воспалительный синдром – 3 (5%), болезнь Kawasaki – 2 (3,3%), миокардит – 2 (3,3%), острая ревматическая лихорадка – 2 (3,3%), гнойный артрит – 2 (3,3%), гемобластоз – 1 (1,5%), диффузные болезни соединительных тканей – 1 (1,5%), узловатая эритема – 1 (1,5%), тромбоцитопения – 1 (1,5%) (рис. 1). Как видно из рис. 1, диагноз юношеского артрита был предположен только у 7 (12%) детей, в т.ч. системная форма ЮИА – у 2 (3%). Еще у 3 (5%) детей направляющим диагнозом был реактивный артрит/полиартрит. Статистически значимых различий по частоте диагнозов при разделении пациентов на группы по полу и возрасту установлено не было.

В плане дифференциальной диагностики всем пациентам была проведена пункция костного мозга с целью исключения онкогематологических заболеваний, у всех пациентов был исключен инфекционный генез посредством серологических исследований, 18% пациентам проводилась диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) как в дебюте заболевания, так и в процессе дальнейшего наблюдения, при этом у 3 пациентов с установленным диагнозом сЮИА выявлены ВЗК: у 2 – болезнь Крона, у одного – недифференцированный колит уже после верификации сЮИА и эффективного лечения противоревматическими средствами, в т.ч. генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

У 9 пациентов (13,8%) в период пандемии SARS-CoV-2 проводилась дифференциальная диагностика с мультисистемным воспалительным синдромом (МВС). Так, например, у 2 пациентов был диагностирован сЮИА уже после верифицированного диагноза МВС и лечения согласно рекомендациям (эти пациенты получали пульс-терапию глюкокортикоидами (ГК), антикоагулянтную терапию). Из клинических синдромов в дебюте заболевания отмечались сыпь, фебрильная лихорадка, лим-

фаденопатия, конъюнктивит, гепатоспленомегалия; артрит отсутствовал. У этих пациентов были обнаружены IgG к SARS-CoV-2, что позволило установить им диагноз МВС. В анализах крови отмечалась высокая воспалительная активность в виде увеличения значений С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, фибриногена и D-димера. После улучшения состояния на фоне проведенной терапии через 2 недели у данных пациентов вновь появились лихорадка, слабость, при лабораторной диагностике была вновь выявлена воспалительная активность, у одного ребенка развился артрит. Учитывая отсутствие данных о рецидивах МВС в мировой практике по данным зарубежной литературы, а также собственный опыт ведения таких детей, был установлен диагноз сЮИА, начата противоревматическая терапия ГИБП – тоцилизумабом. Один пациент ответил на лечение, у второго развилась первичная резистентность, в связи с чем была проведена коррекция терапии – назначен канакинумаб. По-видимому, инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, спровоцировала развитие МВС с дальнейшим развитием сЮИА.

У 11 пациентов (16,7%) проводилась дифференциальная диагностика с неврологическими заболеваниями. В основном дифференциальная диагностика проводилась со злокачественными новообразованиями ЦНС и нейроинфекциями. Одна пациентка была переведена из другого стационара с направляющим диагнозом МВС, в анамнезе проводилась терапия ГК. При поступлении у данного ребенка в клинической картине отмечались лихорадка, гепатоспленомегалия, слабость и боли в нижних конечностях и перикардит, при этом артрит, сыпь и лимфаденопатия отсутствовали. Учитывая эндогенность по полиомиелиту (девочка из Чеченской республики) и наличие неврологических проявле-



Рис. 2. Частота клинических проявлений у наблюдаемых пациентов с сЮИА (n=65).

ний (была отмечена ригидность шейного отдела позвоночника при поступлении), проводилась дифференциальная диагностика с острым вялым параличом и менингитом при помощи дополнительных методов обследования – МРТ головного мозга, исследование ликвора (люмбальная пункция), лабораторная диагностика полиомиелита. Впоследствии был исключен острый вирусный полиомиелит, онкологические заболевания головного мозга (в т.ч. нейробластома), а также МВС и менингит, диагноз был пересмотрен в сторону сЮИА, назначена терапия тоцилизумабом с выраженным положительным эффектом, достигнута лекарственная ремиссия заболевания.

Также встречались сложности в дифференциальной диагностике у пациента с направляющим диагнозом болезни Kawasaki. Ребенок поступил в возрасте 6 мес. с жалобами на лихорадку, сыпь, склерит, была проведена терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ), назначена ацетилсалициловая кислота, на фоне лечения сохранялись вышеуказанные жалобы. В период госпитализации были исключены инфекционные заболевания, лимфопролиферативные и онкогематологические заболевания,

Таблица 3

Частота встречаемости перикардита среди наблюдаемых пациентов с сЮИА (n=65)

Показатель		Мальчики (n=23)	Девочки (n=20)	Всего	p
Перикардит	Нет	13 (57%)	18 (90%)	31 (72%)	0,036
	Есть	10 (43%)	2 (10%)	12 (28%)	

Таблица 4

Лабораторные данные наблюдаемых пациентов с сЮИА при поступлении в стационар (n=65)

Показатели	Me [Q1; Q3]	Минимальное значение	Максимальное значение	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	19,4 [13,2; 24,5]	13,1	33,8	5–15
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	16,05 [9,0; 20,4]	8,1	26,2	2,04–5,08
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	468 [339,25; 649,3]	66	829	180–320
Гемоглобин, г/л	99,14 [88; 118]	49	109	110–140
СОЭ, мм/ч	75,9 [47,8; 98,5]	27	132	0–20
СРБ, мг/л	103 [55,3; 108,5]	15	208	0–5
Ферритин, мкг/л	1496 [217,5; 6183,0]	217	94 000	6–60

ВЗК (проведена колоноскопия). В анализах крови было отмечено снижение гемоглобина до 64 г/л, в связи с чем потребовалась трансфузия эритроцитарной взвесью с заместительной целью. В дальнейшем, учитывая наличие сыпи, лихорадки, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, ребенку был установлен диагноз сЮИА, назначена терапия метилпреднизолоном, циклоспорином А, учитывая повторное обострение заболевания, проявляющееся пятнисто-папулезной сыпью, развитием артрита левого коленного сустава, наличием воспалительной активности по результатам лабораторных данных, ребенку был назначен тоцилизумаб, отменен циклоспорин А. На фоне коррекции терапии состояние ребенка улучшилось, обострений заболевания не отмечалось, в настоящий момент состояния расценено как медикаментозная ремиссия на фоне уже подобранной терапии.

Также у ряда детей проводилась дифференциальная диагностика с аутовоспалительными заболеваниями: у одного пациента был выявлен криопирин-ассоциированный синдром, еще у одного – семейная средиземноморская лихорадка. Эти дети обследовались, находясь в ревматологическом отделении, диагноз сЮИА не подтвердился и в наблюдаемую группу сЮИА они не вошли, однако считаем необходимым привлечь внимание к дифференциальной диагностике аутовоспалительных заболеваний у детей с подозрением на сЮИА.

В некоторых случаях сложности верификации диагноза отмечались на этапе инструментального исследования. Так, при обследовании одной пациентки с характерным для сЮИА симптомокомплексом, при проведении КТ ОБП были выявлены конгломераты лимфатических узлов в брюшной полости, неравномерно накапливающие контрастный препарат, в связи с чем была проведена трепанобиопсия, биопсия лимфатического узла, иммуногистохимическое и патоморфологическое исследования, что позволило исключить онкогематологические заболевания.

Таким образом, в дебюте заболевания самым частым диагнозом являлась ОРВИ, а диагноз ювенильного артрита составлял всего 11,6% направляющих диагнозов из амбулаторного звена медицинской помощи.

### **Клиническая картина**

Как видно на рис. 2, у всех пациентов с установленным диагнозом сЮИА встречались лихорадка и артралгии, среди прочих симптомов сыпь была у 44 (67%) пациентов, гепатомегалия – у 39 (60%), артрит – у 34 (52%), гепатоспленомегалия – у 29 (45%), лимфаденопатия – у 28 (43%), спленомегалия – у 26 (40%), серозит – у 20 (30%) (рис. 2).

Среди серозитов превалировал перикардит, который был выявлен у 12 пациентов; 10 пациентов при этом не имели клинической симпто-

матики, перикардит был выявлен посредством КТ, по данным ЭХО-КГ перикардит был описан у 5 пациентов. Также проанализирована гендерная предрасположенность к развитию вышеуказанных симптомов. Стоит отметить, что возникновение лихорадки, сыпи, лимфаденопатии и артрита, судя по нашему анализу, статистически значимо не зависело от пола, в то время как перикардит статистически значимо чаще встречался у мальчиков ( $n=10$ ) (соотношение Д:М – 1:5) ( $p=0,036$ ) (табл. 3).

Системный ЮИА характеризуется высокой лабораторной активностью, сопровождается лейкоцитозом, нейтрофилезом, тромбоцитозом, высокими показателями СОЭ и СРБ, анемией. И хотя САМ был выявлен в соответствии с критериями диагноза у 17 детей (26%), уровень ферритина у всех обследованных пациентов значительно превышал норму, что свидетельствовало, как минимум, о риске развития САМ. Исследования были проведены в первые дни госпитализации на этапе дифференциальной диагностики и до назначения специфической противоревматической терапии. Результаты лабораторных исследований приведены в табл. 4.

## **Обсуждение**

### **Демографические характеристики**

В отличие от других форм идиопатического артрита, сЮИА имеет свои демографические характеристики. ЮИА – наиболее часто встречающееся заболевание в группе ревматических болезней с частотой заболеваемости 1–4 на 1000 детей [8]. В национальных реестрах ревматических заболеваний частота заболеваемости сЮИА составляет примерно 10–20% всех пациентов с ЮИА [9]. В отличие от вариантов ЮИА заболеваемость системной формой не зависит от гендерной предрасположенности и поражает в равном количестве мальчиков и девочек [9]. В основном дебют заболевания чаще встречается у детей первого десятилетия жизни по сравнению с подростками, во взрослом возрасте сообщаются единичные случаи заболеваемости. В процентном соотношении в Европе заболеваемость ЮИА составляет около 10:100 000 в год, из которых около 6–20% приходится на сЮИА [9]. В Москве встречаемость сЮИА составляет около 10% в структуре ЮИА [10]. По нашим данным, дебют заболевания приходится чаще всего на возраст до 6 лет, что составляет 47,7% от общего количества всех пациентов сЮИА.

### **Соответствие диагноза сЮИА критериям ILAR**

Несмотря на наличие разработанных диагностических критериев, в настоящий момент достаточно сложно установить диагноз на ранних этапах заболевания.

Критерии постановки диагноза, предложенные ILAR, основаны на данных клинической картины заболевания [5]. В связи с тем, что

симптомы достаточно неспецифичны и вариабельны, необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику между инфекционными, онкогематологическими и лимфопролиферативными процессами, ВЗК, а также с другими ревматическими болезнями, включая диффузные болезни соединительной ткани, болезнь Кавасаки, МВС у детей на фоне перенесенной коронавирусной инфекции и аутовоспалительные синдромы [5].

Вопросы валидности диагностических критериев и спектр заболеваний, необходимый для дифференциальной диагностики, остаются актуальными. При этом интервал от дебюта заболевания до постановки диагноза составляет как минимум 2 недели, но зачастую в связи с необходимостью проведения дифференциальной диагностики от момента начала заболевания до постановки диагноза может пройти более 4 недель. В связи со сложностью набора необходимых критериев для постановки диагноза, в особенности строгого наличия двух обязательных симптомов (лихорадка и наличие именно артрита, а не артралгий), зачастую сложно установить диагноз на ранних этапах заболевания, что приводит к отсроченной инициации противоревматической терапии. Известно, что не у всех детей на этапе диагностики заболевания выявляется артрит. Описаны случаи развития артрита после 10 лет от начала заболевания [11].

У наших пациентов клинические проявления сЮИА включали лихорадку – у 65 (100%), артрит, подтвержденный инструментально, – у 34 (52%), сыпь – у 44 (67%), лимфаденопатию – у 28 (43%) (по данным КТ ОГК, аксиллярная лимфаденопатия была выявлена у 45 (69%) пациентов, по данным КТ ОБП, мезентериальная лимфаденопатия встречалась у 57 (87,5%)), серозиты – у 20 (30%), гепато/спленомегалию – у 14 (22%). Диагноз был установлен после тщательной дифференциальной диагностики и исключения других заболеваний из группы лихорадок неясного генеза. Впоследствии у всех детей был выявлен артрит, однако в дебюте заболевания встречались в основном артралгии. Наши данные в целом согласуются с частотой клинических проявлений, приведенных в литературе. Так, в недавней работе Sağ E. et al. [11] у детей с сЮИА, наблюдаемых в одном ревматологическом центре, частота лихорадки составила 100%, сыпи – 66,2%, лимфаденопатии – 20,3%, серозитов – 17%, гепато/спленомегалии – 28,4%, и только частота выявленного артрита была выше, чем в нашем исследовании и составила 78,7%, что, возможно, связано с оценкой артрита только по клиническим проявлениям.

В связи с недостаточной специфичностью принятых классификационных критериев ILAR для диагностики сЮИА, особенно в дебюте заболевания, Yamaguchi M. и соавт. [12] были предложены собственные критерии,

получившие название автора. Было проведено исследование по сравнительной характеристике применения классических критериев (ILAR) и критериев Yamaguchi, которые используются в диагностике заболевания у взрослых и детей старше 16 лет [13]. В исследование были включены 34 пациента, среди которых 21 (62%) соответствовал критериям сЮИА, а 13 (38%) пациентов не удовлетворяли критериям ILAR, и среди данной группы 12 из 13 пациентов подходили под диагноз сЮИА в соответствии с критериям Yamaguchi. Критерии исключения ILAR и Yamaguchi отсутствовали у всех пациентов. В ходе исследования было выявлено, что критерии Yamaguchi являются более инклюзивными на этапе диагностики сЮИА, что может облегчить верификацию диагноза на более раннем этапе, без ожидания развития артрита. Также проводилось сравнение критериев PRINTO и ILAR. Были включены 82 пациента с диагнозом сЮИА и 189 пациентов с другими ревматическими заболеваниями со схожей симптоматикой (болезнь Кавасаки, семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированный синдром, TRAPS и дефицит меволонат-киназы) [14]. По полученным результатам критерии, предложенные международной организацией исследований детской ревматологии (PRINTO), продемонстрировали наиболее высокую чувствительность при сравнении с критериями, предложенными ILAR, но сопоставимую специфичность.

Таким образом, остается актуальным вопрос дальнейшего усовершенствования диагностических критериев сЮИА для более ранней верификации заболевания. Проблемы с существующими диагностическими критериями, отсутствие явных иммунологических или генетических маркеров заболевания также обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики и исключения других заболеваний, сопровождающихся сходной клинической симптоматикой. Симптомокомплекс, характеризующий сЮИА с системным началом, встречается и при многих других заболеваниях. Также учитывая иммуноподавляющую направленность противоревматической терапии, включающую не только ГИБП, цитостатики, но и применение ГК, как перорально, так и парентерально, необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику с рядом заболеваний. Наше исследование показало, что в дебюте чаще всего дифференциальную диагностику сЮИА проводят с инфекционными заболеваниями.

Сложности дифференциальной диагностики отмечаются не только в дебюте сЮИА, но и при развитии САМ, который представляет собой вариант гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH) и может развиваться на фоне вирусных заболеваний у предрасположенных детей. Представляют интерес исследования по определению уровней воспалительных марке-

ров у пациентов с подтвержденной Эпштейн-Барр-вирусной инфекцией (EBV), развивших HLH и сЮИА, и осложненной САМ. Otat Yener G. et al. выявили, что повышение IL-18 характерно при сЮИА-ассоциированном САМ, но не при EBV-HLH [15].

Дифференциальная диагностика с онкогематологическими/лимфопролиферативными заболеваниями – один из обязательных этапов диагностики сЮИА. «Золотым стандартом» исключения, в частности, гемобластозов, а также солидных опухолей с наличием метастазов в костный мозг является анализ миелограммы. Преимуществом данного исследования является высокая специфичность данного метода для острых гемобластозов.

Из инструментальных исследований согласно клиническим рекомендациям необходимо проведение КТ ОГК и ОБП, забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. Данный метод позволяет визуализировать патологическое скопление контрастного фармпрепарата в солидных опухолях или метастатических лимфатических узлах.

В нашем исследовании лишь 13 пациентам из 65 (20%) была проведена колоноскопия с целью исключения ВЗК в связи с наличием патогномичных симптомов (боли в животе, потеря веса, патологические примеси в стуле, снижение гемоглобина и гематокрита). По данным исследования, предоставленным Maller J. et al. [16], которые основывались на анализе историй болезни 16 пациентов с выявленными ВЗК, средняя продолжительность сЮИА до выявления ВЗК составляла 3 года (стандартное отклонение  $\pm 2,3$  года, диапазон 1–9,5 лет). В течение 3 месяцев до постановки диагноза ВЗК у 9 пациентов (56%) отмечался активный сЮИА, а у остальных 7 (44%) заболевание находилось в состоянии «покоя» [16]. В нашей выборке пациентов с сЮИА выявлены 3 пациента с ВЗК (все мальчики). Все пациенты соответствовали критериям сЮИА в дебюте заболевания, у всех была получена ремиссия или достигнута низкая активность заболевания на фоне противоревматической терапии. Наши данные по средней продолжительности сЮИА до выявления ВЗК в целом не отличаются от опубликованных. Взаимосвязь сЮИА и ВЗК в настоящее время дискутируется [16], чаще трактуют как сопутствующее заболевание.

Ограничением исследования является его ретроспективный характер. Ограниченное количество обследованных детей не позволяет выявить гендерную предрасположенность к определенным симптомам сЮИА.

### Заключение

По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что в дебюте сЮИА у

всех детей в качестве основных симптомов превалировали лихорадка и артралгия, что, к сожалению, встречается при многих заболеваниях. Возможно, использование критериев Yamaguchi позволило бы верифицировать диагноз сЮИА на более ранних сроках и способствовало бы минимизации диагностических методов исследования на этапе дифференциальной диагностики.

Выявлена гендерная предрасположенность к развитию перикардита, статистически значимо чаще данный симптом встречался у мальчиков – 43,5% и лишь у 10% девочек ( $p=0,036$ ).

На этапе дифференциальной диагностики в дебюте заболевания стоит выделить ОРВИ и онкогематологические заболевания как основные диагнозы исключения.

Согласно нынешним клиническим рекомендациям необходим большой объем лабораторной и инструментальной диагностики перед установлением диагноза и назначением терапии, включая генетическое исследование.

**Вклад авторов:** авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежности.


**Authors' contributions:** Authors declare that their authorship meets the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria. All of the Authors have participated equally in the preparation of the publication from the development of the Article concept to obtaining and analyzing of the research data, writing and editing of the Article and checking and approving of the manuscript's final revision.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatra LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.


Yusupova V.T.  0009-0008-6696-2196

Zholobova E.S.  0000-0002-2835-2839

Kurbanova S.H.  0000-0003-0509-1055

Nickolaeva M.N.  0000-0002-6696-1950

Seraya V.A.  0000-0001-9186-0126

Afonina E.Yu.  0000-0001-9643-5567

Nargizyan A.K.  0000-0002-1955-5423

Valieva S.I.  0009-0009-6241-9142

## Список литературы

1. Albaker A. Current Review of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: What Do Paediatricians Need to Know? *Open Journal of Pediatrics*. 2020; 10: 769–801. DOI: 10.4236/ojped.2020.104078.
2. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu. Rev. Med.* 2015; 66: 145–159. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012806. PMID: 25386930. PMCID: PMC5846123.
3. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin. Immunol.* 2015 Jul; 159 (1): 72–83. DOI: 10.1016/j.clim.2015.04.018. PMID: 25956529.
4. Kumar S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Management. *Indian J. Pediatr.* 2016 Apr; 83 (4): 322–327. DOI: 10.1007/s12098-016-2060-z. PMID: 26916892.
5. Медицинские порталы: <https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary>.
6. Wu J, Sun L, Tang X, et al. Effective therapy of tocilizumab on systemic juvenile idiopathic arthritis-associated refractory macrophage activation syndrome. *Modern. Rheumatology*. 2022 Nov; 32 (6): 1114–1121. DOI: 10.1093/mr/roab119.
7. Brachat AH, Grom AA, Wulffraat N, et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res. Ther.* 2017 Jan 23; 19 (1): 13. DOI: 10.1186/s13075-016-1212-x. PMID: 28115015. PMCID: PMC5260050.
8. Медицинские порталы. URL: [www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php).
9. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Новиков А.С. и др. Эпидемиология, структура ревматической патологии и противоревматической терапии у детей в Москве. *Вопросы практической педиатрии*. 2019; 14 (5): 95–101. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-5-95-101.
10. De Benedetti F, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, eds. Philadelphia: Elsevier, 2011: 236–248.
11. Sağ E, Uzunoğlu B, Bal F, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience. *Turk. J. Pediatr.* 2019; 61 (6): 852–858. DOI: 10.24953/turkjp.2019.06.005. PMID: 32134578.
12. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol.* 1992 Mar; 19 (3): 424–430. PMID: 1578458.
13. Kumar S, Kunhiraman DS, Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of «suspected» systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2012 Nov 23; 10 (1): 40. DOI: 10.1186/1546-0096-10-40. PMID: 23176399. PMCID: PMC3551717.
14. Koker O, Demirkan FG, Cakmak F, et al. Performance of recent PRINTO criteria versus current ILAR criteria for systemic juvenile idiopathic arthritis: A single-centre experience. *Mod. Rheumatol.* 2023 Jan 3; 33 (1): 187–193. DOI: 10.1093/mr/roab115. PMID: 34850131.
15. Otar Yener G, Paz Kisaarslan A, Ulu K, et al. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol. Int.* 2022 May; 42 (5): 879–889. DOI: 10.1007/s00296-021-04980-7. PMID: 34491393. PMCID: PMC8421714.
16. Maller J, Fox E, Park KT, et al. CARRA Legacy Registry Investigators. Inflammatory Bowel Disease in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Rheumatol.* 2021 Apr; 48 (4): 567–574. DOI: 10.3899/jrheum.200230. PMID: 32541073. PMCID: PMC7736056.

## РЕФЕРАТЫ

# ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНАЯ ДОСТАВКА ЭКЗОГЕННОГО ИММУНИЗАЦИОННОГО АНТИГЕНА ПЕРЕФОКУСИРУЕТ Т-КЛЕТКИ CD8 ПРОТИВ РАКОВЫХ КЛЕТОК, УСТРАНЯЕТ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФОРМИРУЕТ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ИММУНИТЕТ

Иммунотерапия показала большие перспективы, но не эффективна для всех типов опухолей и эффективна менее чем у 3% пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы (PDAC). Чтобы создать иммунное лечение, которое будет эффективным для большего числа больных раком и, в частности, для пациентов с PDAC, авторы генетически модифицировали сальмонеллу, чтобы она доставляла экзогенные антигены непосредственно в цитоплазму опухолевых клеток. Авторы предположили, что внутриклеточная доставка экзогенного иммунизационного антигена будет активировать антигенспецифические Т-клетки CD8 и уменьшать опухоли у иммунизированных мышей.

Чтобы проверить эту гипотезу, авторы вводили внутриклеточную доставку (ID) сальмонеллы, которая доставляет овалбумин в качестве модельного антигена мышам с опухолями, вакцинированным овалбумином. ID *Salmonella* доставляет антигены путем автономного лизиса в клетках после индукции клеточной инвазии.

Авторы показали, что доставленный овалбумин распространяется по цитоплазме клеток в культуре и опухолях. Эта доставка в цитоплазму необходима для перекрестной презентации антигена. Авторы показали, что совместное культивирование раковых клеток, реципиентов овалбумина,

со специфичными для овалбумина CD8 Т-клетками запускает цитотоксический Т-клеточный ответ. После адоптивного переноса Т-клеток ОТ-1 CD8 внутриклеточная доставка овалбумина уменьшала рост опухоли и устраняла опухоли. Этот эффект зависел от присутствия Т-клеток, специфичных для овалбумина. После вакцинации экзогенным антигеном мышей внутриклеточная доставка антигена очистила 43% установленных опухолей поджелудочной железы КРС, увеличила выживаемость и предотвратила повторную имплантацию опухоли.

Этот ответ в модели иммуносупрессивного КРС демонстрирует потенциал для лечения опухолей, которые не реагируют на ингибиторы контрольных точек, а ответ на повторное введение указывает на то, что был установлен новый иммунитет против внутренних опухолевых антигенов. В клинике ID *Salmonella* можно использовать для доставки белкового антигена из детской иммунизации, чтобы переориентировать ранее существовавший Т-клеточный иммунитет против опухолей. В качестве готовой иммунотерапии эта бактериальная система потенциально может быть эффективной у широкого круга онкологических больных.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1228532/full>

А.Л. Лаберко<sup>1,2</sup>, А.Ю. Вашура<sup>1,3</sup>, Г.Г. Солопова<sup>1</sup>, Д.Н. Балашов<sup>1</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ИММУНИТЕТА, ПОЛУЧАЮЩИХ АЛЛОГЕННУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) – группа редких и разнообразных по природе заболеваний, в основе которых лежат нарушения работы иммунной системы. Единственным методом терапии, радикально излечивающим ВДИ, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Несмотря на расширение показаний к ТГСК при ВДИ, принятие решения о необходимости ТГСК при многих заболеваниях по-прежнему остается непростой задачей, требующей оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений. Целью исследования было проведение оценки анализа заболеваний, развивающихся у пациентов с ВДИ, получивших аллогенную ТГСК. Материалы и методы исследования: в исследование были включены 312 пациентов с ВДИ возраста до 18 лет, получивших аллогенную ТГСК в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 по 2020 гг. Анализ выполнен в 5 основных группах ВДИ: иммунодефициты с клеточными и гуморальными дефектами (КиГД, n=71), комбинированная иммунная недостаточность с ассоциированной или синдромальной патологией (синдромальные КИН, n=98), дефекты иммунной дисрегуляции (ДИР, n=56), качественные и количественные дефекты фагоцитоза (ДФ, n=57) и другие ВДИ (n=30). Результаты: наличие неконтролируемых терапией заболеваний к моменту ТГСК отмечалось у 160 (51%) пациентов: у 73 (23%) – инфекция, у 109 (35%) – аутоиммунные (АИ)/аутовоспалительные (АВ) заболевания, у 15 (5%) – отсутствие ремиссии онкологического заболевания. У 33 пациентов отмечалось сочетание различных заболеваний: у 29 – инфекционных и АВ, у 2 – инфекционных и опухолевых, у 2 – АВ и опухолевых. Активные инфекции отмечались у 48% пациентов с КиГД и 33% пациентов с другими ВДИ, активные АВ-процессы – у 43% ДИР и 63% других ВДИ, активные опухоли – у 12% пациентов с ДФ. Заключение: предложены решения по оценке предтрансплантационного статуса пациентов с ВДИ на предмет наличия инфекционных, АИ/АВ и онкологических состояний, возраста и нутритивного статуса пациента, лежащих в основе выбора оптимальной методики ТГСК.

**Ключевые слова:** врожденные дефекты иммунитета, первичные иммунодефициты, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, инфекционные, аутоиммунные/аутовоспалительные и онкологические заболевания.

**Цит.:** А.Л. Лаберко, А.Ю. Вашура, Г.Г. Солопова, Д.Н. Балашов, А.Г. Румянцев. Оценка особенностей проявлений заболевания у пациентов с врожденными дефектами иммунитета, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 61–68. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-61-68.

### Контактная информация:

Лаберко Александра Леонидовна – к.м.н.,  
аллерголог-иммунолог  
Тел.: +7 (903) 299-49-58  
E-mail: alexandra-lab@yandex.ru  
Статья поступила 21.02.24  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Laberko Alexandra Leonidovna – Candidate  
of Medical Sciences, Pediatric Allergist  
and Immunologist  
Phone: +7 (903) 299-49-58  
E-mail: alexandra-lab@yandex.ru  
Received on Feb. 21, 2024  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

## ASSESSMENT OF THE DISEASE MANIFESTATIONS CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CONGENITAL IMMUNODEFICIENCY DISORDERS RECEIVING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

<sup>1</sup>National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, <sup>2</sup>Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, <sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Congenital immunodeficiency disorders (CIDs) are a group of rare and diverse diseases that are based on dysfunction of the immune system. The only therapy that radically cures CIDs is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Despite the expansion of indications for HSCT in CIDs, making a decision on the need for HSCT in many diseases still remains a difficult task requiring an assessment of the risk for the life-threatening complications development in a patient. The purpose of this research was to assess the diseases developing in patients with CIDs who received allogeneic HSCT. Materials and methods used: the study included 312 patients with CIDs under the age of 18 y/o who had received allogeneic HSCT at the National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev (Moscow, Russia) in 2012–2020. The analysis was performed in 5 main groups of CIDs: immunodeficiencies with cellular and humoral defects (n=71), combined immune deficiency with associated or syndromic pathology (n=98), immune dysregulation defects (n=56), qualitative and quantitative defects of phagocytosis (n=57) and other CIDs nonmentioned above (n=30). Results: the presence of diseases uncontrolled by the therapy at the time of HSCT was noted in 160 (51%) patients. 73 (23%) had infection, 109 (35%) had autoimmune and/or autoinflammatory diseases, 15 (5%) showed absence of remission of an oncological disease. 33 patients had a combination of various diseases: 29 had infectious and autoinflammatory ones, two had infectious and tumor ones, another two had autoinflammatory and tumor. Active infections were observed in 48% of patients with immunodeficiencies with cellular and humoral defects and 33% of patients with other CIDs, active autoinflammatory processes in 43% of immune dysregulation defects and 63% of other CIDs, active tumors in 12% of patients with defects of phagocytosis. Conclusion: solutions have been proposed for assessing the pre-transplant status of patients with CIDs for the presence of infectious, autoimmune/ autoinflammatory and oncological complications, age and nutritional status of the patient, which in its turn underlie the choice for the optimal HSCT technique.

**Keywords:** congenital immunodeficiency disorders, primary immunodeficiencies, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, infectious, autoimmune/ autoinflammatory and oncological diseases.

**For citation:** A.L. Laberko, A.Yu. Vashura, G.G. Solopova, D.N. Balashov, A.G. Rumyantsev. Assessment of the disease manifestations characteristics in patients with congenital immunodeficiency disorders receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 61–68. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-61-68.

Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ), ранее известные как первичные иммунодефициты (ПИД), – группа разнообразных по природе заболеваний, в основе которых лежат генетически обусловленные нарушения работы иммунной системы. Термин ВДИ взамен общепотребительного ПИД был предложен международной группой экспертов иммунологов в связи с гетерогенностью проявлений различных заболеваний, развивающихся в связи с генетическим дефектом клеточной регуляции, объединяемых в группу ПИД [1]. Так, многие дефекты иммунитета имеют под собой природу не столько дефицита отдельных компонентов иммунной системы, чаще приводящего к инфекционным проявлениям, сколько наруше-

ния ее регуляции с потерей контролирующих функций над воспалительными, аутоиммунными или опухолевыми процессами. В настоящее время насчитывается порядка 500 различных генетических дефектов [2], приводящих к ВДИ, а распространенность отдельных ВДИ существенно варьирует не только между собой, но и в отдельных популяциях [3].

Как известно, единственным методом терапии, радикально излечивающим ВДИ, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Количество аллогенных ТГСК, выполняемых при ВДИ в Российской Федерации (РФ), за последние годы неуклонно растет, что отражает общемировые тенденции [4–6]. Важно отметить, что

за последние годы существенно расширилось и разнообразие нозологических форм ВДИ, при которых выполняется ТГСК. Так, если раньше ТГСК рассматривалась в качестве терапевтической опции только при заболеваниях с высоким риском летальности, преимущественно тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) и гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ГЛГ), то на сегодняшний день ТГСК является рутинной практикой для терапии разнообразных ВДИ [4].

Несмотря на расширение показаний к ТГСК при ВДИ, принятие решения о необходимости ТГСК при многих заболеваниях по-прежнему остается непростой задачей, так как более старший возраст детей и наличие заболеваний, ассоциированных с дефектами клеточной регуляции, на момент ТГСК ухудшают прогноз выживаемости [7]. Известно, что благоприятным моментом для проведения ТГСК при ВДИ считается период до развития тяжелых и потенциально жизнеугрожающих инфекций, аутовоспалительных и онкологических заболеваний. Определение показаний к ТГСК у пациентов с ВДИ основывается на оценке прогноза выживаемости, который при известных генетических дефектах определяется на основании накопленных знаний об особенностях течения заболевания. У отдельных пациентов с неизвестными или редкими и плохо описанными генетическими дефектами решение о ТГСК принимается на основании анализа тяжести заболевания и прогнозе риска развития осложнений.

В данном исследовании проанализированы особенности проявлений заболеваний у пациентов с ВДИ, получающих аллогенную ТГСК.

### Материалы и методы исследования

С 2012 по 2020 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева аллогенная ТГСК проведена на 312 пациентам с ВДИ возраста до 18 лет. Распределение по группам ВДИ на основании актуальной международной классификации [2] представлено на рис. 1. Диагноз ВДИ устанавливали на основании рекомендаций Европейского общества иммунодефицитов [8]. В данное исследование не включались пациенты с врожденными синдромами костномозговой недостаточности и ни у одного пациента, получившего ТГСК, не было дефектов комплемента. При отсутствии верифицированного генетического дефекта, но наличии характерной клинической и лабораторной картины заболевания пациенты были отнесены к соответствующей группе ВДИ. Если клиническая и лабораторная картина заболевания четко не укладывалась в рамки групп ВДИ, пациенты были отнесены к отдельной группе неуточненных ВДИ. Ввиду малого числа пациентов в группах ВДИ гуморальных дефектов, дефектов врожденного иммунитета, аутовоспалительных заболеваний, фенокопий ВДИ и неуточненных ВДИ, пациен-



Рис. 1. Распределение наблюдаемых пациентов по группам ВДИ.  
КИН – комбинированная иммунная недостаточность, ВДИ – врожденные дефекты иммунитета.

ты из данных групп были объединены в одну группу – другие ВДИ. Таким образом, анализ проводили в 5 основных группах ВДИ: иммунодефициты с клеточными и гуморальными дефектами (КиГД) (n=71), комбинированная иммунная недостаточность (КИН) с ассоциированной или синдромальной патологией (n=98), дефекты иммунной дисрегуляции (ДИР) (n=56), качественные и количественные дефекты фагоцитоза (ДФ) (n=57) и другие ВДИ (n=30).

При анализе статуса пациентов на момент ТГСК учитывали наличие активного или неконтролируемого процесса инфекционной, аутоиммунной или аутовоспалительной (АИ/АВ) и опухолевой природы. При этом учитывали состояния с поражением органов (воспалительного либо лимфопролиферативного характера) или активной репликацией вирусов в крови и не учитывали наличие колонизации кожи и слизистых оболочек условно-патогенной флорой или наличие маркеров воспаления в крови без воспалительных изменений в органах.

Все пациенты с ВДИ перед ТГСК проходили комплексное обследование, включающее ПЦР-исследование крови на вирусы группы герпеса и визуализацию внутренних органов (ультразвуковое исследование – УЗИ, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга). При наличии изменений в легких по данным КТ выполняли фибробронхоскопию с забором жидкости бронхоальвеолярного лаважа для проведения комплексного микробиологического исследования. Диагностику других осложнений проводили соответственно клинической картине.

Для оценки состояния питания пациентов использован показатель Z-score индекса массы тела (ИМТ) с учетом актуального возраста и пола. Z-score

ИМТ рассчитывали на основании рекомендаций ВОЗ [9] и оценивали на основании критериев, валидированных Американским обществом парентерального и энтерального питания [10]. Сам ИМТ был высчитан на основании антропометрических данных, полученных на момент начала кондиционирования перед ТГСК или в течение недели, предшествующей кондиционированию. Антропометрические данные одного пациента с ТКИН были не известны.

Подходы к ТГСК существенно отличались между пациентами, выбор методики зависел от нозологической формы ВДИ и соответствовал текущим протоколам ТГСК для данных заболеваний в конкретный момент времени, а также актуального статуса пациентов на момент ТГСК.

Анализ общей выживаемости (ОВ) проводили методом Каплана–Майер при помощи программы XLSTAT 2021 (Lumivero, США). Для расчета р-значения был использован критерий Лонгранк. Медиана времени наблюдения за пациентами после ТГСК была 5 лет (разброс 1,8–10,5).

### Результаты

ОВ пациентов в 5 основных группах ВДИ представлена на рис. 2 и в табл. 1. ОВ была сопоставима и составляла 73–84% в группах синдромальных КИН, ДИР, ДФ и других ВДИ и статистически значимо ниже (58%) в группе пациентов с КиГД ( $p=0,001$ ).

Соотношение по полу мальчиков к девочкам было 228/84 (или 2,7/1). Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза ВДИ составила 1,3 года (разброс 0–17,3). Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 2,8 лет (разброс 0,2–17,6). Распределение медианы возраста пациентов на момент постановки диагноза и проведения ТГСК по группам ВДИ представлено в табл. 1.

Медиана возраста постановки диагноза отличалась в различных группах ВДИ. Диагноз раньше всего устанавливали в группе пациентов КиГД, преимущественно за счет преобладания в данной группе пациентов с ТКИН, у абсолютного большинства которых диагноз устанавливался на первом году жизни ( $n=43$ ,

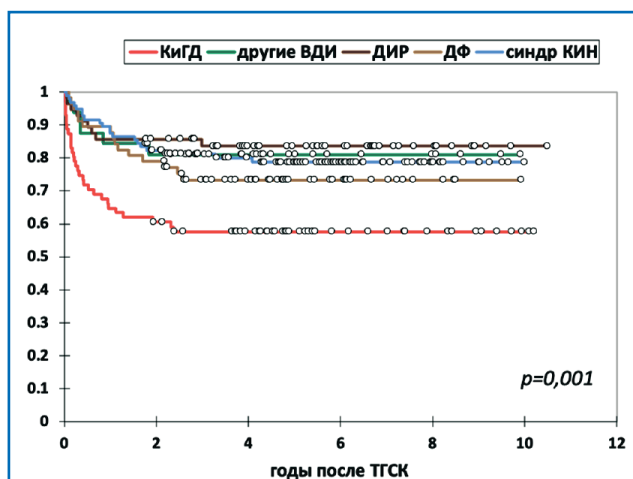


Рис. 2. ОВ наблюдаемых пациентов по группам ВДИ. КиГД – клеточные и гуморальные дефекты,  $n=71$ , ОВ=0,58 (0,46–0,69); синдром КИН – синдромальная комбинированная иммунная недостаточность,  $n=98$ , ОВ=0,79 (0,7–0,87); ДИР – дефекты иммунной дисрегуляции,  $n=56$ , ОВ=0,84 (0,74–0,93); ДФ – дефекты фагоцитоза,  $n=57$ , ОВ=0,73 (0,62–0,85); другие ВДИ – другие врожденные дефекты иммунитета,  $n=30$ , ОВ=0,81 (0,67–0,95).

медиана 0,5 лет). В других группах ВДИ возраст постановки диагноза также отличался между отдельными нозологическими формами. Так, в группе синдромальной КИН у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича медиана возраста постановки диагноза была 0,7 лет, против 5,5 лет у пациентов с синдромом Ниймеген, в группе ДФ медиана возраста была 0,6 лет у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией (ТВН) против 1,8 лет у пациентов с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ).

Время от постановки диагноза до проведения ТГСК в разных группах ВДИ существенно различалось. Медиана времени до ТГСК была меньше в группах КиГД и ДИР. Это обусловлено срочностью показаний к ТГСК при ТКИН и гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ГЛГ), представляющих большинство пациентов в данных группах. Таким образом, пациенты с ТКИН имели значимо более ранний возраст на момент ТГСК (медиана 0,7 лет), в то время как наиболее поздний возраст отмечался в группе

Таблица 1

### Характеристика наблюдаемых пациентов с ВДИ

Группа ВДИ	n	Медиана (разброс) возраста на момент диагноза, годы	Медиана (разброс) возраста на момент ТГСК, годы	Медиана (разброс) времени от постановки диагноза до ТГСК, годы	ОВ (95% доверительный интервал)
КиГД	71	0,7 (0,1–17,3)	1,0 (0,2–17,6)	0,2 (0–6,9)	0,58 (0,46–0,69)
Синдромальные КИН	98	1,4 (0–17,0)	3,0 (0,6–17,6)	1,1 (0,2–11,1)	0,79 (0,7–0,87)
Иммунная дисрегуляция	56	2,2 (0–15,3)	2,5 (0,4–17,5)	0,6 (0,1–6,0)	0,84 (0,74–0,93)
Дефекты фагоцитоза	57	1,2 (0,1–15,4)	3,1 (0,9–17,0)	1,1 (0,3–16,2)	0,73 (0,62–0,85)
Другие ВДИ	30	3,2 (0,1–14,6)	5,5 (0,4–17,6)	1,6 (0,3–10,0)	0,81 (0,67–0,95)

КиГД – клеточные и гуморальные дефекты, КИН – комбинированная иммунная недостаточность, ВДИ – врожденные дефекты иммунитета.

## Характеристика осложнений у наблюдаемых пациентов с ВДИ на момент ТГСК

Группа ВДИ	n	Активная инфекция	Активный АИ/АВ процесс	ЗНО	Дефицит массы тела	Избыток массы тела
Дефекты клеточного и гуморального иммунитета	71	34 (48%)	20 (28%)	2 (3%)	25 (36%)	10 (14%)
Синдромальные КИН	98	14 (14%)	24 (25%)	3 (3%)	22 (22%)	14 (14%)
Иммунная дисрегуляция	56	8 (14%)	24 (43%)	0	6 (11%)	24 (43%)
Дефекты фагоцитоза	57	4 (7%)	21 (37%)	7 (12%)	6 (10,5%)	11 (19%)
Другие ВДИ	30	10 (33%)	19 (63%)	3 (10%)	10 (33%)	9 (30%)

ЗНО – злокачественное новообразование, АИ/АВ – аутоиммунный/аутовоспалительный процесс, КИН – комбинированная иммунная недостаточность, ВДИ – врожденные дефекты иммунитета.

других ВДИ (медиана 5,5 лет). Поскольку в данную группу собраны единичные и малочисленные нозологические формы ВДИ, самое длительное время от постановки диагноза до ТГСК указывает на трудность определения показаний к ТГСК у таких пациентов.

К моменту начала кондиционирования перед ТГСК у 65 (21%) пациентов не был определен генетический дефект, у 23 (35%, 16 ТКИН, у остальных – другие ВДИ) он был найден позднее. При этом у 44 из 65 пациентов без определенного генетического дефекта на момент ТГСК была известна клиническая форма заболевания, у 39 из них были установлены ТКИН или ГЛГ, что также было обусловлено срочными показаниями к ТГСК у этих пациентов вне зависимости от генетической природы заболевания.

До ТГСК у 286 (92%) пациентов отмечались инфекции, у 207 (66%) – АИ/АВ заболевания, у 45 (14%) – злокачественные новообразования (ЗНО). Однако поскольку на результат ТГСК в основном влияют осложнения непосредственно активные на момент ТГСК, проводили анализ особенностей активных процессов, имеющих у пациентов при ТГСК. Наличие таких заболеваний отмечалось у 160 (51%) пациентов: у 73 (23%) – инфекция, у 109 (35%) – АИ/АВ заболевания, у 15 (5%) – отсутствие ремиссии ЗНО. У 33 пациентов отмечалось сочетание различных заболеваний: у 29 – инфекционных и АИ/АВ, у 2 – инфекционных и опухолевых, у 2 – АИ/АВ и опухолевых.

Активные инфекции были представлены у 51 пациента моноинфекцией и у 22 – сочетанием нескольких инфекционных процессов. Инфекции были представлены: у 29 – пневмония и у 2 – наличие респираторных вирусов в легких без признаков пневмонии, у 17 – ЦМВ-инфекция, у 15 пациентов – БЦЖ-инфекция, у 11 – ЭБВ-инфекция, у 9 – энтероколит различной инфекционной этиологии и у 2 – персистенция кишечных вирусов без явлений энтероколита, у 14 – другие инфекции (3 бактериальные и 11 вирусные).

Активный АИ/АВ процесс у 95 пациентов был представлен одним заболеванием и у 14 –

сочетанием заболеваний. АИ/АВ осложнения были представлены: у 20 (все с ХГБ) – гранулематозным поражением органов и тканей, у 24 – воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), у 13 – проявлениями ГЛГ, у 12 – лимфоматоидным гранулематозом (ЛИГ), у 9 – интерстициально-лимфоцитарной болезнью легких (ИЛБЛ), у 11 – лимфопролиферативным синдромом (ЛПС), у 16 – иммунными цитопениями (у 8 аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) и у 8 – другими), у 5 – дерматитом, у 3 – гепатитом, у 2 – сочетанием ЛПС с дерматитом или колитом и пневмонией в рамках синдрома Оменн, у 2 – афтозным стоматитом/гингивитом, у 2 – панникулитом, у 2 – нефритом, у 2 – васкулитом, у одного – артритом, у одного – болезнью Кастлемана, у одного – проявлениями АВЗ (лихорадка, сыпь, абдоминальный синдром).

Среди пациентов с активными ЗНО на момент ТГСК у 13 отмечался миелодиспластический синдром (МДС), у 2 – неклассифицируемое лимфопролиферативное расстройство, у одного – неклассифицируемое миелопролиферативное заболевание.

Распределение заболеваний на момент ТГСК по группам ВДИ представлено в табл. 2. Активная инфекция чаще всего наблюдалась в группе пациентов с КиГД (48%, или 72% у пациентов с ТКИН) и реже у пациентов с ДФ (7%). Активные АИ/АВ процессы на момент ТГСК чаще отмечались у пациентов с ДИР (43%) и в группе других ВДИ (63%) и были представлены как минимум у 1/4 пациентов в остальных группах ВДИ. Активные ЗНО преимущественно наблюдались у пациентов с ДФ (12%, 5 с тяжелой врожденной нейтропенией (ТВН) и 2 с дефицитом GATA2) и другими ВДИ (10%).

У 174 (56%) пациентов отмечалось нормальное состояние питания на момент ТГСК, у 39 (12,5%) – недостаточность питания легкой степени, у 14 (4,5%) – недостаточность питания умеренной степени, у 16 (5%) – недостаточность питания тяжелой степени, у 43 (14%) – избыток массы тела и у 25 (8%) – ожирение. Распределение пациентов с недостаточностью питания и избытком массы тела

между группами ВДИ представлено в табл. 2. Большинство пациентов с недостаточностью питания отмечалось в группе КиГД, где на долю ТКИН приходилось 20 (48%) пациентов. В группе пациентов с синдромальными КИН 16 (59%) пациентов были с синдромом Ниймеген. Избыток массы тела и ожирение отмечались преимущественно в группе ДИР (43%), где 46% пациентов приходилось на долю ГЛГ и 64% на долю Х-сцепленного ЛПС 2-го типа.

### Обсуждение

Исторически большинство исследований эффективности ТГСК при ВДИ оценивалось в группе, объединяющей разнообразные нозологические формы [11], что связано с редкостью отдельных ВДИ. Тем не менее за последние годы стал аккумулироваться опыт многоцентровых исследований эффективности ТГСК при отдельных формах ВДИ, таких как синдром Вискотта–Олдрича, ХГБ и др. [12, 13]. В нашем исследовании продемонстрировано, что, начиная от возраста диагностики и возраста проведения ТГСК до спектра характерных ассоциированных заболеваний на момент выполнения ТГСК, ВДИ являются очень разнообразной по своей природе группой заболеваний.

Как мы показывали ранее, так и в данном исследовании, ОВ пациентов в большинстве групп ВДИ была сопоставима, за исключением группы КиГД, преимущественно за счет входящих в данную группу пациентов с ТКИН [14]. В связи с абсолютными показаниями к ТГСК у данных пациентов в различных трансплантационных центрах на долю ТКИН приходится наибольшее количество трансплантаций [15, 16]. Важной особенностью данных пациентов является их зачастую тяжелое состояние, в первую очередь за счет трудно поддающихся контролю сопутствующих инфекционных заболеваний. В представленном исследовании 72% с ТКИН имели текущие инфекции на момент ТГСК, что сказалось на результатах ТГСК в данной группе.

Примечательно, что в данном исследовании абсолютное большинство инфекций, активных на момент ТГСК, были представлены вирусными. В норме санация большинства таких инфекций происходит за счет клиренса патогена при активации клеток иммунной системой. У пациентов с ВДИ нарушены данные механизмы работы иммунитета, и такие инфекции в виду сложности их терапии представляют особую угрозу с повышением риска как до-, так и посттрансплантационной летальности [17, 18].

Как упоминалось выше, проблемы, связанные с иммунной дисрегуляцией, нередко являются основным проявлением ВДИ. В данном исследовании продемонстрировано, что именно такие заболевания, а особенно их тяжесть и сложность достижения контроля проведением консервативной терапии, нередко являются

причинами для принятия решения о возможности проведения ТГСК. Так, отсутствие терапевтического контроля над АИ/АВ заболеваниями на момент ТГСК отмечалось у 43% пациентов в группе ДИР и у 63% в группе других ВДИ. В различных исследованиях было показано, что наличие АИ/АВ осложнений у пациентов с ДИР ухудшает прогноз выживаемости у данных пациентов [19, 20].

Известно, что отсутствие ремиссии ЗНО на момент ТГСК является неблагоприятным фактором прогноза посттрансплантационной выживаемости. В нашем исследовании доля пациентов с активными ЗНО была небольшой (5%) и большинство таких осложнений были представлены МДС. Имеются данные о незначительном влиянии наличия МДС на исход ТГСК при ТВН [19], однако данные исследования ограничены небольшими группами пациентов, и данный вопрос требует более детального изучения.

Безусловно, характерные для отдельных групп ВДИ нарушения питания также являются отражением особенностей исходного заболевания или подходов к его терапии, связанные в конечном счете как с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, так и с определенными ограничениями в диете (когда отдельные составляющие рациона ребенка исключаются, а те, что назначаются, ребенок ест плохо). Следует также отметить, что широко используемый параметр для оценки состояния питания ИМТ не позволяет точно описывать состояние питания вследствие генетически обусловленных нарушений физического развития у ряда таких пациентов. Так, в группе синдромальных КИН у большинства пациентов с дефицитом питания был синдром Ниймеген, что, вероятно, является скорее конституциональной особенностью, нежели истинным дефицитом питания. Также интересно отметить, что дефицит питания был в основном представлен в группах пациентов с КиГД и других ВДИ, в этих же группах отмечалась высокая доля пациентов с активными инфекциями, что, вероятно, имеет прямую взаимосвязь. Избыток питания чаще всего определялся у пациентов с ДИР, что, вероятно, связано с терапией глюкокортикостероидными гормонами, применяемыми для контроля ГЛГ и ВЗК у данной группы пациентов. Интересно, что ранее было показано, что именно избыток питания является фактором, негативно влияющим на выживаемость пациентов после ТГСК [20].

### Заключение

Результаты данного исследования указывают на большую разнородность клинических проявлений заболеваний у пациентов, ассоциированных с ВДИ, получающих в качестве терапии аллогенную ТГСК. Показано, что планирование ТГСК должно основываться на потенциальном

исходе ВДИ, так как у большинства больных не удается компенсировать инфекции, АИ/АВ и онкологические заболевания до ТГСК и именно трансплантация способна устранить клинические проявления ассоциированных с ВДИ заболеваний. Выживаемость пациентов с ВДИ после ТГСК достаточно однородна, за исключением худшего показателя выживаемости в группе пациентов с КиГД, преимущественно ТКИН, зачастую имеющих неконтролируемые инфекционные осложнения на момент ТГСК. Характерные для отдельных групп ВДИ особенности заболевания указывают на необходимость дифференцированного подхода к определению показаний к ТГСК у данных пациентов. Для минимизации риска неблагоприятного исхода ТГСК предтрансплантационный статус пациентов с ВДИ требует детальной оценки на предмет наличия инфекционных, АИ/АВ и онкологических состояний, а также учета возраста и статуса питания пациентов, с последующим определением оптимальной методики ТГСК.

**Вклад авторов:** А.Л. Лаберко выполняла исследование и писала статью, А.Ю. Васьур и Г.Г. Солопова участвовали в нутритивной поддержке и инфекционном сопровождении пациентов, Д.Н. Балашов и А.Г. Румянцев координировали проведение исследования и редактировали статью.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** A.L. Laberko carried out the research work and writing of the manuscript; A.Yu. Vashura and G.G. Solopova participated in the patients' nutritional support and infectious diseases management; D.N. Balashov and A.G. Rumyantsev coordinated the research work and edited the Article final revision.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Laberko A.L.  0000-0002-2354-2588

Vashura A.Yu.  0000-0002-4296-3345

Solopova G.G.  0000-0002-1680-7269

Balashov D.N.  0000-0003-2689-0569

Rumyantsev A.G.  0000-0003-1643-5960

## Список литературы

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J. Clin. Immunol.* 2018 Jan; 38 (1): 96–128. DOI: 10.1007/s10875-017-0464-9.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* 2022 Oct; 42 (7): 1473–507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3.
3. van Zelm MC, Condino-Neto A, Barbouche MR. Editorial: Primary Immunodeficiencies Worldwide. *Front. Immunol.* 2019; 10: 3148. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03148.
4. Laberko A, Mukhina A, Machneva E, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity in Inborn Errors of Immunity in Russian Federation. *J. Clin. Immunol.* 2023 Aug; 43 (6): 1241–1249. DOI: 10.1007/s10875-023-01476-w.
5. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017). *Front. Immunol.* 2019 Jul 19; 10: 1272. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01272.
6. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017: The UKPID registry report: 2012–2017. *Clin. Exp. Immunol.* 2018 Jun; 192 (3): 284–291. DOI: 10.1111/cei.13125.
7. Sorrow ML, Logan BR, Zhu X, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2015 Aug; 21 (8): 1479–1487. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.004.
8. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2019 Jul; 7 (6): 1763–1770. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
9. World Health Organisation. Body mass index for age. <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>. Accessed 12/

09/23.

10. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. *J. Parent. Enteral Nutr.* 2013 Jul; 37 (4): 460–481. DOI: 10.1177/0148607113479972.

11. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better? *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010 Sep; 126 (3): 602–610.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.015.

12. Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood.* 2020 Jun 4; 135 (23): 2094–2105. DOI: 10.1182/blood.2019002939.

13. Chiesa R, Wang J, Blok HJ, et al. Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults. *Blood.* 2020 Sep 3; 136 (10): 1201–1211. DOI: 10.1182/blood.2020005590.

14. Лаберко А.Л., Старичкова Ю.В., Хисматуллина Р.Д., и др. Оптимизация планирования трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток с использованием информационной системы у детей с первичными иммунодефицитами. *Иммунология.* 2021; 42 (1): 49–59. DOI: 10.33029/206-4952-2021-42-1-49-59

15. Fernandes JF, Nichele S, Arcuri LJ, et al. Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2020 Oct; 26 (10): 1923–1929. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.07.003.

16. Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, et al. Treosulfan and Fludarabine Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Primary Immunodeficiency: UK Experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2018 Mar; 24 (3): 529–536. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.009.

17. Лаберко А.Л., Родина Ю.А., Дерунова Е.В., и др. Влияние клинко-иммунофенотипических вариантов тяжелой комбинированной иммунной недостаточности на тяжесть и исходы оппортунистических инфекций. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.

2020; 19 (4) (приложение): 30–38. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-30-38.

18. *Shah RM, Elfeky R, Nademi Z, et al.* T-cell receptor  $\alpha\beta$  and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Apr; 141 (4): 1417–1426.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.008.

19. *Yang L, Booth C, Speckmann C, et al.* Phenotype, genotype, treatment, and survival outcomes in patients with X-linked inhibitor of apoptosis deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Dec; S0091674921025975. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.037.

20. *Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, et al.* Long-term

outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 May; 145 (5): 1452–1463. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.896.

21. *Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, et al.* Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2015 Oct 15; 126 (16): 1885–1892. DOI: 10.1182/blood-2015-02-628859.

22. *White M, Murphy AJ, Hallahan A, et al.* Survival in overweight and underweight children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012 Oct; 66 (10): 1120–1123. DOI: 10.1038/ejcn.2012.109.

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-68-77

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-68-77>

Э.К. Мггсян<sup>1</sup>, И.Н. Абрамова<sup>1</sup>, Д.В. Юхачева<sup>1</sup>, А.А. Мухина<sup>1</sup>, Н.Б. Кузьменко<sup>1</sup>,  
Д.С. Фомина<sup>2,3</sup>, А.А. Ронпельт<sup>1,2</sup>, А.М. Кueva<sup>1</sup>, Е.В. Райкина<sup>1</sup>, Д.С. Абрамов<sup>1</sup>,  
Т.С. Шубина<sup>1</sup>, И.В. Захаров<sup>1</sup>, Н.Е. Щиголева<sup>4</sup>, Ю.А. Рогина<sup>1</sup>,  
Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, А.Ю. Щербина<sup>1</sup>

## ВЗК-ПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С Х-СЦЕПЛЕННОЙ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, <sup>2</sup>Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), <sup>4</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Х-сцепленная агаммаглобулинемия (X-linked agammaglobulinemia – XLA) – первичный иммунодефицит (ПИД), характеризующийся дефектом созревания В-лимфоцитов, низкой концентрацией сывороточных иммуноглобулинов и рецидивирующими инфекционными эпизодами. В основе заболевания лежат дефекты в гене *ВТК*, кодирующем одноименную тирозинкиназу Брутона. Наряду с частыми инфекциями, важной проблемой являются диагностика и терапия аутоиммунных/воспалительных осложнений XLA. ВЗК (воспалительное заболевание кишечника)-подобные заболевания представляют особую группу осложнений при XLA, патогенетические механизмы которых на сегодняшний день не расшифрованы. Материалы и методы исследования: проведен ретроспективный анализ данных 56 пациентов с XLA, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2011 по 2022 гг. Результаты: у 11 из 56 (19,6%) пациентов с XLA на основании данных анамнеза, эндоскопической картины, гистологических и лабораторных исследований было установлено ВЗК-подобное заболевание. Медиана манифестации первых клинических проявлений ВЗК составила 7 лет (2; 14). Наиболее частыми симптомами являлись потеря массы тела (7/11, 64%), хроническая диарея (7/11, 64%) и рецидивирующие боли в животе (5/11, 45%). Примесь крови в стуле определялась у 1/4 пациентов (3/11, 27%). На фоне противовоспалительной терапии у большинства пациентов, доступных для оценки (7/10, 70%), отмечена положительная динамика. Полный ответ на фоне противовоспалительной терапии месалазином был достигнут у 2 пациентов из 9, которым она применялась. Полный ответ на фоне терапии адалимумабом отмечен у 25% (1/4), инфликсимабом – у 33% (1/3), ведолизумабом – у 50% (1/2). У одного пациента отмечалось рефрактерное течение ВЗК без ответа на лечение, что послужило

### Контактная информация:

Абрамова Ирина Николаевна – врач  
аллерголог-иммунолог  
Тел.: +7 (495) 287-65-70  
E-mail: sapf\_ira@mail.ru  
Статья поступила 4.03.24  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Abramova Irina Nikolaevna – Pediatric Allergist  
and Immunologist  
Phone: +7 (495) 287-65-70  
E-mail: sapf\_ira@mail.ru  
Received on Mar. 3, 2024  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

показанием для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которая, к сожалению, закончилась летальным исходом вследствие ранних посттрансплантационных осложнений. Заключение: кишечная симптоматика при XLA требует особой настороженности и мультидисциплинарного подхода. В исследуемой группе применение противовоспалительной терапии у большинства пациентов оказалось эффективным методом лечения ВЗК-подобных поражений и не привело к развитию дополнительных инфекционных осложнений. Анализ большого числа пациентов с XLA и ВЗК позволит стандартизировать выбор противовоспалительной терапии в этой сложной группе больных.

**Ключевые слова:** дети, первичный иммунодефицит, X-сцепленная агаммаглобулинемия, ген *BTK*, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона.

**Цит.:** Э.К. Мгдсян, И.Н. Абрамова, Д.В. Юхачева, А.А. Мухина, Н.Б. Кузьменко, Д.С. Фомина, А.А. Роппельт, А.М. Киева, Е.В. Райкина, Д.С. Абрамов, Т.С. Шубина, И.В. Захаров, Н.Е. Щиголева, Ю.А. Родина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина. ВЗК-подобные заболевания у пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией: анализ клинических наблюдений. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 68–77. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-68-77.

E.K. Mgdsyan<sup>1</sup>, I.N. Abramova<sup>1</sup>, D.V. Yukhacheva<sup>1</sup>, A.A. Mukhina<sup>1</sup>, N.B. Kuzmenko<sup>1</sup>, D.S. Fomina<sup>2,3</sup>, A.A. Roppelt<sup>1,2</sup>, A.M. Kieva<sup>1</sup>, E.V. Raykina<sup>1</sup>, D.S. Abramov<sup>1</sup>, T.S. Shubina<sup>1</sup>, I.V. Zakharov<sup>1</sup>, N.E. Schigoleva<sup>4</sup>, Yu.A. Rodina<sup>1</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>, A.Yu. Shcherbina<sup>1</sup>

## INFLAMMATORY BOWEL DISEASE-LIKE CONDITIONS IN X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA PATIENTS: CASE SERIES

<sup>1</sup>National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, <sup>2</sup>Center for Allergology and Immunology with the Moscow City Clinical Hospital № 52 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>4</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a primary immunodeficiency (PID) characterized by defective B cell maturation, low serum immunoglobulin concentrations and recurrent infectious episodes. The disease is caused by defects of the *BTK* gene, which encodes Bruton's tyrosine kinase. Along with frequent infections, autoimmune complications of XLA are an important issue. Inflammatory bowel disease-like syndromes (IBD) represent a special group of complications of XLA, their pathophysiology largely unknown. Materials and methods used: Authors conducted a retrospective data analysis of 56 patients with XLA followed at the National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev (Moscow, Russia) in 2011–2022. Results: IBD-like disease was diagnosed in 11 of 56 (19.6%) patients with XLA, based on medical history, endoscopic picture, histological and laboratory studies. The median onset of the first clinical manifestations of IBD was 7 years (2;14). The most common symptoms were weight loss (7/11, 64%), chronic diarrhea (7/11, 64%) and recurrent abdominal pain (5/11, 45%). Blood in the stool was detected in a quarter of the patients (3/11, 27%). Upon implementation of anti-inflammatory therapy, the majority of patients available for assessment (7/10, 70%) demonstrated improvement. Complete response to therapy with mesalazine was achieved in 2 patients out of 9 who used it (22%). Complete response to treatment with adalimumab was observed in 1 out of 4, with infliximab in 1/3, and with vedolizumab in 1/2. A single patient had refractory IBD without response to all treatment modalities, which served as an indication for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which unfortunately resulted in fatal outcome due to early post-transplant complications. Conclusion: intestinal symptoms in XLA require special vigilance and a multidisciplinary approach. In the study group, the use of variable anti-inflammatory therapy in the majority of patients was shown to be effective and did not lead to the development of additional infectious complications. Analysis of a larger number of patients with XLA and IBD would allow standardization of anti-inflammatory therapy selection in this complex group.

**Keywords:** children, primary immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, *BTK*, inflammatory bowel disease, Crohn's disease.

**For citation:** E.K. Mgdsyan, I.N. Abramova, D.V. Yukhacheva, A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, D.S. Fomina, A.A. Roppelt, A.M. Kieva, E.V. Raykina, D.S. Abramov, T.S. Shubina, I.V. Zakharov, N.E. Schigoleva, Yu.A. Rodina, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina. Inflammatory bowel disease-like conditions in X-linked agammaglobulinemia patients: case series. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 68–77. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-68-77.

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (X-linked agammaglobulinemia, XLA) – первичный иммунодефицит (ПИД), который относится к группе нарушений гуморального звена [1, 2]. XLA впервые описана Огденом Брутоном в 1952 г. [3], сегодня ее распространенность в популяции достоверно неизвестна и оценивается как 3–6 случаев на 1 млн. мужчин. По данным Российского регистра, на 2020 г. за предшествующие 10 лет среднее ежегодное число рожденных пациентов с диагнозом XLA составило 5,1 (максимум 9, в 2013 г., 1:137 тыс. новорожденных) [4].

XLA обусловлена вариантами в гене *ВТК*, который расположен на хромосоме X и кодирует тирозинкиназу Брутона (Bruton tyrosine kinase, *Btk*) [5, 6]. *Btk* является одним из ключевых белков, ответственных за дифференцировку и выживаемость В-клеток, и также участвует в сигнализации В-клеточного рецептора [7]. Дефект *Btk* приводит к резкому снижению числа В-лимфоцитов, и, как следствие, низкому уровню всех классов сывороточных иммуноглобулинов, вплоть до их полного отсутствия [8]. Для XLA наиболее частыми клиническими проявлениями являются рецидивирующие инфекционные эпизоды, которые в основном представлены пневмониями, отитами, синуситами, менингитами, гастроэнтеритами, а также системными инфекциями [8, 9].

Прогноз пациентов с XLA значительно улучшился за последние несколько десятков лет в результате совершенствования антибактериальной терапии и эффективной заместительной терапии внутривенным (ВВИГ) и подкожным (ПКИГ) иммуноглобулинами [9]. Однако по мере снижения инфекционных проблем на фоне регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов все чаще на первый план выходят случаи неинфекционных проявлений XLA, что представляет дополнительную нерешенную клиническую проблему и фактор, ухудшающий качество жизни пациентов [10].

ВЗК (воспалительные заболевания кишечника)-подобные заболевания имеют высокую частоту при различных формах ПИД, в отдельных случаях являясь инициальным проявлением основного заболевания [11]. Патогенез ВЗК-подобных поражений в группе XLA полностью не определен, что вызывает сложности в подборе терапии [12, 13]. В работе Mao L. et al. демонстрируется, что ингибирование *Btk* в клеточных линиях *in vitro* и у пациентов, получавших терапию ибрутинибом, значительно усиливает активацию NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) – инфламасомы, и это сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 [14]. В этой работе на мышинной модели продемонстрирована нормализация течения колита на фоне введения ингибитора IL-1 $\beta$ .

Клиническая и эндоскопическая характеристика ВЗК при XLA неспецифична для данной формы ПИД и часто представлена классическими признаками болезни Крона (БК) или язвенного колита (ЯК) [12, 13]. В то же время при патоморфологическом исследовании у этих пациентов не определяются эпителиоидные безнекротические гранулемы и нодулярная лимфоидная гиперплазия, характерные для БК, что наиболее вероятно связано с нарушением мукозального иммунитета ввиду дефицита IgA и В-лимфоцитов [13, 15]. Применение противовоспалительной терапии является основным методом лечения тяжелого или рефрактерного течения ВЗК у иммунокомпетентных больных. Тем не менее вопрос о применении того или иного варианта лечения в группе XLA остается открытым ввиду дополнительных рисков инфекционных осложнений [13].

В данной работе представлен анализ ВЗК-подобных осложнений у пациентов с XLA, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

#### Материалы и методы исследования

Данное исследование носило ретроспективный характер. В анализ включены 56 пациентов с XLA (55 мальчиков и одна девочка), наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2011 по 2022 гг. Один пациент во взрослом возрасте продолжил наблюдение в МГНПЦ аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ № 52.

Диагноз XLA был установлен на основании данных клинической картины, иммунологических и прочих исследований в соответствии с критериями Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies, ESID) [16] и во всех случаях подтвержден выявлением вариантов в гене *ВТК*. В случае пациентки женского пола также была подтверждена неслучайная инактивация X-хромосомы путем исследования паттерна метилирования области повтора (CAG) $n$  в X-хромосомах родителей и самой пациентки.

Критерием включения в анализ пациентов с ВЗК-подобным заболеванием являлось наличие достаточного объема информации для анализа, характерных для ВЗК клинических (хроническая диарея, наличие примеси крови в стуле, боли в животе, потеря массы тела и др.), эндоскопических и гистологических признаков, данных лабораторных исследований, отрицательные микробиологические исследования. В анализ не включены пациенты с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), этиологию которых не представлялось возможным дифференцировать от инфекционной.

Для патоморфологической верификации проводили гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки (СО) ЖКТ с использованием стандартного гистохимического окрашивания гематоксилином и эозином, в 2 случаях – с использованием иммуногистохимических (ИГХ) маркеров.

Специфические лабораторные исследования включали определение уровня фекального кальпротектина, С-реактивного белка (СРБ) в крови. Анализ всех данных выполняли на основании медицинской документации.

Молекулярно-генетическое исследование гена *BTK* проводили методом прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе Genetic Analyzer 3130x1 (Applied Biosystems, США). Крупные делеции гена *BTK* у пациентов № П6 и № П11 заподозрены при проведении секвенирования по Сэнгеру и подтверждены методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб с использованием набора SALSA MLPA Probes P205 *BTK* (MRC-Holland, Нидерланды). У пациента № П1 вариант в гене *BTK* был выявлен методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) на платформе NextSeq (Illumina) методом парно-концевого чтения.

Терапия адалимумабом проводилась в дозе 80 мг (инициально) и 40 мг 1 раз в 2 недели, подкожно; инфликсимабом 5 мг/кг на введение по схеме 0–2–6 неделя, далее 1 раз в 8 недель, внутривенно, капельно; ведолизумабом 300 мг по схеме 0–2–6 недели, далее каждые 8 недель, внутривенно, капельно; месалазином 60 мг/кг/сут перорально; будесонидом 9 мг/сут перорально.

Для оценки проведенной терапии использовали критерии клинического ответа.

Полным ответом на терапию считали отсутствие клинических проявлений и лабораторных признаков (уровень фекального кальпротектина менее 150 мкг/г, СРБ менее 5 г/л и др.), ремиссию – по данным эндоскопических и гистологических исследований.

За частичный ответ принимали отсутствие/снижение интенсивности клинических проявлений, нормализацию/умеренное снижение лабораторных показателей активности, сохранение эндоскопических и гистологических признаков умеренной активности.

Отсутствием ответа считали сохранение или прогрессию клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических признаков поражения.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программного обеспечения Excel Microsoft Office 2021, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У 11/56 (19,6%) пациентов с ХЛА был установлен диагноз ВЗК-подобного заболевания. Все пациенты этой группы были мужского пола. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Медиана возраста манифестации первых клинических симптомов ВЗК составила 7 лет (2; 14). Наиболее частыми клиническими проявлениями являлись потеря массы тела (7/11, 64%), хроническая диарея (7/11, 64%), рецидивирующие боли в животе (5/11, 45%), кровь в стуле (3/11, 27%). Немотивированная лихорадка встречалась у 27% (3/11) пациентов. Эндоскопическая картина в период обостре-

ния в большинстве случаев была представлена классическими признаками БК с поражением тонкой кишки и дистальных отделов толстой кишки или ЯК с изолированным вовлечением в воспалительный процесс только толстой кишки. Макроскопически это определялось эрозивно-язвенными дефектами, отеком СО кишки, повышенной контактной кровоточивостью, отсутствием сосудистого рисунка, распространенным поражением СО. В отдельных случаях, при отсутствии патологических изменений на илеоколоноскопии, проводили видеокапсульную энтероскопию. Так, у пациента № П6 на видеокапсульной энтероскопии были выявлены афтоподобные эрозии, язвы, мелкие кровоизлияния в тощей и проксимальных отделах подвздошной кишки, с максимальной выраженностью изменений в их глубоких отделах, что позволило подтвердить диагноз ВЗК-подобного заболевания с изолированным поражением тонкой кишки.

При гистологическом исследовании во многих случаях определялись деформации крипт, отеки стромы, а также лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки. 2 пациентам (пациенты № П1 и № П4) проведено ИГХ-исследование, где в биоптатах отсутствовала экспрессия CD20.

У пациентов с ВЗК-подобным поражением кишечника и доступными данными лабораторных исследований в большинстве случаев (9/10, 90%) отмечалось повышение уровня фекального кальпротектина (медиана 295,5 мкг/г (57; 2092), при норме до 150 мкг/г), в 55% (6/11) случаев определялись умеренная/высокая воспалительная активность (среднее значение СРБ  $13,5 \pm 12,1$  мг/л), гипоальбуминемия (пациент № П6, 27–32 г/л) и умеренный тромбоцитоз (пациент № П3 470–550 тыс/мкл, пациент № П6 509–722 тыс/мкл).

В рамках микробиологической диагностики (исследования кала, крови, биоптатов СО кишки) данных за носительство инфекционных патогенов на момент развития ВЗК не получено ни в одном случае. Тем не менее у 27% (3/11) пациентов в анамнезе встречались эпизоды кишечных инфекций. Инфекционным агентом в одном случае выступала *Escherichia coli* (пациент № П3), в двух других случаях данные о возбудителях отсутствуют.

На фоне противовоспалительной терапии у большинства пациентов, из доступных для оценки (7/10, 70%), отмечена положительная динамика (табл. 2).

Оценить динамику у пациента № П11 (месалазин) не представляется возможным ввиду раннего срока от начала терапии. Один пациент (№ П10) потерян из-под наблюдения. Полный ответ, согласно представленным выше критериям, зафиксирован у 4 из 7 пациентов: у 2/4 (пациенты № П1 и № П7) на фоне монотерапии месалазином, у 1/4 (пациент № П6) на ком-

Характеристика ВЗК-подобных осложнений у наблюдаемых пациентов с ХЛА

№ паци-ента	Возраст манифестации ВЗК (вариант в гене ВТК (NM_000061.3); тип варианта)	Клинические проявления	Другие проявления	Лабораторные исследования	Эндоскопическая характеристика	Морфологическая картина
П1	6 лет (с.975-9C>G, р.(?) замена в полипиридиновом тракте)	Лихорадка, боль при дефекации и в перианальной области, диарея, парапроктит (эрозивно-язвенные дефекты до 3–4 см)	Нейтропения (АКН до 200 кл/мкл)	Кальпротектин стула – 226* мкг/г	Бульбит, дуоденит, диффузный катаральный колит, эрозивно-язвенный сигмоидит, проктит, парапроктит	Признаки хронического дуоденита, энтеропатии Marsh 2, при ИГХ к анти-CD20 – отсутствуют позитивные В-клетки
П2	3 года (с.763C>T, р.Arg255Ter; нонсенс)	Болевой абдоминальный синдром, диарея, примеси крови в стуле, лихорадка, рвота, афтозный стоматит	–	Быстрая потеря концентрации иммуноглобулинов, кальпротектин стула – максимально до 2092 мкг/г, ADV (в крови, стуле)**	Эрозии кардии, эрозивно-геморрагический гастрит, дуоденит, терминальный язвенный илеит, распространенный колит	Хронический активный эрозивный дуоденит, энтеропатия Marsh 3, хронический активный колит в области восходящей кишки
П3	5 лет (с.349A>C, р.Thr117Pro; миссенс)	Снижение массы тела	Нейтропения (АКН до 550 кл/мкл), БЭБЛ	ЖДА I–II степени, быстрая потеря концентрации иммуноглобулинов, кальпротектин стула – 318*, 31^ мкг/г	Терминальный илеит, язва купола слепой кишки, баугинит, диффузный колит	Неактивный дуоденит с повышением количества МЭЛ, распространенный диффузный активный эрозивный колит
П4	10 лет (с.776+1G>A, р.(?) сайт сплайсинга)	Снижение массы тела, болевой абдоминальный синдром, диарея	Полиартрит	Быстрая потеря концентрации иммуноглобулинов, кальпротектин стула – 100^ мкг/г, СРБ 25 мг/л	Эрозивный язвенный илеит, единичная афта поперечно-ободочной кишки, язвенный проктит	Субтотальное хроническое умеренно выраженное неспецифическое воспаление с преимущественным поражением прямой кишки
П5	7 лет (с.1700A>C, р.Glu567Ala; миссенс)	Диарея	–	Кальпротектин стула – 1012* мкг/г	Минимальные макроскопические изменения – лимфофолликулярная гиперплазия подвздошной кишки, очаговый колит	Активный илеит, активный тотальный колит с минимальными структурными изменениями и метаплазией клетками Панета
П6	7 лет (делеция экзонов 2–3)	Снижение аппетита, лихорадка, потеря массы тела, диарея, примеси крови в стуле, болевой абдоминальный синдром, рвота, афтозный стоматит	–	Быстрая потеря концентрации иммуноглобулинов, кальпротектин стула – 800*/29^ мкг/г СРБ 32* г/л Гипоальбуминемия – 27%*	Терминальный эзофагит, антральный неатрофический гастрит, бульбит, дуоденит, язвенно-эрозивный дуоденит, еунит, илеит с множественными лимфангиэктазиями и точечными кровоизлияниями в СО (на видеокапсульной энтероскопии)	Отечность стромы тонкого и толстого кишечника, морфологические признаки умеренно выраженного хронического неактивного колита

№ паци- ента	Возраст манифестации ВЗК (вариант в гене <i>ВТК</i> (NM_000061.3); тип варианта)	Клинические проявления	Другие проявления	Лабораторные исследования	Эндоскопическая характеристика	Морфологическая картина
П7	2 года (с.1262G>A, p.Trp421Ter; нонсенс)	Диарея, примеси крови в стуле, болевой абдоминальный синдром	Полиартрит на фоне генерализо- ванной инфекции, вызванной <i>Aspergillus fumigatus</i>	Быстрая потеря концентрации иммуно- глобулинов, кальпротектин стула – 275*, 30^ мкг/г	Антральный неатрофический гастрит	В СО тонкой кишки очаги десквамации, дистрофические изменения клеток, выраженная лимфо- плазмочитарная инфильтрация, диффузный отек, расширение и полнокровность сосудов
П8	13 лет (с.1567- 12_1567-9delTTTG, p.(?); делеция в полипири- мидиновом тракте)	Снижение массы тела, аппетита	–	Кальпротектин стула – 20 мкг/г	Распростра- ненный гастрит, бульбит, дуоденит, диффузный колит	Хронический выраженный умеренно активный гастроэнтероколит
П9	14 лет (с.1526T>C, p. Met509Thr; миссенс)	Тяжелая белково- энергетическая недостаточность, дефицит массы тела	Полиартрит, БЭБЛ	Кальпротектин стула – 57 мкг/г, С-РБ 15 мг/л	Распространенный гастрит, дуоденит	Умеренно выраженный активный колит, наиболее выраженный на уровне слепого и восходящего ободочного отделов
П10	14 лет (с.215dupA, p.Asn72Lysfs*13; сдвиг рамки считывания)	Эпизоды рвоты, диареи, учащенные дефекации, боли в животе, гипотрофия I–II степени	Полиартрит	–	Поверхностный гастрит, диффузный колит	Хронический активный гастрит, слабо выраженный поверхностный колит
П11	9 лет (делеция экзонов 11–5)	Снижение аппетита, массы тела	Юношеский полиартрит, БЭБЛ, нейтропения (АКН до 300 кл/мкл)	Кальпротектин стула – 270* мкг/г	Без видимой патологии	Признаки иммунного колита с апоптотической активностью

\*До терапии, ^на фоне терапии, \*\*после ТГСК, АКН – абсолютное количество нейтрофилов, РТПХ – реакция трансплантат против хозяина, СРБ – С-реактивный белок, ADV – adenovirus, БЭБЛ – бронхоэктатическая болезнь легких, ЖДА – железодефицитная анемия, СО – слизистая оболочка, МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты.

бинации месалазина с адалимумабом и у 1/4 (пациент № П4) продолжительной ремиссии процесса (на 10 лет) удалось достичь на месалазине с инфликсимабом, в дальнейшем в связи с потерей ответа пациенту назначен ведолизумаб с эффектом. Частичный ответ на момент исследования был констатирован у 3 из 7 (пациенты № П5, № П8 и № П9). При контрольном обследовании пациенту № П5 на терапии месалазином, согласно протоколу, были проведены фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) и колоноскопия с поэтажной биопсией. Важно отметить, что при отсутствии каких-либо макроскопических изменений в кишечнике, по результатам исследования биоптатов СО кишки, отмечалось нарастание гистологической активности илеита и колита, лабораторно – значительное нарастание уровня фекального кальпротектина до 1000 мкг/г, в связи с чем пациенту модифици-

рована терапия – назначен адалимумаб. Этот наглядный случай является важным подтверждением необходимости строгого и полноценного контроля заболевания с обязательной оценкой как макроскопической, так и морфологической картины СО кишечника.

У пациента № П2 наблюдалось рефрактерное течение ВЗК-подобного заболевания, без ответа на различные варианты противовоспалительной терапии (системные глюкокортикостероиды – ГКС, адалимумаб, инфликсимаб, циклофосфан), что послужило показанием для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Пациент № П2 умер в раннем посттрансплантационном периоде от осложнений ТГСК, оценить ее эффективность в отношении ВЗК невозможно. У пациента № П3 после постановки диагноза ВЗК на фоне терапии месалазином и

Таблица 2

Уровень IgG на момент манифестации проявлений ВЗК,  
а также характеристика терапии и катamnестического наблюдения

№ пациента	Концентрация IgG в сыворотке крови на момент проявлений ВЗК	Проведенная терапия	Длительность терапии	Ответ на терапию
П1	6,63 г/л	ВВИГ, месалазин	>12 месяцев	Полный
П2	4 г/л	ВВИГ, системные и топические ГКС, месалазин, азатиоприн, инфликсимаб, адалимумаб, циклофосфан, ТГСК	9 лет	Смерть от осложнений ТГСК
П3	3 г/л	ВВИГ, месалазин, инфликсимаб	3 года	Смерть от несчастного случая в 2020 г.
П4	4,2 г/л	ВВИГ, месалазин, топические ГКС (будесонид), инфликсимаб, ведолизумаб	>12 месяцев	Полный
П5	7,16 г/л	ВВИГ/ПКИГ, месалазин, адалимумаб	>12 месяцев	Частичный
П6	4,92 г/л	ВВИГ/ПКИГ, топические ГКС (будесонид), месалазин, адалимумаб	9 месяцев	Полный
П7	3,89 г/л	ВВИГ/ПКИГ, месалазин	11 месяцев	Полный
П8	3,83 г/л	ВВИГ, месалазин, ведолизумаб	6 месяца	Частичный
П9	2,52 г/л	ВВИГ, адалимумаб	4 месяца	Частичный
П10	2,89 г/л	ВВИГ, топические ГКС (будесонид)	>12 месяцев	Неизвестно (потерян из-под наблюдения)
П11	7,1 г/л	ВВИГ/ПКИГ, месалазин	1 месяц	—

адалимумабом была отмечена положительная динамика, однако в окончательный анализ оценки эффективности ребенок не включен в связи с гибелью от несчастного случая.

Таким образом, полный ответ на фоне терапии месалазином был достигнут у 2 пациентов из 9, которым она применялась. Терапия адалимумабом оказалась эффективной у одного из 4, инфликсимабом – у одного из 3, ведолизумабом – у одного из 2 пациентов (табл. 2, см. рисунок).

За время наблюдения за пациентами с момента постановки диагноза ВЗК-подобного заболевания на фоне назначенной и регулярно проводимой противовоспалительной терапии не было отмечено ни одного существенного инфекционного эпизода, что подтверждалось как отсутствием жалоб, так и отрицательными результатами при мониторинговании лабораторных анализов и стабильной картиной со стороны внутренних органов по данным инструментальных методов диагностики (мультиспиральная компьютерная томография – МСКТ и магнитно-резонансная томография – МРТ).

С целью выявления потенциальных прогностических факторов развития ВЗК у пациентов с ХЛА была проведена сравнительная характеристика групп пациентов с симптомами ВЗК (n=11, группа 1) и без проявлений ВЗК (n=45, группа 2). Нами было предположено, что наиболее повреждающие варианты в гене *ВТК* могут лежать в основе более тяжелого течения ХЛА, с наличием ВЗК и других иммуновоспалительных проявлений. Сравнительный анализ

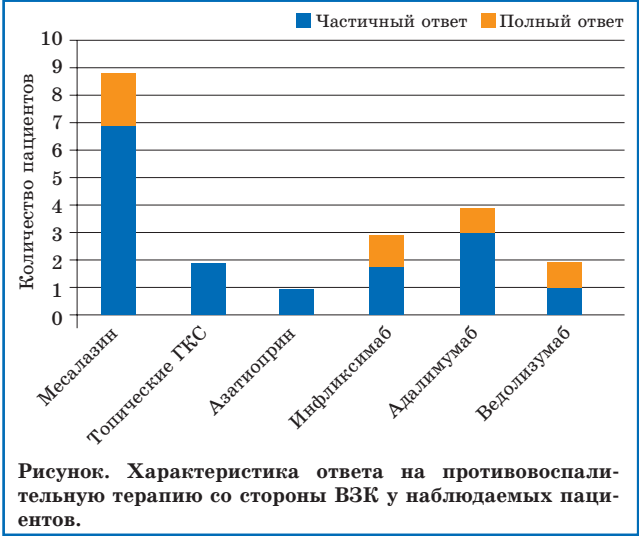


Рисунок. Характеристика ответа на противовоспалительную терапию со стороны ВЗК у наблюдаемых пациентов.

генетических дефектов в двух группах пациентов представлен в табл. 3.

У пациентов обеих групп наиболее часто встречались в гене *ВТК* варианты с приобретением/изменением функции (миссенс), частота их выявления значительно не отличалась между группами: в 1-й группе – 27,3% (3/11), во 2-й – 33,3% (15/45) ( $p>0,05$ ). По частоте встречаемости вариантов потери функции (нон-сенс, со сдвигом рамки считывания, в сайте сплайсинга, варианты в полипиримидиновом тракте) и протяженных делеций также достоверных отличий между группами не получено.

Нами проанализирована частота выявления у пациентов таких специфических для ХЛА осложнений, как артрит, нейтропения.

## Генетические дефекты, выявленные у наблюдаемых пациентов с ХЛА с и без проявлений ВЗК

Тип мутации	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=45)	p
Нонсенс	2 (18,2%)	11 (24,4%)	>0,05
Миссенс	3 (27,3%)	15 (33,3%)	>0,05
Сайт сплайсинга, варианты в пиримидиновом тракте	3 (27,2%)	7 (15,6%)	>0,05
Сдвиг рамки считывания (делеции/дупликации)	1 (9,1%)	8 (17,8%)	>0,05
Протяженные делеции	2 (18,2%)	3 (6,7%)	>0,05
Инсерция без сдвига рамки считывания	–	1 (2,2%)	–

Таблица 4

## Частота осложнений/сопутствующих воспалительных проявлений у наблюдаемых пациентов

Осложнения	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=45)	p
Общая частота	64% (7/11)	22% (10/45)	<0,05
Артриты	45% (5/11)	11% (5/45)	<0,05
Нейтропения	27% (3/11)	16% (7/45)	>0,05
Другие (в т.ч. БЭБЛ)	27% (3/11)	13% (6/45)	>0,05

## Обсуждение

Механизм развития ВЗК-подобных заболеваний у пациентов с ХЛА до конца не ясен и подлежит дальнейшему изучению, что осложняет подходы к их верификации и терапии.

По данным научной литературы, частота симптоматики со стороны ЖКТ в группе ХЛА составляет около 35% [12], тогда как выявляемость ВЗК-подобных заболеваний у этой группы варьирует от 3,4% [9] до 10% [12], что существенно выше частоты ВЗК в общей популяции – 0,4% [17]. При этом клинические симптомы таких поражений неспецифичны, и часто их верификация запаздывает. По результатам нашего анализа пациентов с ХЛА, частота ВЗК-подобных осложнений в этой группе достаточно высокая – 19,6%, возможно, в связи с высокой настороженностью в отношении данной патологии.

Характерным лабораторным признаком развития ВЗК в нашей группе пациентов можно обозначить падение ранее адекватного (на фоне заместительной терапии ВВИГ) претрансфузионного уровня IgG, который в большинстве случаев являлся одним из главных поводов для более детального обследования органов ЖКТ. Другим важным лабораторным исследованием являлось плановое определение уровня фекального кальпротектина. Стоит отметить, что, согласно описанным случаям в литературе и анализу наших пациентов, определение уровня воспалительных маркеров помогает отличить ВЗК от функциональных расстройств, а также заподозрить течение ВЗК до появления развернутой клинической картины, и является необходимым элементом планового обследования для всех пациентов с ХЛА.

Клинические и эндоскопические признаки, как в нашей группе пациентов, так и по данным литературы, не имеют значимых отличий от классических проявлений ВЗК.

Обращает на себя внимание более частая диагностика данных осложнений в 1-й группе – у 64% (7/11), из них артриты составили 45% (5/11), нейтропения – 27% (3/11). Во 2-й группе такие осложнения встречались реже ( $p < 0,05$ ) – в 22% (10/45) случаев, из них 11% (5/45) – артриты, 16% (7/45) – нейтропения (табл. 4).

Нами также было сделано предположение, что неадекватная заместительная терапия может лежать в основе развития ВЗК при ХЛА, что не нашло подтверждения в результате анализа. Медиана возраста инициации заместительной терапии внутривенным или подкожным иммуноглобулином (ВВИГ/ПКИГ) составила 5 лет, как в 1-й группе [2; 15], так и во 2-й [1; 15].

Большинство пациентов 1-й группы к моменту развития ВЗК получали терапию ВВИГ/ПКИГ регулярно и в адекватных дозах. Тем не менее у пациента № П11 кишечная симптоматика развилась в условиях нерегулярной заместительной терапии, а у пациентов № П1, № П8 и № П9 терапия препаратами иммуноглобулинов инициирована после появления первых гастроинтестинальных симптомов, ввиду поздней постановки диагноза ХЛА. Низкий уровень сывороточного IgG на момент диагностики ВЗК отмечался у более половины пациентов (8/11, 73%), и средняя его концентрация составила  $3,65 \pm 0,28$  г/л. При этом во 2-й группе пациентов на момент анализа среднее значение претрансфузионного уровня IgG составило  $6,96 \pm 0,17$  г/л. Несмотря на то, что низкий претрансфузионный уровень IgG у небольшой доли пациентов 1-й группы мог объясняться неадекватной заместительной терапией (пациенты № П8, № П9 и № П10), у основной массы пациентов (5/8, 62,5%) выявление претрансфузионной гипогаммаглобулинемии на фоне регулярного введения иммуноглобулина послужило поводом для обследования ЖКТ и выявления ВЗК.

Эндоскопическая картина характеризовалась отеком СО кишки, кровоточивостью, распространенными эрозиями и язвами, а в некоторых случаях значимых визуальных данных за патологию не было получено. Что касается гистологических исследований, не вызывает сомнений наличие определенного паттерна поражения – это отсутствие эпителиоидных безнекротических гранулем и нодулярной лимфоидной гиперплазии, характерных для общей популяции, а также лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки.

Определенной сложностью является терапия таких пациентов, так как назначение противовоспалительной, в т.ч. антицитокиновой, терапии подвергает пациентов с ПИД дополнительным рискам вторичных инфекционных осложнений. В большинстве исследований отмечается хороший ответ на антицитокиновую терапию, а в исследованиях Scheid J.F. и соавт. [18] и King J.R. и соавт. [19] выдвигается предположение, что устекинумаб и ведолизумаб являются более предпочтительным вариантом у пациентов с ХЛА по сравнению с ингибиторами TNF- $\alpha$ , ввиду меньшей иммуносупрессирующей активности этих препаратов. Учитывая повышенную активацию NLRP3-инфламмосомы на фоне дефицита Btk, по данным некоторых авторов, применение ингибитора IL-1 $\beta$  (анакинра) могло бы оказать хороший терапевтический эффект у данной группы, хотя исследований на этот счет на момент написания статьи не было зарегистрировано.

В работе Khan F. et al. не было выявлено корреляции типа мутации в гене *BTK* с развитием ВЗК-подобных поражений у пациентов с ХЛА [13]. Как и в предшествующих работах, мы не обнаружили связи основных типов мутаций с тяжестью течения заболевания.

Определенный вклад в развитие воспалительных проявлений ХЛА может вносить и нерегулярная заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов, хотя и здесь однозначных выводов нам получить не удалось.

Тем не менее в группе пациентов с ХЛА и ВЗК чаще встречались и другие иммуновоспалительные симптомы (нейтропения, артрит), и, возможно, дальнейшие исследования больших когорт пациентов позволят выявить более достоверные факторы риска этих состояний.

### Заключение

В заключение, необходимо отметить, что кишечная симптоматика у пациентов с ХЛА требует особой настороженности и комплексного,

мультидисциплинарного подхода. Определенно, рутинные обследования органов ЖКТ могут быть оправданы, учитывая высокую частоту ВЗК в данной группе ПИД [20]. Несмотря на высокие риски применения различных вариантов противовоспалительной терапии в группе ХЛА, по результатам нашего ретроспективного исследования, на фоне антицитокиновой терапии у большинства пациентов отмечена положительная динамика без значимых осложнений. Тем не менее выбор препаратов остается главной терапевтической задачей, что усложняется отсутствием исследований с большой группой обследуемых, что, впрочем, справедливо и для диагностических аспектов. Дальнейшие исследования этих осложнений у пациентов с ХЛА помогут стандартизировать подходы к диагностике и терапии ВЗК.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Mgdsyan E.K.  0000-0002-9263-6545


Abramova I.N.  0000-0003-2335-0735

Yukhacheva D.V.  0000-0001-9078-8206

Mukhina A.A.  0000-0002-3305-1694


Kuzmenko N.B.  0000-0002-1669-8621

Fomina D.S.  0000-0002-5083-6637


Roppelt A.A.  0000-0001-5132-1267

Kieva A.M.  0000-0003-2467-2840

Raykina E.V.  0000-0002-7634-2053

Abramov D.S.  0000-0003-3664-2876

Shubina T.S.  0000-0002-3203-9730

Zakharov I.V.  0000-0002-7779-1969

Schigoleva N.E.  0000-0003-2104-6406

Rodina Yu.A.  0000-0001-9857-4456

Novichkova G.A.  0000-0002-2322-5734

Shcherbina A.Yu.  0000-0002-3113-4939

### Список литературы

1. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. Medicine (Baltimore). 1996; 75 (6): 287–299. DOI: 10.1097/00005792-199611000-00001.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification

from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J. Clin. Immunol. 2022; 42: 1473–1507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3.

3. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952; 9 (6): 722–728. PMID: 14929630.

4. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 16–32. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32.
5. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. Cell. 1993; 72 (2): 279–290. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90667-f.
6. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. Nature. 1993; 361(6409): 226–233. DOI: 10.1038/361226a0.
7. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. Mol. Cancer. 2018; 17 (1): 57. DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z.
8. Shillitoe BMJ, Gennery AR. An update on X-Linked agammaglobulinemia: clinical manifestations and management. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2019; 19 (6): 571–577. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000584.
9. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. World Allergy Organ J. 2019; 12 (3): 100018. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100018.
10. Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, et al. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia. J. Clin. Immunol. 2014 Aug; 34 (6): 627–632. DOI: 10.1007/s10875-014-0056-x.
11. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013 Sep; 11 (9): 1050–1063. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.024.
12. Barmettler S, Otani IM, Minhas J, et al. Gastrointestinal Manifestations in X-linked Agammaglobulinemia. J. Clin. Immunol. 2017; 37 (3): 287–294. DOI: 10.1007/s10875-017-0374-x.
13. Khan F, Person H, Dekio F, et al. Crohn's-like Enteritis in X-Linked Agammaglobulinemia: A Case Series and Systematic Review. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021 Sep; 9 (9): 3466–3478. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.070.
14. Mao L, Kitani A, Hiejima E, et al. Bruton tyrosine kinase deficiency augments NLRP3 inflammasome activation and causes IL-1b-mediated colitis. J. Clin. Invest. 2020; pii:128322. DOI: 10.1172/JCI128322.
15. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. Am. J. Surg. Pathol. 2007 Dec; 31 (12): 1800–1812. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180cab60c.
16. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. Available at: <http://esid.org/WorkingParties/Registry/DiagnosticCriteria>.
17. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, et al. A systematic review of monogenic inflammatory bowel disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022 Apr; 20 (4): e653–e663. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.021>.
18. Scheid JF, Misdraji J, Nath BJ, Yarze JC. Successful treatment of refractory autoimmune enteropathy with Ustekinumab. ACG Case Rep. J. 2021 Jan 13; 8 (1): e00520. DOI: 10.14309/crj.0000000000000520.
19. King JR, Grover Z, Irani N, McLean-Tookey A. Vedolizumab is safe and effective in the treatment of X-linked agammaglobulinemia-associated inflammatory bowel disease. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021 Feb; 9 (2): 1006–1007. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.040.
20. Мадсян Э.К., Юхачева Д.В., Малахова Е.А. и др. X-сцепленная агаммаглобулинемия: обзор литературы и клинический случай. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 139–146. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-139-146.

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-77-85  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-77-85>

О.В. Шпитонкова<sup>1</sup>, Н.С. Подчерняева<sup>1</sup>, Е.Ю. Афонина<sup>2</sup>, Ю.О. Костина<sup>2</sup>, В.А. Серая<sup>2</sup>,  
 М.К. Осминина<sup>1</sup>, В.А. Подзолкова<sup>1</sup>, И.Д. Борминская<sup>3</sup>, М.Н. Николаева<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ IgG<sub>4</sub>-АССОЦИИРОВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),

Сеченовский центр материнства и детства, <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, г. Москва, РФ



Цель исследования: обобщить данные об особенностях течения IgG<sub>4</sub>-ассоциированного заболевания (АЗ) у детей в серии наблюдений. Материалы и методы исследования: в одноцентровое наблюдательное исследование включены 4 ребенка с клинически и морфологически подтвержденным IgG<sub>4</sub>-АЗ. Возраст дебюта, длительность заболевания до установки диагноза, клинические, инструментальные, лабораторные и морфологические исследования были проанализированы на момент дебюта и при динамическом наблюдении. Продолжительность катмнеза составила от 6 мес. до 7 лет. Манифестация заболевания у 2 пациентов с псевдотумора орбиты, у одного пациента – с несахарного диабета, у одной пациентки – с лихорадки, признаков высокой воспалительной и иммунологической активности. Срок постановки

### Контактная информация:

Шпитонкова Ольга Викторовна – к.м.н., доцент

Тел.: +7 (985) 297-36-85

E-mail: [shpitonkov@rambler.ru](mailto:shpitonkov@rambler.ru)

Статья поступила 4.03.24

Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Shpitonkova Olga Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Phone: +7 (985) 297-36-85

E-mail: [shpitonkov@rambler.ru](mailto:shpitonkov@rambler.ru)

Received on Mar. 3, 2024

Submitted for publication on Mar. 29, 2024

диагноза – 3–12 мес. Диагноз верифицирован на основании биопсии тканей орбиты с обнаружением признаков фиброза, облитерирующего флебита и последующим иммуногистохимическим исследованием на присутствие IgG<sub>4</sub>. 3 детей получали базисную терапию стероидами и цитостатиками, один ребенок получал только цитостатики. На фоне терапии достигнут клинический эффект, по данным инструментальных методов у всех пациентов не отмечено прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** IgG<sub>4</sub>-ассоциированное заболевание, псевдотумор орбиты, сториформный фиброз, облитерирующий флебит, экспрессия IgG<sub>4</sub>, дети.

**Цит.:** О.В. Шпитонкова, Н.С. Подчерняева, Е.Ю. Афонина, Ю.О. Костина, В.А. Серая, М.К. Осминина, В.А. Подзолкова, И.Д. Борминская, М.Н. Николаева. Особенности течения IgG<sub>4</sub>-ассоциированного заболевания у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 77–85. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-77-85.

O.V. Shpitonkova<sup>1</sup>, N.S. Podchernyaeva<sup>1</sup>, E.Yu. Afonina<sup>2</sup>, Yu.O. Kostina<sup>2</sup>,  
V.A. Seraya<sup>2</sup>, M.K. Osminina<sup>1</sup>, V.A. Podzolkova<sup>1</sup>, I.D. Borminskaya<sup>3</sup>, M.N. Nikolaeva<sup>2</sup>

## PECULIARITIES OF THE COURSE OF IgG<sub>4</sub>-RELATED DISEASE IN CHILDREN

<sup>1</sup>Department of Children's Diseases with the N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>2</sup>I.M. Sechenov Center for Maternity and Childhood with the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,

<sup>3</sup>N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine with the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Purpose of this research was to summarize data on the features of the course of IgG<sub>4</sub>-related disease (IgG<sub>4</sub>-RD) in children in a series of clinical observations. Materials and methods used: a single-center observational study included four pediatric patients with both clinically and morphologically confirmed IgG<sub>4</sub>-RD. Age of onset, duration of the disease prior to diagnosis, clinical, instrumental, laboratory and morphological studies were analyzed at the time of onset and during follow-up. The duration of follow-up ranged from 6 months to 7 years. The disease manifested with orbital pseudotumor in two patients, with diabetes insipidus in a single patient and with fever, signs of high inflammatory and immunological activity in another patient. The period for diagnosis was 3 to 12 months. The diagnosis was based on a biopsy of orbital tissue with detection of signs of fibrosis, obliterating phlebitis, and subsequent immunohistochemical testing for the presence of IgG<sub>4</sub>. Three children received basic therapy with steroids and cytostatics, a single child had received cytostatics solely. A clinical effect was achieved during therapy: no progression of the disease was recorded in all patients according to instrumental observation.

**Keywords:** IgG<sub>4</sub>-related disease, orbital pseudotumor, storiform fibrosis, obliterative phlebitis, IgG<sub>4</sub> expression, children.

**For citation:** O.V. Shpitonkova, N.S. Podchernyaeva, E.Yu. Afonina, Yu.O. Kostina, V.A. Seraya, M.K. Osminina, V.A. Podzolkova, I.D. Borminskaya, M.N. Nikolaeva. Peculiarities of the course of IgG<sub>4</sub>-related disease in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 77–85. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-77-85.

IgG<sub>4</sub>-ассоциированное заболевание (IgG<sub>4</sub>-АЗ) соединительной ткани – хроническое иммуноопосредованное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся опухолеподобной инфильтрацией тканей различных органов плазматическими клетками, экспрессирующими IgG<sub>4</sub>, эозинофильной инфильтрацией с последующим развитием своеобразного сториформного фиброза и облитерирующего флебита. Определение новой нозологии было сформулировано Takahashi Н. и соавт. в 2010 г. [1]. Заболевание впервые было описано в 2003 г. у 7 пациентов с первоначальным диагнозом аутоиммунный панкреатит, у которых наблю-

далось обширное поражение органов с IgG<sub>4</sub>-позитивной инфильтрацией плазматическими клеткам [2]. Вовлечение в патологический процесс многих органов и систем в дебюте может заставить ошибочно предполагать наличие у пациентов различных по характеру заболеваний – злокачественных опухолей, инфекций, аутоиммунных и многих других заболеваний, что определяет трудности диагностики и может скрывать истинную частоту заболевания.

Этиология и патогенез заболевания во многом остаются недостаточно изученными. Центральная роль в патогенезе принадлежит В-клеткам, что подтверждается очевидным кли-

ническим эффектом при применении препаратов, вызывающих их деплецию, и идентификацией множества аутоантигенов, которые способствуют В-клеточной экспансии. Роль IgG<sub>4</sub>, высокий уровень которых в сыворотке выявляется примерно у 40% пациентов, остается неясной. Возможно, они действуют как противовоспалительные антитела, формирующиеся в ответ на неизвестный триггер. Формированию IgG<sub>4</sub> способствуют CD4+ цитотоксические Т-лимфоциты и специфический субтип фолликулярных Т-хелперов. Механизмы, посредством которых эти иммунные клетки концентрируются в поврежденных тканях, взаимодействуют с фибробластами и способствуют ремоделированию тканевых структур, активно изучаются. Типичные гистопатологические признаки включают сториформный фиброзный рисунок по типу «колеса тележки», или состоящий из веретенообразных клеток, расположенных в форме «вертушки», плотные лимфоплазмочитарные инфильтраты, облитерирующий флебит и эозинофилию легкой и умеренной степени тяжести [3, 4].

Истинная частота заболевания остается неясной. У детей данная патология в литературе представлена в виде описания очень небольших серий наблюдений или единичных случаев. По данным метаобзора из 740 статей, посвященных IgG<sub>4</sub>-АЗ, только 22 публикации представили 25 случаев этого заболевания у детей [5]. Таким образом, IgG<sub>4</sub>-АЗ является мало изученным заболеванием у детей. Многообразие клинических проявлений, сложность диагностики, возможное прогрессивное течение с фатальным исходом требуют от врачей разных специальностей знаний об этом заболевании. Целью нашего исследования является обобщение результатов клинических, лабораторных и инструментальных данных в серии наблюдений детей с IgG<sub>4</sub>-АЗ.

#### Материалы и методы исследования

В нашем центре наблюдались 4 пациента с IgG<sub>4</sub>-АЗ с 2017 по 2023 гг. – 3 девочки и один мальчик. Возраст пациентов в дебюте заболевания 4, 11, 14 и 17 лет (медиана 11,5 лет). Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование для выявления изменений со стороны внутренних органов (компьютерная томография – КТ – орбит, КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости, ультразвуковое исследование – УЗИ – для выявления возможного вовлечения в процесс новых органов, осмотр специалистами по показаниям) и лабораторные исследования для выявления воспалительной, иммунологической активности. Всем пациентам проведена транскутанная биопсия орбиты с последующим иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) биоптата на присутствие IgG<sub>4</sub>, по результатам которого диагноз был подтвержден. Наблюдение за пациентами осуществляли через 3 мес. от начала

терапии, затем каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения составила 7 лет.

#### Результаты

Изучение раннего анамнеза показало, что отягощенный акушерский анамнез был у 3 матерей наблюдаемых детей в виде угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, наличия внутриутробных инфекций. Аллергические реакции были выявлены у 2 пациентов – пищевая аллергия, в т.ч. аллергия к белкам коровьего молока, атопический дерматит, поллиноз, повышение уровня IgE – 1, поллиноз – 1. Семейный анамнез по ревматическим и аутоиммунным заболеваниям был отягощен у 3 детей. Так, у девочки с высокой воспалительной и иммунологической активностью в начале заболевания семейный анамнез был отягощен по системной красной волчанке (СКВ) с летальным исходом у матери, что затруднило постановку диагноза в дебюте, так как предполагался диагноз СКВ или АНЦА-ассоциированный васкулит (АНЦА – ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела). У одного ребенка мать страдала хроническим гломерулонефритом. Еще у одного ребенка мать страдала рецидивирующими отеками Квинке.

У одного ребенка травма головы непосредственно предшествовала дебюту заболевания, у 3 детей заболевание началось без видимых причин.

Клинические проявления, изменения в лабораторных данных, находки при инструментальных исследованиях и результаты морфологического исследования пациентов суммированы в таблице.

Как видно из таблицы, у 2 детей в дебюте заболевания отмечалось только поражение орбиты с вовлечением в процесс слезных желез. У одного пациента заболевание началось с полиурии, полидипсии. Был установлен диагноз сахарного диабета, что послужило поводом для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, при которой была обнаружена аденома гипофиза. Отек и покраснение правого глаза, образование в орбите появились через 6 мес. от начала заболевания. Аденома гипофиза и поражение орбиты первоначально трактовались как два разных заболевания.

Еще у одной пациентки заболевание началось с лихорадки, артралгий, гепатоспленомегалии, гематурии, влажного кашля, а признаки дакриoadенита появились через 8 мес. от дебюта. Таким образом, у 2 детей поражение орбиты было отсроченным. Основными клиническими симптомами у 3 пациентов были отек и покраснение век, экзофтальм и птоз, а первоначальными диагнозами были конъюнктивит, гайморит, птоз, псевдотумор орбиты.

При этом у 2 детей с изолированным поражением орбиты лабораторные обследования не

Таблица

Клинические проявления, лабораторные, инструментальные данные и результаты морфологического исследования наблюдаемых пациентов с IgG<sub>4</sub>-АЗ

Проявления IgG <sub>4</sub> -АЗ	Пациент № 1	Пациент № 2	Пациент № 3	Пациент № 4
Возраст дебюта	4 года 3 мес.	16 лет	14 лет	11 лет
Клинические проявления	Покраснение век Экзофтальм Поражение орбиты	Несахарный диабет (полиурия, полидипсия) Поражение орбиты	Лихорадка Артралгии Гематурия Влажный кашель Гепатоспленомегалия Отек век	Птоз правого века Поражение орбиты
Первичный диагноз	Конъюнктивит Гайморит Псевдотумор орбиты	Аденома гипофиза Отек век Аллергический конъюнктивит Геморрагический конъюнктивит	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом? ТИН, СКВ? Гепатит? ANCA-ассоциированный васкулит?	Птоз правого века Дакриоаденит
Лабораторные показатели	Повышение уровня общего IgE	Повышение уровня рANCA α1-, β-, γ-глобулинов	СОЭ 57–50 мм/ч, АЛТ/АСТ 7 норм, повышение уровня АТ к ДНК, Повышение уровня γ-глобулинов, положительные ANCA, АНФ	Все показатели в норме
Уровень IgG <sub>4</sub> в сыворотке	В норме	В норме	Не определялся	Не определялся
КТ орбиты	Образование в орбите 23×33×21 мм	Образование в орбите 28×23×9 мм	Без патологии	Образование в слезной железе
Результаты ИГХ-исследования	Транскутанная орбитотомия: фиброз с плазмоклеточной инфильтрацией IgG <sub>4</sub> более 40%, облитерирующий флебит	Транскутанная орбитотомия: плазмоклеточная инфильтрация с IgG <sub>4</sub> -экспрессией более 30%	Транскутанная орбитотомия биопсия слезной железы: фиброз с плазмоклеточной инфильтрацией IgG <sub>4</sub> , облитерирующий флебит	Транскутанная орбитотомия: фиброз с плазмоклеточной инфильтрацией IgG <sub>4</sub> , облитерирующий флебит
КТ легких	Без патологии	Множественные периваскулярные инфильтраты, очаги по типу «матового стекла», единичные периваскулярные буллы	Множественные перибронхиальные очаги по типу «матового стекла», ателектаз	Без патологии
УЗИ слюнных желез	Без патологии	Без патологии	Неоднородность структуры Участки пониженной и повышенной эхогенности без четких контуров	Без патологии
УЗИ органов брюшной полости	Реактивные изменения поджелудочной железы	Небольшое увеличение печени Диффузные изменения поджелудочной железы Уплотнение стенок желчного пузыря	Увеличение печени и селезенки Реактивные изменения поджелудочной железы Диффузные изменения стенок желчного пузыря	Реактивные изменения поджелудочной железы Повышение эхогенности стенок желчного пузыря
Длительность заболевания до установления диагноза	12 мес.	6 мес.	8 мес.	3 мес.
Диагноз	IgG <sub>4</sub> -АЗ с поражением левой орбиты и слезной железы	IgG <sub>4</sub> -АЗ с поражением гипофиза, левой орбиты, легких, слезной железы	IgG <sub>4</sub> -ассоциированное системное заболевание с поражением почек, легких, печени, слезных желез	IgG <sub>4</sub> -АЗ с поражением правой орбиты и слезной железы

Проявления IgG <sub>4</sub> -АЗ	Пациент № 1	Пациент № 2	Пациент № 3	Пациент № 4
Возраст дебюта	4 года 3 мес.	16 лет	14 лет	11 лет
Лечение	Преднизолон 0,5 мг/кг/ сут per os, майфортин 360 мг х 2 раза в сутки per os	Пульс-терапия: метилпреднизолон 750 мг № 3 преднизолон 0,3 мг/кг/сут per os Циклофосфамид 800 мг/м <sup>2</sup> /мес внутривенно 6 мес.	Преднизолон 0,5 мг/сут per os Циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> / мес внутривенно 3 мес. Метипред 8 мг/сут per os Микофенолата мофетил 2000 мг/сут	Микофенолата мофетил per os 1000 мг/сут
Исходы	Ремиссия медикаментозная	Неполная ремиссия Купированы воспалительные изменения в левой орбите γ-глобулины в норме Повышение уровня ANCA	Неполная ремиссия Купированы клинические проявления АЛТ/АСТ в норме Незначительное повышение уровня γ-глобулинов Повышение уровня IgG	Ремиссия медикаментозная
Поддерживающая терапия	Микофенолата мофетил 500 мг/сут per os	Метипред 4 мг/сут Микофенолата мофетил 2000 мг/сут per os	Метипред 6 мг/сут Микофенолата мофетил 1000 мг/сут per os	Микофенолата мофетил 1000 мг/сут per os

АТ к ДНК – антитела к ДНК, ANCA – антинейтрофильные антитела, АНФ – антинуклеарный фактор, ИГХ – иммуногистохимическое исследование, СКВ – системная красная волчанка, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит.

выявляли воспалительной и иммунологической активности. Показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, показатели воспалительной активности (СРБ), иммунологические показатели были в норме. Только у пациентки с отягощенным аллергоанамнезом периодически отмечался высокий уровень общего IgE.

У подростка с несладким диабетом отмечался суточный диурез до 4 л с низким удельным весом (1003–1006). Показатели общего анализа крови были в норме, маркеры воспалительной активности (СОЭ, СРБ) были в норме. Отмечалось повышение уровня γ-глобулинов и ANCA. У девочки с полиорганым началом IgG<sub>4</sub>-АЗ при лабораторном обследовании была обнаружена выраженная иммунологическая и воспалительная активность. Одновременно выявлялись в высоком титре антитела (АТ) к ДНК и повышение ANCA. Уровень СРБ был в норме, СОЭ 50–57 мм/ч. Таким образом, только у нее отмечалась высокая лабораторная и иммунологическая активность. Уровень IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови определялся только у 2 пациентов и он был в норме.

По результатам клинических и лабораторных данных у 3 пациентов проводили дифференциальный диагноз между злокачественным образованием орбиты, локализованной и генерализованной формой гранулематоза с полиангиитом Вегенера. У пациентки с позитивными ANCA и высоким уровнем АТ к ДНК, помимо генерализованной формы гранулематоза с полиангиитом Вегенера, обсуждался диагноз СКВ. Появление отсроченного синдрома Микулича

в виде двустороннего дакриoadенита позволило предположить диагноз IgG<sub>4</sub>-АЗ.

У всех 4 детей диагноз IgG<sub>4</sub>-АЗ был верифицирован только после проведения транскутанной биопсии с последующим ИГХ-исследованием. ИГХ-исследование тканей орбиты у всех пациентов выявило фиброз с плазмноклеточной инфильтрацией IgG<sub>4</sub>, облитерирующий флебит. Определение содержания IgG<sub>4</sub>-позитивных клеток в биоптате проводили у 2 детей и оно составило от 30% до 40%. Срок установления диагноза составил от 3 мес. до 1 года. Наиболее длительным срок установки диагноза был у ребенка 4 лет. У других детей биопсия была проведена раньше, соответственно и диагноз был установлен раньше. У ребенка с проявлениями несладкого диабета потребовалась ревизия биоптата тканей орбиты для исключения гранулематоза с полиангиитом Вегенера в связи с повторной позитивностью по ANCA. Исключение васкулита позволило трактовать клинические проявления несладкого диабета как следствие инфандибулярного гипопизита.

После верификации диагноза диагностический поиск был направлен на обнаружение изменений со стороны внутренних органов. У 2 детей младшего возраста инструментальные исследования не выявили висцеритов. У 2 детей старшего возраста, кроме поражения орбиты, были обнаружены изменения в легких по типу «матового стекла». У пациентки с гепатоспленомегалией синдром цитолиза трактовали как IgG<sub>4</sub>-ассоциированное поражение печени. У этой пациентки, по данным УЗИ, выявили

изменения со стороны слюнных желез. Данные УЗИ поджелудочной железы были сходными у всех пациентов и, вероятно, неспецифичными – небольшое увеличение размеров поджелудочной железы, небольшое повышение эхогенности паренхимы, неоднородность структуры с множественными дополнительными эхосигналами. У 3 пациентов выявлено уплотнение стенок желчного пузыря. Таким образом, висцеральные поражения были выявлены у 2 детей – гипопизит, поражение легких, гепатоспленомегалия.

Лечение у 3 детей проводили пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) в максимальной дозе 0,5 мг/кг/сут в сочетании с цитостатиками. Только одна пациентка с относительно рано установленным диагнозом (3 месяца) получала монотерапию микофенолата мофетилем в виду отсутствия висцеритов. Пациент с гипопизитом получал ГКС и циклофосфамид в режиме пульс-терапии, затем пероральные ГКС с ежемесячной пульс-терапией циклофосфамидом в течение 6 мес. У пациентки с выраженной иммунологической активностью использовали пероральные ГКС в сочетании с пульс-терапией циклофосфамидом в течение 3 мес. Используемые дозы циклофосфамида у детей составили 600–800 мг/м<sup>2</sup>/мес. В последующем у этих пациентов циклофосфамид был заменен на микофенолата мофетил. Первоначальный ответ на терапию через 3 мес. был хорошим у всех детей. Это характеризовалось купированием клинических симптомов со стороны орбиты. У пациентов с поражением легких при повторной КТ органов грудной клетки отмечена выраженная положительная динамика. У подростка с гипопизитом уменьшились проявления несахарного диабета, сократилось количество суточной мочи до 2,5 л, хотя удельный вес оставался низким (1004–1007), нормализовались ANCA,  $\gamma$ -глобулины. У пациентки с высокой лабораторной активностью нормализовались значения СОЭ, трансаминаз, однако сохранялось небольшое повышение уровня IgG и  $\gamma$ -глобулинов. Таким образом, у 2 пациентов была достигнута медикаментозная ремиссия, еще у 2 пациентов – неполная ремиссия. Этим пациентам рекомендовано продолжить терапию ритуксимабом.

### Обсуждение

Таким образом, наши наблюдения подтверждают, что IgG<sub>4</sub>-АЗ является малоизученным и трудно диагностируемым заболеванием у детей. Большинство заболевших девочки (3:1), что согласуется с данными литературы [5]. Анализ анамнеза показал, что у 2 пациентов имели место аллергические заболевания – аллергия к белкам коровьего молока, поллиноз, что согласуется с данными литературы. Отмечено, что у 40% пациентов с IgG<sub>4</sub>-АЗ в анамнезе имеет место атопический дерматит, поллиноз, бронхиальная астма [6]. Семейный

анамнез у всех детей был отягощен по аутоиммунным или аллергическим заболеваниям.

Клиническими проявлениями, которые оказались решающими для установления диагноза у наших пациентов, безусловно, были образование орбиты у 3 детей и синдром Микулича у одной пациентки. Это согласуется с данными литературы о преобладающем поражении орбиты у детей. Так, в исследовании F. Karim и соавт. поражение орбиты было наиболее частым проявлением IgG<sub>4</sub>-АЗ и отмечалось у 44% пациентов, вторым по частоте (12%) проявлением был аутоиммунный панкреатит 1-го типа. Реже выявляли поражение легких, холангит и поражение лимфоузлов [5]. Срок постановки диагноза у наших пациентов составил от 3 мес. до 1 года (медиана 7,2 мес.) и напрямую зависел от сроков проведения биопсии и ИГХ. У 3 пациентов это исследование было проведено достаточно быстро. В дебюте у пациентов с поражением орбиты устанавливались диагнозы: гнойный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, так как имели место симптомы, сходные с самыми частыми заболеваниями глаз у детей. Отсутствие эффекта от терапии и прогрессирование пролиферативных процессов в орбите явились показанием к проведению КТ орбит, где и выявлялось объемное образование. У всех пациентов была проведена биопсия, при которой была выявлена лимфоплазмоцитарная инфильтрация, с участками фиброза, облитерирующим флебитом. ИГХ-исследование подтвердило экспрессию IgG<sub>4</sub>. Таким образом, у всех пациентов морфологически доказан диагноз IgG<sub>4</sub>-АЗ.

Визуальные изменения в области орбиты у ребенка 4 лет представлены на рис. 1–3. Информированное согласие на публикацию фото получено.

В свое время Z.S. Wallace и соавт. выделили 4 фенотипа IgG<sub>4</sub>-АЗ у взрослых, в т.ч. с поражением поджелудочной железы и гепатобилиарной системы (31%), ретроперитонеальный фиброз, сочетающийся или не сочетающийся с аортитом (24%), поражение головы и шеи (24%) и классический синдром Микулича с системными проявлениями (22%). Исследование включало 493 пациента из двух когортных исследований [7]. Таким образом, наши пациенты соотносятся с фенотипической группой поражения головы и шеи и синдромом Микулича. При УЗИ органов брюшной полости у всех наших пациентов мы выявили изменения в гепатобилиарной зоне в виде небольшого увеличения размеров поджелудочной железы, дополнительных эхосигналов в ней, утолщения стенок желчного пузыря. Но трактовать эти изменения как IgG<sub>4</sub>-ассоциированные в настоящее время не представляется возможным, необходимо обследование в динамике.

Очень интересным является наше наблюдение пациента с клиникой несахарного диа-

бета, у которого за 6 мес. до появления изменений в орбите были обнаружены изменения в гипофизе, расцененные как аденома гипофиза. После появления образования в орбите, морфологического исследования и установления диагноза IgG<sub>4</sub>-АЗ трактовка имеющихся симптомов изменилась, было высказано предположение об инфандибулярном гипофизите, как проявлении основного заболевания. К сожалению, морфологическое подтверждение IgG<sub>4</sub>-ассоциированного гипофизита практически невозможно, поскольку чрезрешетчатая биопсия данной области является крайне инвазивным исследованием. Основанием для нашего заключения послужили диагностические критерии гипофизита, предложенные японскими экспертами: наличие симптомов несахарного диабета, увеличение гипофиза, наличие IgG<sub>4</sub> в биоптатах. Указано, что установление диагноза вероятного инфандибулярного гипофизита возможно и при обнаружении IgG<sub>4</sub> в биоптатах других органов. Продемонстрировано, что инфандибулярный гипофизит хорошо поддается лечению ГКС [8].

Так как IgG<sub>4</sub>-АЗ – полиорганное заболевание, симптомы и тяжесть состояния зависят от локализации, степени и распространенности поражения органов. Течение IgG<sub>4</sub>-АЗ может быть тяжелым, в т.ч. с фатальным исходом. Saad M.A. и соавт. представили описание случая тяжелого течения и неблагоприятного исхода IgG<sub>4</sub>-АЗ у 13-летней девочки с обструктивным перикардитом, тотальным поражением легких. Отмечались сложности диагностики сочетания симптомов, что потребовало в первую очередь исключения туберкулеза. Тем не менее первичный ответ на терапию был очень хорошим, использовались ГКС, азатиоприн, микофенолата мофетил. Однако ремиссия была нестойкой, и последующее обострение закончилось массивным легочным кровотечением, несмотря на терапию ритуксимабом [9]. Поражение легких было у 2 наших пациентов. У подростка с несахарным диабетом при поиске органических поражений по данным КТ органов грудной клетки были выявлены множественные периваскулярные инфильтраты в паренхиме и субплеврально с нечеткими контурами. Никаких клинических симптомов со стороны легких у пациента не отмечалось. В то время как у девочки отмечались лихорадка, кашель. У обоих пациентов по данным КТ органов грудной клетки были выявлены изменения по типу «матового стекла». Изменения в легких, позитивность по ANCA послужили поводом для исключения у обоих детей ANCA-ассоциированного васкулита. Таким образом, поражение легких может не иметь клинической симптоматики, что требует проведения инструментального обследования.

Иммунологическим маркером IgG<sub>4</sub>-АЗ является повышение уровня IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови более 135 mg/dL [10]. Но отсутствие



Рис. 1. Начальные проявления заболевания (а) и вид наблюдаемой пациентки через 3 мес. от начала болезни (б).



Рис. 2. Вид наблюдаемой пациентки через 6 мес. (а) и через год от начала болезни (б).

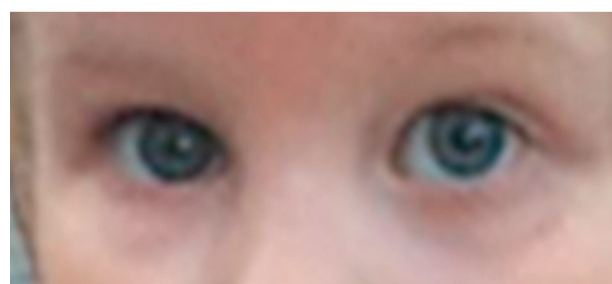


Рис. 3. Вид наблюдаемой пациентки через 3 мес. после хирургического лечения и базисной терапии ГКС и майфортиком.

повышения значений IgG<sub>4</sub> не исключает заболевания, так же как и повышенный уровень IgG<sub>4</sub> может наблюдаться у людей без IgG<sub>4</sub>-АЗ. Уровень IgG<sub>4</sub> в сыворотке определялся у только 2 пациентов, и он был в норме. Вторым крите-

рием является увеличение отношения IgG<sub>4</sub>/IgG-положительных плазматических клеток более 40%. У наших пациентов при ИГХ-исследовании в биоптатах присутствие IgG<sub>4</sub> оценивалось от 30% до 40%, что считается морфологическим подтверждением диагноза.

Иммунологическая активность, выявленная у наших пациентов, нуждается в обсуждении. Так, согласно американским и европейским критериям 2019 г., критериями исключения для IgG<sub>4</sub>-АЗ являются лихорадка, наличие АТ, которые являются маркерами других, в т.ч. ревматических заболеваний (АНФ, АТ к ДНК, ANCA, SSA/Ro или SSB/La, РНП) [11, 12]. В этой связи у пациентки с полиорганным началом IgG<sub>4</sub>-АЗ возникли сложности при верификации диагноза. У девочки была лихорадка в дебюте, и одномоментно выявлялись АТ к ДНК и ANCA. У пациента с поражением гипофиза, орбиты и легких отмечался повышенный уровень  $\gamma$ -глобулинов и ANCA. Схожесть клинических проявлений и наличие ANCA в обоих случаях заставляли исключать гранулематоз с полиангиитом Вегенера, и только результаты биопсии подтвердили наличие IgG<sub>4</sub>-АЗ.

В литературе обсуждается присутствие различных других аутоАТ у пациентов с IgG<sub>4</sub>-АЗ. Довольно неоднозначный взгляд на присутствие ANCA, как критерия исключения IgG<sub>4</sub>-АЗ. Так, имеются сообщения о том, что у пациентов с гранулематозом и полиангиитом Вегенера возможно присутствие как ANCA, так и IgG<sub>4</sub>. Однако при полиангиите поражаются преимущественно мелкие и средние сосуды, тогда как при IgG<sub>4</sub>-АЗ имеет место поражение аорты. Кроме того, обсуждается возможность перекрестного overlap синдрома при этих заболеваниях [13, 14]. В то же время в исследовании Erden A. и соавт. у пациентов, позитивных по ANCA, не было выявлено морфологических данных ANCA-ассоциированных васкулитов [15]. У нашего пациента сочетание клинических признаков IgG<sub>4</sub>-АЗ с положительными ANCA потребовало ревизии биоптата, при которой также не было выявлено морфологических признаков васкулита. Есть два наблюдения в отечественной литературе сочетания IgG<sub>4</sub> и ANCA при отсутствии васкулита [16].

Таким образом, все наши пациенты имели поражение орбиты, у 2 пациентов отмечалось вовлечение других органов – гипофиза, легких, печени, почек. У 2 пациенток с изолированным поражением орбиты не было каких-либо лабораторных изменений, за исключением повышения уровня общего IgE у пациентки раннего возраста. У пациентов с множественным поражением органов одновременное присутствие АТ к ДНК, ANCA затрудняло диагностику. В конечном итоге решающими для постановки диагноза были клинические симптомы и данные биопсии с ИГХ-исследованием.

Выбор терапии определялся клиническими данными, во многом зависел от количества

заинтересованных органов, быстроты развития процесса. Так, девочка раннего возраста получила ГКС в сочетании с цитостатиками из-за поздней диагностики заболевания и продолженного роста образования. Достижение ремиссии констатировалось через 3 мес. на основании улучшения картины КТ орбит. У 2 пациентов с множественными органными поражениями ГКС сочетались с цитостатиками. На этой терапии был достигнут хороший, но неполный эффект, поэтому этим пациентам было рекомендовано в дальнейшем использовать ритуксимаб. Только одной пациентке с изолированным поражением орбиты и рано установленным диагнозом была назначена монотерапия микофенолата мофетиллом. Стартовая доза ГКС у наших пациентов была не выше 0,5 мг/кг/сут. Длительность терапии ГКС в полной дозе составляла 4–6 нед. с последующим снижением дозы.

Подходы к терапии в педиатрии экстраполированы из терапии взрослых пациентов с IgG<sub>4</sub>-АЗ. Препаратом выбора для лечения IgG<sub>4</sub>-АЗ являются ГКС. Основным фактором, определяющим ответ на лечение, считают фиброз: чем более выражен фиброз, тем ниже шансы на излечение. Полезным диагностическим признаком является быстрое улучшение состояния в ответ на лечение ГКС. Длительность лечения ГКС рекомендуется в течение 3–6 мес. Однако после отмены ГКС высока частота рецидивов (34–53%). У пациентов с рефрактерным к стандартному лечению заболеванием могут применяться препараты 2-й линии (микофенолата мофетил, азатиоприн, метотрексат), но на данный момент нет исследований, доказывающих их эффективность при IgG<sub>4</sub>-АЗ. Также для лечения IgG<sub>4</sub>-АЗ используют ритуксимаб, при применении которого наблюдается быстрый эффект [17]. В отечественной литературе описан успешный опыт лечения ритуксимабом у 10 взрослых пациентов с IgG<sub>4</sub>-АЗ в сочетании с циклофосфамидом. У всех пациентов отмечался хороший эффект от терапии [18, 19]. У пациентов, рефрактерных к ритуксимабу, отмечен хороший эффект при применении абатацепта. Но механизм, посредством которого абатацепт влияет на способность дендритных клеток и макрофагов синтезировать ингибитор пролиферации Т-клеток, неизвестен [20]. Кроме того, имеются сообщения об эффективности бортезомиба (Bortezomib), ингибитора протеасомы, препарата для лечения множественной миеломы, у пациентов, рефрактерных к ГКС и хирургическому лечению. Однако в данном исследовании препарат использовался вместе с циклофосфамидом [21].

### Заключение

Как показали наши наблюдения, IgG<sub>4</sub>-АЗ является сложным и трудным для диагностики заболеванием, особенно у детей. Самым частым клиническим проявлением у наших пациентов оказалось поражение орбиты. Однако у 2 пациентов оно было отсроченным во времени, что

затрудняло диагностику. Вовлечение других органов, в частности, крайне редко встречающегося гипопизита, заставляло проводить дифференциальный диагноз с опухолью гипофиза. Лабораторные исследования у наших пациентов были во многом неспецифичны, а одномоментное присутствие АТ, свойственных разным ревматическим заболеваниям, создавало сложности в их трактовке. Уровень IgG<sub>4</sub> в сыворотке оказался нормальным у всех пациентов и таким образом не мог быть опорным лабораторным критерием. В связи с этим «золотым стандартом» диагностики является проведение биопсии с ИГХ-исследованием и обнаружением высокой доли экспрессии IgG<sub>4</sub>. На основании этого и был установлен диагноз у наших больных. В лечении детей применяются препараты, которые используются для лечения других аутоиммунных заболеваний, однако нет доказательных исследований их эффективности и способности предотвращать прогрессирование заболевания. Тем не менее в нашей серии наблюдений удалось достичь клинической и лабораторной ремиссии у 2 пациентов с локальной формой заболевания.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.


**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Shpitonkova O.V.  0000-0001-8132-0169

Podchernyaeva N.S.  0000-0002-7498-1636

Afonina E.Yu.  0000-0001-9643-5567

Kostina Yu.O.  0000-0002-6389-5177

Seraya V.A.  0000-0001-9186-0126

Osmirina M.K.  0000-0003-3537-5390

Podzolkova V.A.  0000-0002-0701-5956

Borminskaya I.D.  0000-0003-3561-6713

Nikolaeva M.N.  0000-0002-6696-1950

## Список литературы

1. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9 (9): 591–594. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.05.003.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentration in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (10): 732–738. DOI: 10.1056/NEJM200103083441005.
3. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nature Reviews Rheumatology.* 2020; 16 (12): 702–714. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0500-7>.
4. Karadeniz H, Vaglio A. IgG4-related disease: a contemporary review. *Turkish J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-2): 1616–1631. DOI: 10.3906/SAG-2006-375.
5. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric Rheumatology.* 2016; 14: 18. DOI: 10.1186/s12969-016-0079-3.
6. D'Astous-Gauthier K, Ebbo M, Chanez P, Schleinitz N. Implication of allergy and atopy in IgG4-related disease. *The World Allergy Organization Journal.* 2023; 16 (4): 100765. <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2023.100765>.
7. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78 (3): 406–412. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
8. Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocrine Journal.* 2020; 67 (4): 373–378. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0569.
9. Saad MA, Ahmed H, Elgohary R, El Gendy HI. IgG4 related pericardium and lung disease in pediatric patient complicated with fatal massive hemoptysis: a case report and review of literature. *Pediatric Rheumatology.* 2023; 21 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/S12969-023-00799-7/TABLES/1>.
10. Hao M, Liu M, Fan G, et al. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3785. DOI: 10.1097/MD.0000000000003785.
11. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease.

*Ann. Rheum. Dis.* 2020 Jan; 79 (1): 77–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.

12. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Modern rheumatology.* 2021; 31 (3): 529–533. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>.

13. Maslinska M, Dmowska-Chalaba J, Jakubaszek M. The Role of IgG4 in Autoimmunity and Rheumatic Diseases. *Frontiers in Immunology.* 2022; 12: 787422. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.787422>.

14. Korkmaz C, Yildirim R, Dinler M, et al. Coexistence of IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report and review of the literature. *Rheumatol. Int.* 2024 Mar; 44 (3): 557–572. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05419-x>.

15. Erden A, Bolek EC, Yardimci KG, et al. Do ANCA-associated vasculitides and IgG4-related disease really overlap or not? *Int. J. Rheum. Dis.* 2019; 22 (10): 1926–1932. DOI: 10.1111/1756-185X.13693.

16. Зыкова А.С., Новиков П.И., Бровко М.Ю. и др. IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 3: 4–13. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-4-13.

17. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al.; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (7): 1688–1699. DOI: 10.1002/art.39132.

18. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковергина А.М. и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. *Терапевтический архив.* 2013; 85 (2): 48–53. URL: <https://journals.rcsi.science/0040-3660/article/view/31208>.

19. Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4 связанного заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2016; (54) 3: 352–360. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-352-360>.

20. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (8): 1576–1578. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209368.

21. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, Fonseca R. Treatment With Bortezomib of a Patient Having Hyper IgG4 Disease. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2010; 10 (3): 217–219. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.034.

О.Б. Тамразова<sup>1,2</sup>, Г.А. Новик<sup>3</sup>, А.В. Тамразова<sup>4</sup>, Г.Э. Баграмова<sup>1</sup>, А.Г. Сухотина<sup>2</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва,

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ», г. Москва,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, <sup>4</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента РФ, г. Москва, РФ



Атопический дерматит (АтД) является распространенным хроническим заболеванием кожи, которое всегда сопровождается зудом и оказывает выраженное влияние на качество жизни пациента. Целью терапии АтД, как и любого хронического дерматоза, является достижение стойкой ремиссии, что, учитывая природу заболевания, возможно сделать при помощи средства, обладающего противовоспалительным потенциалом и высоким профилем безопасности. В статье рассматриваются терапевтические возможности применения пимекролимуса у пациентов с АтД.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, топические ингибиторы кальциневрина, пимекролимус, Элидел.

**Цит.:** О.Б. Тамразова, Г.А. Новик, А.В. Тамразова, Г.Э. Баграмова, А.Г. Сухотина. Возможности применения пимекролимуса в терапии атопического дерматита. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 86–92. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-86-92.

О.Б. Tamrazova<sup>1,2</sup>, G.A. Novik<sup>3</sup>, A.V. Tamrazova<sup>4</sup>, G.E. Bagramova<sup>1</sup>, A.G. Sukhotina<sup>2</sup>

## POSSIBILITIES FOR THE USE OF PIMECROLIMUS IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

<sup>1</sup>Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow,

<sup>2</sup>Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital (I.M. Osmanov, Managing Director, Prof.), Moscow,

<sup>3</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, <sup>4</sup>FSBI of Additional Professional

Education «Central State Medical Academy» with the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Atopic dermatitis is a common chronic skin disease that is always accompanied by itching and has a significant impact on the patient's quality of life. The goal of therapy for atopic dermatitis, like any chronic dermatosis, is to achieve stable remission, which, given the nature of the disease, can be achieved with the help of a drug that has anti-inflammatory potential and a high safety profile. The therapeutic options for the use of pimecrolimus in patients with atopic dermatitis are observed in the Article.

**Keywords:** atopic dermatitis, topical calcineurin inhibitors, TCI, pimecrolimus, Elidel.

**For citation:** O.B. Tamrazova, G.A. Novik, A.V. Tamrazova, G.E. Bagramova, A.G. Sukhotina. Possibilities for the use of pimecrolimus in the treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 86–92. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-86-92.

Атопический дерматит (АтД) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, которое сопровождается зудом, имеет

разнообразные клинические проявления и эволютивную динамику [1]. АтД является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи

### Контактная информация:

Тамразова Ольга Борисовна – д.м.н., проф.

Тел.: +7 (916) 141-11-34

E-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

Статья поступила 22.01.24

Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Tamrazova Olga Borisovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS

Phone: +7 (916) 141-11-34

E-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

Received on Jan. 22, 2024

Submitted for publication on Mar. 29, 2024

и встречается у 20% детей и 2–10% взрослых по всему миру [2]. Манифестация АтД в большинстве случаев встречается в возрасте от 3 до 6 мес., при этом примерно у 60% пациентов высыпания развиваются в течение первого года жизни, а в 90% – в течение первых 5 лет [3]. Несмотря на то, что у большинства детей заболевание проходит с годами, у 10–30% людей заболевание сохраняется во взрослом возрасте [3]. Существует мнение, что «перерастание» атопического заболевания не происходит, а наблюдается период стойкой ремиссии.

Распространенность АтД растет по всему миру с каждым годом. Так, 3-я фаза международного исследования аллергии и астмы у детей (ISAAC) продемонстрировала, что встречаемость АтД увеличилась в регионах с низким уровнем доходов, таких как Латинская Америка и Юго-Восточная Азия, которые на данный момент считаются регионами с относительно высокой распространенностью АтД [4].

Этиология АтД сложна, многогранна и до конца не изучена. Принято считать, что в основе патогенеза дерматоза лежат нарушение кожного барьера и дисрегуляция иммунной системы, которые реализуются с участием генетических и внешних факторов [5]. Семейный анамнез, а именно наличие у родителей астмы или аллергического ринита, также предрасполагает к развитию атопии, что объясняется общими генетическими и патофизиологическими механизмами, кодирующими Th2-заболевания. У части пациентов АтД является предшественником последовательного развития других аллергических заболеваний – компонентов «атопического марша»: астмы и аллергического ринита [6]. Отмечается значимая корреляция АтД и пищевой аллергии. Прогноз атопической болезни не всегда предсказуем и может иметь множество траекторий развития: у некоторых пациентов с АтД с возрастом не развиваются другие аллергические заболевания, тогда как у других может появляться или астма, или аллергический ринит, или полный «атопический марш» в течение короткого периода времени [7, 8]. Раннее определение факторов риска и траекторий развития «атопического марша» является первой ступенью к профилактике появления аллергических заболеваний органов дыхания. L. Yang и соавт. в своей работе продемонстрировали, что возможные факторы риска развития «атопического марша» вероятнее всего заложены непосредственно в особенностях течения АтД, который может оказать влияние на дальнейшую траекторию формирования аллергических заболеваний [7].

Клиническая картина АтД варьирует в зависимости от возраста пациента. В младенческом периоде преобладает экссудативная форма заболевания, при которой высыпания развиваются в области щек и на лбу [3]. Позднее экссудативные высыпания могут встречаться в

интертригинозных зонах: шея, подмышечные, локтевые и подколенные ямки, а на туловище и конечностях – в виде эритемы и папул. В возрасте до 2 лет высыпания при АтД могут наблюдаться почти на любом участке кожного покрова, за исключением носа и области подгузников [3, 9]. Детский период АтД (от 2 до 12 лет) характеризуется появлением милиарных и/или лентикулярных папул, папуло-везикул и эритематозно-сквамозных элементов, которые отмечаются на коже верхних и нижних конечностей, локтевых и подколенных ямок, в области запястий и голеностопных суставов. Данные высыпания зачастую сопровождаются эксфолиациями, присоединением вторичной инфекции и формированием лихенификации в области хронических очагов. В подростковом и взрослом периоде АтД представлен эритематозно-сквамозными высыпаниями на фоне выраженной лихенификации, локализующимися в области локтевых и коленных сгибов, сгибательных поверхностей. Часто поражается кожа в области кистей и стоп, а также лица и шеи, где формируется особая форма АтД (head & neck), за счет перекрестных аллергических реакций с антигенами и метаболитами гриба рода *Malassezia*, колонизирующего себорейные зоны [10].

Зуд является основным и обязательным симптомом АтД, который реализуется у 100% пациентов, и может, с одной стороны, как запустить каскад воспалительных реакций, приводя к появлению высыпаний, так и ухудшать течение существующих очагов [11]. Более того, появившееся ощущение зуда в воспалительном очаге может привести к повышению чувствительности к механическим раздражителям чистой кожи вокруг поражения – аллокезису [12]. Данный феномен приводит к увеличению площади высыпаний и утяжелению заболевания. Зуд является основным симптомом, влияющим на качество жизни. Например, исследования, проведенные A. Dawn и соавт. [13] и J. Schmitt и соавт. [14], продемонстрировали, что 91% (n=304) пациентов с АтД испытывали зуд ежедневно, а 25% и 36% пациентов указывали основной целью лечения – уменьшение интенсивности зуда. Нарушение сна, которое наблюдается у  $2/3$  пациентов с АтД, приводит к дневной усталости, появлению головных болей, снижению продуктивности. Помимо физических симптомов, пациенты с АтД отмечают снижение самооценки и отрицательное влияние дерматоза на социальные аспекты жизни [15]. В исследовании F. Balieva и соавт. было отмечено, что нарушения качества жизни при умеренных и тяжелых формах АтД сопоставимы с таковыми при псориазе, диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях. Учитывая то, что АтД – это заболевание преимущественно детского возраста, нарушения качества жизни отмечаются также и у родителей, которые осуществляют уход за пациентом [16].

Несмотря на то, что большое количество патогенетических концепций и широкий спектр провоцирующих и предрасполагающих факторов, роль которых в развитии и прогрессировании АтД регулярно пересматривается и изучается, остаются до конца нерешенные вопросы о способах терапии и профилактики дерматоза. В терапии АтД легкой и средней степени тяжести используют эмоленты, топические глюкокортикостероиды (тГКС) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) [3, 9, 17]. Тяжелые, а также рефрактерные к топической терапии формы заболевания требуют назначения, помимо наружной терапии и системных иммунодепрессантов, фототерапии, ингибиторов Янус-киназ, генно-инженерных биологических препаратов. Контроля за большинством клинических случаев АтД возможно достичь при помощи топической терапии, однако даже при применении современных наружных препаратов в реальной клинической практике возникают трудности контроля ремиссии и обострений, что в большей степени связано с хроническим, рецидивирующим и длительным течением заболевания. тГКС являются первой линией и «золотым стандартом» в лечении АтД, однако при длительном применении они могут приводить к формированию нежелательных эффектов. Длительное использование тГКС на «нежной» и тонкой коже (веки, лицо, шея, складки, половые органы) приводит не только к развитию атрофии кожи, телеангиоэктазиям, периоральному дерматиту, гипертрихозу, пигментации и другим нежелательным последствиям, но и органспецифическим осложнениям (например, к катаракте и вторичной глаукоме при нанесении на веки). У детей побочные действия тГКС реализуются значительно быстрее, чем у взрослых пациентов. Учитывая хроническое, рецидивирующее течение АтД, длительность которого может достигать десятка лет, особую важность приобретают препараты с высоким профилем безопасности, которые можно использовать не только в стадии активного лечения, но и для поддерживающей терапии заболевания. Такими препаратами являются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) – такролимус и пимекролимус.

#### Топические ингибиторы кальциневрина

Первым ингибитором кальциневрина стал циклоспорин А, который был открыт в рамках поиска иммунодепрессанта для трансплантации жизненно важных органов [18]. Позднее было отмечено, что при применении циклоспорина А при трансплантации органов у пациентов с псориазом, АтД и другими дерматозами наступало клиническое улучшение кожного процесса [19]. Циклоспорин А по сей день используется для лечения тяжелых форм ряда дерматологических заболеваний, в то время как при трансплантации его заменил такролимус, кото-

рый имеет в 10–100 раз более высокую иммуносупрессивную активность [20]. Несмотря на попытки использования системного такролимуса для лечения АтД, псориаза, очаговой алопеции и акантолитической пузырчатки, от его применений в дерматологии отказались. Попытки, наоборот, местного применения циклоспорина А не увенчались успехом, что было связано с его высокой молекулярной массой (около 1200 Да), которая препятствовала проникновению препарата в кожу [21]. В 2000 г. появился топический такролимус, а в 2001 г. – пимекролимус, молекулярная масса которых (800 Да) обеспечивала, с одной стороны, эффективное проникновение препаратов в поверхностные структуры кожи, а, с другой – ограничивало попадание в кровоток [22]. Данное преимущество ТИК выгодно отличало молекулы от тГКС и позволяло предотвратить системную абсорбцию препарата.

Механизм действия ингибиторов кальциневрина хорошо изучен и заключается в подавлении синтеза противовоспалительных цитокинов. Пимекролимус связывается с FK506-связывающим белком (FKBP) и блокирует способность кальциневрина дефосфорилировать ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT), эффективно останавливая кальциневрин-зависимую транскрипцию генов активации Т-клеток и выработку цитокинов (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) [23].

Несмотря на высокую и доказанную эффективность ТИК в терапии многих воспалительных дерматозов, в настоящее время существует единственное официальное показание для их применения – АтД.

#### Применение пимекролимуса при первых проявлениях АтД

Роль раннего лечения АтД в предотвращении прогрессирования заболевания и формирования «атопического марша» многократно обсуждалась исследователями. Так, в исследовании Y. Miyaji и соавт. было продемонстрировано, что применение активной тактики лечения первых проявлений АтД с назначением противовоспалительных наружных средств (тГКС, ТИК) приводило к более слабым клиническим проявлениям заболевания в дальнейшем, чем у тех пациентов, у которых была использована выжидательная тактика [25].

Более того, воспалительный очаг при АтД приводит к формированию «зудо-расчесывательного цикла», который осложняет течение заболевания, приводя к ухудшению состояния высыпаний и распространению площади поражения. Раннее купирование зуда крайне важно для пациентов с АтД, особенно для маленьких детей, которым в силу возраста невозможно объяснить необходимость отказа от механического раздражения кожи.

Особую трудность в ранней терапии АтД представляет тот факт, что дерматоз манифе-



Рис. 1. Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма, легкое течение (авторский рисунок).



Рис. 2. Атопический дерматит, подострое течение: высыпания на шее (авторский рисунок).

стирует у большинства детей в течение первого года жизни, что накладывает ограничения на выбор патогенетического метода лечения: большинство тГКС, а также такролимус не разрешены к применению у детей младше 4 месяцев. Те ГКС, которые возможно применять у детей грудного возраста, разрешены к использованию в течение короткого курса, поэтому к ним следует прибегать при острых состояниях, при которых иная терапия не даст эффекта (рис. 1).

Пимекролимус (крем Элидел) разрешен к применению с 3 месяцев, что основывается на широчайшей доказательной базе – 6 исследований с участием более чем 4000 детей грудного возраста [26, 27]. В наиболее крупном исследовании Petite приняли участие 2418 пациентов

из 28 стран, включая Россию, было проведено сравнение результатов ранней терапии АтД препаратом Элидел (пимекролимус) и тГКС (гидрокортизона ацетат или гидрокортизона бутират, которые по Европейской классификации тГКС Miller&Munro относятся к ГКС высокой активности) [28]. В обеих группах использовались эмоленты в качестве базовой терапии, а при наличии обострений были назначены тГКС. Было отмечено, что как Элидел, так и тГКС показали сопоставимо быстрый эффект и более 50% детей в обеих группах достигли клинического эффекта уже к 3-й неделе (пимекролимус – 52,6%, тГКС – 50,5%). Также в исследовании были оценены и перспективы подобного лечения: длительность наблюдения за пациентами составила 5 лет. Таким образом, было продемонстрировано, что у пациентов, которые применяли при ранних симптомах АтД пимекролимус, отмечалось снижение прогрессирования заболевания, что значительно улучшало качество жизни пациентов и членов их семей.

Применение пимекролимуса сопровождается значительным снижением зуда у пациентов с АтД, что было продемонстрировано в исследовании, в котором приняли участие 174 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет [29]. Согласно метаанализу, проведенному L.G. Sher и соавт., в который вошли 52 рандомизированных контролируемых исследования, посвященных системной и топической терапии АтД, ТИК оказывают наиболее выраженный противозудный эффект при сравнении с тГКС, антигистаминными и иммуносупрессивными препаратами [30].

#### Применение пимекролимуса в «нежных» локализациях

Особый подход при лечении воспалительных дерматозов требует локализация высыпаний на областях с более тонкой кожей – в складках, на лице или половых органах (рис. 2 и 3). Хорошо известно, что на поврежденной или тонкой коже абсорбция любого препарата возрастает. Так, при чрезмерном использовании тГКС у пациентов были случаи развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой недостаточности, синдрома Кушинга [31]. Также были описаны случаи появления глаукомы и катаракты у детей после длительного нанесения тГКС на область век [32] (рис. 4). Сенсибилизация к аэроаллергенам (пыльце, эпидермальным аллергенам животных, плесени, к клещам домашней пыли) часто встречается у пациентов с атопией, что проявляется появлением высыпаний на лице и в периорбитальной области, где при длительном воздействии аллергенов клинически проявляется складками Денье-Моргана. Также при АтД у детей и подростков нередко поражаются складки кожи (например, в области шеи), верхняя треть груди. Частое вовлечение «нежных» локализаций требует ответственного подхода к выбору препарата для местного лечения, кото-

рый, с одной стороны, не будет приводить к развитию местных побочных эффектов, а, с другой стороны, учитывая высокую абсорбционную способность кожных покровов в данных локализациях, не приведет к негативным системным последствиям для организма. Абсорбция ТИК через кожу в кровоток минимальна, что объясняется большим размером молекулы [22]. Пимекролимус имеет более высокую липофильность молекул, чем такролимус, что ведет к более медленному проникновению препарата из богатого липидами рогового слоя в гидратированные нижние слои эпидермиса [33]. В исследовании Z. Draelos и соавт. сравнивали концентрации пимекролимуса и такролимуса в крови пациентов после нанесения на кожу 2 раза в день в течение 13 дней: такролимус обнаруживался в 36% проб крови, в то время как пимекролимус – в 12% и его концентрация была незначительной [34]. Фармакокинетические исследования пимекролимуса у детей в возрасте до 1 года продемонстрировали, что после местного применения препарата отмечается минимальное системное воздействие даже у пациентов с обширными площадями поражения [35]. Напротив, даже кратковременное местное применение крема гидрокортизона 1% у детей может привести к повышению уровня кортизола в плазме [36]. Системная абсорбция ТГКС особенно высока на участках более тонкой кожи: так, проникновение препарата в области лица в 300 раз выше, чем на подошвенной поверхности стопы [37]. Низкая абсорбция крема Элидел через кожу делает его препаратом выбора при локализации высыпаний в области лица, складок и половых органов, а также у маленьких детей, имеющих более неравномерное соотношение площади кожи и организма, чем взрослые.

#### Применение пимекролимуса для достижения долгосрочного контроля АтД

Хроническое течение АтД требует постоянного контроля за течением заболевания даже после достижения клинического улучшения. В исследовании T.S. Tang и соавт. было продемонстрировано, что непораженная на вид кожа может сохранять в себе признаки субклинического воспаления, которое впоследствии реализуется в форме обострения заболевания [38]. Именно поэтому применение ТИК даже на видимо «чистую» кожу в области поражения способствует продлению периода ремиссии у пациентов с АтД. Важным преимуществом ТИК является возможность назначения данных препаратов в схеме поддерживающей терапии в течение длительного периода времени, тем самым сохраняя и пролонгируя клинический эффект (рис. 5). Исследование Petite продемонстрировало, что 89% детей, длительно использовавших крем Элидел, имели общий балл по шкале IGA равный 0 или 1 через 5 лет [28]. Более того, применение пимекролимуса в



Рис. 3. Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма: высыпания на лице, белый дермографизм (авторский рисунок).



Рис. 4. Атопический дерматит: блефарит (авторский рисунок).



Рис. 5. Атопический дерматит, стадия неполной ремиссии: высыпания на шее и верхней трети груди, рубцы (авторский рисунок).

терапии АтД приводило к значительному стероидосберегающему эффекту: так, пациенты, использующие крем Элидел, за 5 лет наблюдения прибегали к тГКС в среднем 7 дней по сравнению со 178 днями в группе тГКС. Н. Gollnick и соавт. в своей работе продемонстрировали, что период ремиссии у взрослых с АтД, которые использовали пимекролимус, был значительно выше, чем у пациентов, использовавших крем-плацебо (190 дней против 67 дней соответственно) [39]. Аналогичные результаты были и в исследовании долгосрочного контроля АтД у детей: при применении после обострения крема Элидел отмечался значительно более продолжительный период ремиссии [40].

Учитывая длительное существование АтД, терапия, необходимая для поддержания ремиссии, должна отвечать требованиям безопасности. Побочные эффекты тГКС хорошо изучены и известны, что является главным ограничением к их долгосрочному использованию. Основной проблемой длительного использования тГКС являются ингибирование функции фибробластов и последующее сокращение выработки коллагена, что приводит к атрофии кожи [41]. Крем Элидел является селективным топическим иммуномодулятором, что не только повышает эффективность лечения, но и снижает вероятность возникновения побочных эффектов. Пимекролимус имеет благоприятный профиль безопасности: по данным объединенного анализа данных клинических исследований, нежелательные реакции (жжение, эритема, зуд) наблюдались только у 1% пациентов [42].

### Заключение

Конечной целью лечения АтД у детей является достижение длительной ремиссии. Учитывая хроническое и рецидивирующее течение заболевания, повышенную абсорбцию кожи у детей и возможность развития осложнений дерматоза, терапия должна быть эффективной,

безопасной и нацеленной на долгосрочный контроль. Крем Элидел (пимекролимус) отвечает всем этим требованиям, что подтверждается широкой доказательной базой, и позволяет рекомендовать его для терапии АтД, в т.ч. у детей с 3 месяцев жизни.

**Вклад авторов:** Тамразова О.Б. – концепция и дизайн статьи, сбор материала, анализ материала, редакция; Новик Г.А. – концепция и дизайн исследования, анализ материала, редакция; Тамразова А.В. – сбор материала, анализ материала; Баграмова Г.Э. – обработка материала, анализ полученных данных, редакция; Сухотина А.Г. – сбор материала, перевод на английский язык.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** O.B. Tamrazova – Article concept and design, materials collection and analysis, Article editing; G.A. Novik – research concept and design, materials analysis, Article editing; A.V. Tamrazova – materials collection and analysis; G.E. Bagramova – data processing, materials analysis, Article editing; A.G. Sukhotina – materials collection, Article Abstract English language translation.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Tamrazova O.B.  0000-0003-3261-6718

Novik G.A.  0000-0002-7571-5460

Tamrazova A.V.  0000-0002-4672-697X

Bagramova G.E.  0000-0003-4615-7356

Sukhotina A.G.  0000-0001-7394-6575

### Список литературы

1. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol. Int.* 2022; 71 (1): 14–24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66 (Suppl. 1): 8–16. DOI: 10.1159/000370220.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70 (2): 338–351. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
4. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2013; 41 (2): 73–85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
5. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am. J. Manag. Care.* 2017; 23 (8) (Suppl.): S115–S123. PMID: 28978208.
6. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6) (Suppl.): S118–S127. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.033.
7. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1907. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01907.
8. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (2): 601–607.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.024.
9. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol. Int.* 2020; 69 (3): 356–369. DOI: 10.1016/j.alit.2020.02.006.
10. Chu H, Kim SM, Zhang K, et al. Head and neck dermatitis is exacerbated by *Malassezia furfur* colonization, skin barrier disruption, and immune dysregulation. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1114321. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1114321.
11. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2011; 30 (2): 71–86. DOI: 10.1016/j.sder.2011.05.002.
12. Beltrani VS, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. *Dermatol. Online J.* 2003; 9 (2): 1. PMID: 12639454.
13. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, et al. Itch characteristics

in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160 (3): 642–644. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x.

14. Schmitt J, Csütönyi F, Bauer A, Meurer M. Determinants of treatment goals and satisfaction of patients with atopic eczema. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2008; 6 (6): 458–465. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06609.x.

15. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (6): 719–726. DOI: 10.1111/jdv.12154.

16. Balieva F, Kupfer J, Lien L, et al. The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D™: a European multicentre study in 13 countries. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176 (5): 1170–1178. DOI: 10.1111/bjd.15280.

17. Клинические рекомендации «Атопический дерматит». М., 2021. Одобрены Научно-практическим советом МЗ РФ. Разработчики КР: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов, Союз педиатров России. [https://dep\\_pediatr.pnzgu.ru/files/dep\\_pediatr.pnzgu.ru/1110\\_kr21120mz.pdf](https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21120mz.pdf).

18. Gutfreund K, Bienias W, Szweczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2013; 30 (3): 165–169. DOI: 10.5114/pdia.2013.35619.

19. Rajagopalan M, Saraswat A, Chandrashekar BS, et al. Role of Cyclosporine (CsA) in Immuno-dermatological Conditions. *Indian Dermatol. Online J.* 2022; 13 (5): 585–599. DOI: 10.4103/idoj.idoj\_189\_22.

20. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? *Arch. Dermatol.* 1999; 135 (5): 574–580. DOI: 10.1001/archderm.135.5.574.

21. Surber C, Itin P, Buchner S. Clinical controversy on the effect of topical ciclosporin: what is the target site? *Dermatology.* 1992; 185 (4): 242–245. DOI: 10.1159/000247460.

22. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46 (2): 228–241. DOI: 10.1067/mjd.2002.120942.

23. Stuetz A, Baumann K, Grassberger M, et al. Discovery of topical calcineurin inhibitors and pharmacological profile of pimecrolimus. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 141 (3): 199–212. DOI: 10.1159/000095289.

24. Wollina U. The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007; 8 (3): 157–173. DOI: 10.2165/00128071-200708030-00003.

25. Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, et al. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (5): 1721–1724. e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.036.

26. Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (4): 306–315. DOI: 10.1111/pai.12331.

27. Chu CY, Yao TC, Shih IH, et al. Pimecrolimus for the Treatment of Atopic Dermatitis in Infants: An Asian Perspective. *Dermatol. Ther. (Heidelb.).* 2023; 13 (3): 717–727. DOI: 10.1007/s13555-022-00886-9.

28. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015; 135 (4): 597–606. DOI: 10.1542/peds.2014-1990.

29. Fowler J, Johnson A, Chen M, Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis.* 2007; 79 (1): 65–72. PMID: 17330625.

30. Sher LG, Chang J, Patel IB, et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Dermato-venereologica.* 2012; 92 (5): 455–461. <https://doi.org/10.2340/00015555-1360>.

31. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54 (1): 1–18. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.01.010.

32. Garrott HM, Walland MJ. Glaucoma from topical corticosteroids to the eyelids. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004; 32 (2): 224–226. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00787.x.

33. Billich A, Aschauer H, Aszydi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int. J. Pharm.* 2004; 269 (1): 29–35. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.07.013.

34. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, et al. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53 (4): 602–609. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.06.013.

35. Lakhanpaul M, Davies T, Allen BR, Schneider D. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%. *Exp. Dermatol.* 2006; 15 (2): 138–141. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2006.00398.x.

36. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br. J. Dermatol.* 1986; 115 (4): 475–484. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb06242.x.

37. Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. *J. Invest. Dermatol.* 1967; 48 (2): 181–183. DOI: 10.1038/jid.1967.29.

38. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1615–25.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1079.

39. Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, et al. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158 (5): 1083–1093. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08484.x.

40. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002; 110 (1) (Pt 1): e2. DOI: 10.1542/peds.110.1.e2.

41. Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2015; 38 (5): 493–509. DOI: 10.1007/s40264-015-0287-7.

42. Paul C, Cork M, Rossi AB, et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics.* 2006; 117 (1): e118–e128. DOI: 10.1542/peds.2005-1188.

*Э.Я. Мусаева<sup>1</sup>, С.Н. Дворкина<sup>2</sup>, Е.А. Деордиева<sup>1</sup>, А.Ю. Щербина<sup>1</sup>*

## ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ИММУНИТЕТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, <sup>2</sup>Детская клиника «Тигренок», г. Москва, РФ



Первичные иммунодефициты, или врожденные дефекты иммунитета (ВДИ), представляют собой разнородную группу генетически детерминированных заболеваний, которые согласно современной классификации разделены на 10 основных групп. Высокая гетерогенность клинических проявлений, патогенетических механизмов развития данных нозологий, а также широкое применение заместительной терапии препаратами иммуноглобулина, различных иммуносупрессивных и антицитокиновых препаратов обуславливают сложности в принятии решения о безопасности и эффективности проведения вакцинации для данных пациентов. В связи с малочисленностью доступных клинических исследований на текущий момент отсутствуют подкрепленные методами доказательной медицины общепринятые рекомендации о проведении вакцинопрофилактики пациентам с различными ВДИ как в Российской Федерации, так и в мире. В данной статье нами была предпринята попытка обобщить имеющиеся данные литературы о безопасности и эффективности вакцинопрофилактики у пациентов с различными формами ВДИ в контексте опыта и мнения авторов, поднять вопрос о необходимости контролируемых клинических исследований в данной области.

**Ключевые слова:** вакцинация, врожденные дефекты иммунитета, первичные иммунодефицитные состояния.

**Цит.:** Э.Я. Мусаева, С.Н. Дворкина, Е.А. Деордиева, А.Ю. Щербина. Вакцинация детей с врожденными дефектами иммунитета: современные представления о безопасности и эффективности. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024; 103 (2): 93–101. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-93-101.

*E.Ya. Musaeva<sup>1</sup>, S.N. Dvorkina<sup>2</sup>, E.A. Deordieva<sup>1</sup>, A.Yu. Shcherbina<sup>1</sup>*

## VACCINATION IN CHILDREN WITH INBORN ERRORS OF IMMUNITY: MODERN SAFETY AND EFFECTIVENESS APPROACHES

<sup>1</sup>National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, <sup>2</sup>«Tigryonok» Children's Medical Center, Moscow, Russia

Primary immunodeficiencies (PIDs) or inborn errors of immunity (IEIs) are a heterogeneous group of genetically-determined diseases that are divided into ten groups according to modern classification. The high heterogeneity in clinical manifestations and pathogenetic mechanisms as well as wide use of immunoglobulin replacement therapy, various immunosuppressant and anti-inflammatory drugs make it difficult to decide on the safety and efficacy of vaccination for patients with IEIs. There are no universally accepted recommendations for vaccine prophylaxis among patients with IEIs both in Russia and Worldwide due to the lack of controlled clinical trials available. Authors have attempted summarizing the bibliographical sources available

### Контактная информация:

Мусаева Эльвира Яшаровна – врач  
аллерголог-иммунолог  
Тел.: +7 (926) 315-16-13  
E-mail: mus-el@yandex.ru  
Статья поступила 19.02.24  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Musaeva Elvira Yasharovna – Pediatric Allergist  
and Immunologist  
Phone: +7 (926) 315-16-13  
E-mail: mus-el@yandex.ru  
Received on Feb. 19, 2024  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

on the safety and efficacy of vaccine prophylaxis in individuals with different forms of IEIs considering the Authors' own opinion raising the importance of controlled clinical trials.

**Keywords:** immunization, inborn errors of immunity, primary immunodeficiencies.

**For citation:** E.Ya. Musaeva, S.N. Dvorkina, E.A. Deordieva, A.Yu. Shcherbina. Vaccination in children with inborn errors of immunity: modern safety and effectiveness approaches. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 93–101. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-93-101.

Первичные иммунодефициты (ПИД), или врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) – обширная группа генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежит дефект одного или нескольких звеньев иммунной системы [1]. Для ряда нозологий из данной группы ведущим проявлением является высокая предрасположенность к развитию инфекционных осложнений, в число которых входят и вакциноуправляемые инфекции. В связи с этим большой интерес представляет возможность использования вакцинопрофилактики в группе данных пациентов [2].

На текущий момент широко известно о развитии тяжелых осложнений у пациентов с некоторыми формами ВДИ при введении живых вакцин. Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации предполагает введение живой вакцины БЦЖ на 3–7-й день жизни новорожденных, что может приводить к развитию БЦЖ-инфекции в случае наличия у ребенка, например, тяжелой комбинированной иммунной недостаточности или хронической гранулематозной болезни, которые к этому моменту могут не иметь клинических проявлений [3]. Применение инактивированных вакцин обладает лучшим профилем безопасности, однако не менее важным вопросом становится эффективность вакцинопрофилактики, которая напрямую зависит от подлежащего дефекта иммунной системы, а также получаемой пациентом терапии [4].

Согласно современной классификации, в зависимости от клинической картины, молекулярно-генетического дефекта и патогенеза заболевания выделяют 10 основных групп ВДИ. Данная систематизация позволяет разрабатывать механизмы более ранней их верификации, скрининга ожидаемых проявлений того или иного ВДИ, а также определять новые терапевтические подходы внутри каждой группы в зависимости от патогенетических механизмов [1, 5]. Аналогичным образом в связи с высокой гетерогенностью заболеваний, составляющих группу ВДИ, данный подход может быть применен для решения вопросов о проведении вакцинации.

На текущий момент рекомендации о проведении вакцинации для пациентов с ВДИ, которые были бы основаны на методах доказательной медицины, как в России, так и в мире, отсутствуют. В данной статье мы предприняли попытку обобщить имеющиеся данные литературы о безопасности и эффективности вакцинопрофилактики у пациентов с различными фор-

мами ВДИ, высказав свое мнение о состоянии проблемы.

### Комбинированные ВДИ

Комбинированные ВДИ – состояния, характеризующиеся отсутствием или снижением числа и/или функции Т-лимфоцитов и нарушениями адаптивного иммунитета. Даже при нормальном количестве В-клеток в периферической крови их функция, как правило, нарушена ввиду наличия дефекта Т-клеточного звена. Данная группа заболеваний очень гетерогенна по степени поражения иммунной системы и включает в себя тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН), дефициты молекул МНС I или II типов, дефекты CARD11, CD40L, MALT1 и др. Также отдельно стоит выделить комбинированные ВДИ с синдромальными проявлениями, к которым относятся синдром Вискотта–Олдрича, дефекты репарации ДНК, иммунокостные дисплазии, синдром Ди Джорджи, гипер-IgE синдром и др. [1].

Введение живых вакцин противопоказано пациентам с тяжелыми комбинированными ВДИ [2]. По данным крупного мультицентрового исследования, частота развития БЦЖ-инфекции среди пациентов с ТКИН составляет 51%,  $\frac{2}{3}$  из которых представлены диссеминированными формами. Данное наблюдение преимущественно связано с ранним (до постановки диагноза) проведением БЦЖ-вакцинации [6]. Единственной куративной опцией для данных пациентов является проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в кратчайшие сроки. При этом, по данным литературы, наличие БЦЖ-инфекции сопряжено с более высокими рисками летальности как от реактивации инфекции, так и от осложнений в посттрансплантационном периоде (например, БЦЖ-ассоциированные синдромы восстановления иммунной системы) [7]. Также в литературе имеются сообщения о развитии гастроэнтеритов с синдромом дегидратации у пациентов с ТКИН, получивших живую вакцину против ротавирусной инфекции, которая разрешена к применению с возраста 2 месяцев [8, 9]. Предотвращение данных осложнений возможно посредством более ранней диагностики комбинированных ВДИ, которое может быть достигнуто с внедрением в 2023 г. в Российской Федерации неонатального скрининга на наиболее тяжелые формы ПИД.

Для пациентов с синдромом Ди Джорджи характерной чертой является гипоплазия

или аплазия тимуса. Выделяют две основные формы данного синдрома – полную (количество Т-лимфоцитов менее 50 кл/мкл) и частичную, при которой количество Т- и В-лимфоцитов может варьировать в широких пределах. В зависимости от этого будет отличаться и спектр возможных к применению вакцин [10].

Иммунологический дефект у пациентов с полным синдромом Ди Джорджи схож с таковым у пациентов с ТКИН и, в соответствии с этим, им не рекомендовано введение живых вакцин [10]. В свою очередь, по данным Moulett Е.Н. и соавт., вакцинация 25 пациентов с частичным синдромом Ди Джорджи живыми вирусными вакцинами против вирусов кори, краснухи, эпидемического паротита, полиомиелита и ветряной оспы не приводила к развитию значимых побочных эффектов [11]. Критериями для решения вопроса о введении живых вакцин у данных пациентов являются: количество цитотоксических Т-лимфоцитов более 200 кл/мкл, Т-хелперов более 400 кл/мкл, наличие преимущественно наивных Т-клеток по данным иммунофенотипирования, а также защитного титра IgG к возбудителям дифтерии, столбняка, коклюша после трех введений вакцины АКДС [10]. Введение инактивированных вакцин безопасно для данных пациентов, однако не всегда может быть эффективно. В исследовании 2015 г. достижение защитного титра антител (АТ) в ответ на вакцинацию против гемофильной инфекции типа b имели 9 из 12 пациентов с частичным синдромом Ди Джорджи, против пневмококковой инфекции (конъюгированная вакцина) – 3 из 12 пациентов [12]. На текущий момент имеются рекомендации о проведении последовательной вакцинации конъюгированной и полисахаридной вакцинами против пневмококковой инфекции с интервалом в 8 недель и дополнительным введением полисахаридной вакцины через каждые 5 лет [10].

Около 20% от всех ВДИ с синдромальными проявлениями составляет синдром Вискотта–Олдрича [13]. При иммунологическом обследовании у данных пациентов может выявляться снижение цитотоксических Т-клеток, содержание В-лимфоцитов может быть в норме или снижено [1]. Имеются единичные сообщения о развитии БЦЖ-инфекции у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича, в связи с чем вакцина БЦЖ не рекомендована к применению [3]. Также не рекомендовано введение иных живых вакцин [2]. При этом степень выраженности нарушения специфического антителообразования у данных пациентов может варьировать. Целесообразно исследование поствакцинальных АТ для вакцинированных ранее пациентов с целью оценки возможности продолжения вакцинации или необходимости в инициации заместительной терапии препаратами иммуноглобулина [14, 15].

Группа гипер-IgE синдромов представлена нозологиями с различными генетическими

дефектами [1]. На текущий момент имеются единичные сообщения о развитии БЦЖ-инфекции у пациентов с дефектом в гене *STAT3* [3]. За исключением БЦЖ, пациентам с гипер-IgE синдромами разрешено введение живых вакцин. С другой стороны, у пациентов с мутациями в гене *PGM3* живые вакцины разрешены к применению при условии наличия количества Т-хелперов более 500 кл/мкл и цитотоксических Т-клеток более 200 кл/мкл [2].

Аналогичные критерии используются при решении вопроса о проведении вакцинации пациентам с другими комбинированными иммунодефицитами [16, 17].

Особого упоминания заслуживает ряд исследований, которые демонстрировали развитие тяжелого осложнения – гранулематозного дерматоза – у пациентов с комбинированными иммунодефицитами с дефектами репарации (синдром Ниймеген, синдром Луи-Бар), вызванным вакцинальными штаммами вируса краснухи. Таким образом, пациентам с данными синдромами вакцинация живыми вирусными вакцинами противопоказана [18].

#### ВДИ с дефектом гуморального звена

Большой интерес в контексте безопасности и эффективности вакцинопрофилактики представляет группа ВДИ с преимущественно гуморальными дефектами, которая является наиболее многочисленной и, по состоянию на 2022 г., составляет 26% от всех ВДИ в Российской Федерации [13]. У данных пациентов могут наблюдаться полное отсутствие В-клеток (например, X-сцепленная агаммаглобулинемия), их снижение (например, активирующие мутации в гене *PIK3CD*) или дефекты антителообразования на фоне нормального количества В-лимфоцитов (селективный дефицит IgA, гипер-IgM синдром, дефицит субклассов IgG и др.) [1].

Наиболее часто пациенты из данной группы имеют диагноз общей варибельной иммунной недостаточности (ОВИН) (34,6% пациентов), лабораторными критериями постановки которого являются снижение количества иммуноглобулинов классов G и A в сочетании с нарушением специфического антителообразования или снижением количества переключенных В-клеток, в отсутствии верифицированного генетического дефекта [13, 19]. Клиническая картина данных пациентов характеризуется высокой гетерогенностью и, помимо повышенной восприимчивости к инфекциям, может включать в себя аутоиммунные, гранулематозные осложнения или лимфопролиферативный синдром, что в сочетании с активным развитием молекулярно-генетической диагностики в последние годы приводит к все более частому выделению из их числа пациентов с моногенными ВДИ [5, 19, 20].

Таким образом, при решении вопроса о проведении вакцинации пациентам с преиму-

щественно гуморальными дефектами должен приниматься во внимание характер поражения В-клеточного звена.

Применение живой полиомиелитной вакцины противопоказано пациентам с отсутствием или снижением В-лимфоцитов [21]. По данным крупного мультицентрового исследования 2019 г., в которое были включены 783 пациента с Х-сцепленной агаммаглобулинемией, у 1,5% наблюдалось развитие вакциноассоциированного паралитического полиомиелита [22]. Данное осложнение было характерно для стран, в которых проводится вакцинация живой пероральной полиомиелитной вакциной (ОПВ), и, вероятно, было связано с более поздней диагностикой заболевания [22]. Не менее важной проблемой является выделение вируса полиомиелита у пациентов с ВДИ после вакцинации или контакта с детьми, вакцинированными ОПВ. По данным литературы, на все случаи выделения вируса полиомиелита у пациентов с ВДИ приходится 57%. В связи с этим рекомендована замена на инаktivированную вакцину для всех пациентов этой группы и их окружения [23]. Что касается иных живых вакцин, развитие БЦЖ-инфекции для данных пациентов не описано [3]. Также отсутствуют данные об эффективности и безопасности вакцинации против кори и ветряной оспы [24].

Применение инаktivированных вакцин, в свою очередь, не противопоказано для пациентов с дефектами гуморального звена иммунной системы. Но в условиях нарушенного антителообразования и, зачастую, применения заместительной терапии препаратами иммуноглобулина встает вопрос о целесообразности их использования. В исследовании Hanitsch L.G. и соавт. введение одной дозы инаktivированной вакцины против вируса гриппа приводило к нарастанию титра АТ лишь у одного из 8 пациентов с ОВИН и у 4 из 8 пациентов с неклассифицированными дефектами антителообразования. При этом ряд пациентов, получавших заместительную терапию иммуноглобулинами, имели защитный титр АТ к различным штаммам гриппа до введения вакцины. Дополнительно авторами было проведено исследование Т-клеточного ответа до и после вакцинации, продемонстрировавшее сравнимый с когортой здоровых доноров результат у 7 из 8 пациентов с ОВИН и у 6 из 8 пациентов с неклассифицированными дефектами антителообразования [25].

Формирование Т-клеточного ответа является предметом интереса, в частности, у пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией ввиду отсутствия у них В-лимфоцитов. Формирование патоген-специфичных Т-лимфоцитов при исследовании методом ELISPOT в ответ на вакцинацию против гепатита В было продемонстрировано Paroli M. и соавт. у 9 пациентов с

Х-сцепленной агаммаглобулинемией, результат был сравним с таковым у здоровых доноров [26]. Также имеются единичные сообщения о формировании Т-клеточного ответа у данных пациентов после вакцинации против вируса гриппа и новой коронавирусной инфекции [27–29]. Необходимо отметить, однако, что данные исследования носили скорее научный характер, а не характер клинических исследований, подтверждающих не только наличие тех или иных признаков иммунного ответа, но и снижение заболеваемости соответствующими инфекциями у вакцинированных пациентов.

Полисахаридные вакцины характеризуются меньшей иммуногенностью ввиду Т-независимой индукции иммунного ответа, в связи с чем использование их у пациентов с дефектом гуморального звена вряд ли будет эффективно [4]. Исследование крупной когорты, включавшей 102 пациента с такими нозологиями, как ОВИН, Х-сцепленная агаммаглобулинемия и неклассифицированные ВДИ, показало, что вакцинация полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной не приводила к нарастанию титра IgM у 78%, IgA у 88%, общего IgG у 63%, IgG<sub>2</sub> у 49% пациентов. При этом в группе пациентов с ОВИН и Х-сцепленной агаммаглобулинемией отмечалось лишь присутствие иммуноглобулинов класса G, что вероятнее всего было связано с проведением заместительной терапии [30]. В то же время в исследовании Aghamohammadi A. и соавт. в группе пациентов с селективным дефицитом IgA отсутствие достижения защитного титра АТ в ответ на введение полисахаридной вакцины отмечалось лишь у 35% [31]. Более высокую иммуногенность в когорте здоровых людей показывает применение конъюгированных вакцин. В исследовании 2023 г. вакцинация тремя дозами 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины приводила к формированию иммунного ответа у 6 из 11 пациентов с гипогаммаглобулинемией, из которых заместительную терапию получал только один пациент [32].

Таким образом, на текущий момент согласно клиническим рекомендациям пациентам данной группы рекомендовано проведение вакцинации против вируса гриппа, пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа b [33].

#### ВДИ с иммунной дисрегуляцией

К ВДИ с иммунной дисрегуляцией относятся наследственные гемофагоцитарные синдромы, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), дефекты Т-регуляторных клеток (например, IPeX-синдром, гаплонедостаточность CTLA-4, активирующие мутации STAT3), APECED-синдром и др. [1].

На текущий момент введение живых вакцин не рекомендовано данным пациентам ввиду ограниченного количества данных относительно их

безопасности. Имеются рекомендации к проведению вакцинации инаktivированными вакцинами пациентов с IPeX и APeCED синдромами, однако исследования сероконверсии у данных пациентов отсутствуют. Также ввиду высокой частоты развития аутоиммунных осложнений пациенты данной группы зачастую получают иммуносупрессивную терапию, что, безусловно, должно учитываться при решении вопроса о целесообразности проведения вакцинации [2].

### ВДИ с дефектами фагоцитоза

К развитию широкого спектра бактериальных осложнений предрасположены пациенты с дефектами фагоцитоза, к которым относятся врожденные нейтропении, хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), дефицит адгезии лейкоцитов (*Leukocyte adhesion deficiency*, или LAD-синдром) и др. [1].

Применение живых вакцин, таких как БЦЖ или оральная вакцина против брюшного тифа, противопоказано пациентам с ХГБ. В то время как развитие БЦЖ-инфекции у данных пациентов широко описано в литературе, осложнения после вакцинации брюшнотифозной вакциной на текущий момент не описаны, однако известно о высокой предрасположенности пациентов с ХГБ к более тяжелому течению сальмонеллезной инфекции [2, 3]. Применение живых аттенуированных вирусных и инаktivированных вакцин у таких пациентов не противопоказано. Однако Cotugno N. и соавт. было продемонстрировано нарушение специфического антителообразования у пациентов с ХГБ в ответ на вакцинацию против вируса кори [34].

При решении вопроса о проведении вакцинации пациентам с нейтропенией необходимо учитывать подлежащий генетический дефект. Так, например, нарушения специфического антителообразования могут иногда наблюдаться у пациентов с X-сцепленной нейтропенией, вызванной мутациями в гене *WAS*, в то время как пациенты с мутациями в гене *ELANE* таких нарушений не имеют [35]. На текущий момент, по аналогии с другими нозологиями из группы ВДИ с дефектами фагоцитоза, пациентам с нейтропенией не рекомендуется проведение БЦЖ и ОПВ [2]. Однако зачастую пациенты получают данные вакцины до момента постановки диагноза, и данные о развитии осложнений на их введение в литературе не представлены [35]. Имеются лишь единичные сообщения о развитии БЦЖ-инфекции у пациентов с мутациями в гене *GATA2*, для которых характерна предрасположенность к развитию микобактериальной инфекции [3]. Введение иных вакцин в отсутствие нарушений адаптивного иммунитета для пациентов с нейтропениями может быть проведено согласно национальному календарю профилактических прививок [35].

Для пациентов с LAD-синдромом в литературе встречаются рекомендации, разрешаю-

щие введение только инаktivированных вакцин ввиду возможного нарушения клеточной цитотоксичности [2]. При этом Assing K. и соавт. в 2019 г. описали пациента с LAD-синдромом, которому была проведена вакцинация инаktivированными вакцинами против полиомиелита, пневмококковой, гемофильной инфекций, коклюша, столбняка и дифтерии до момента постановки диагноза. Дополнительно, после верификации диагноза, пациент получил живую вакцину против ветряной оспы, осложнений отмечено не было. На сроке 52 недели после вакцинации у пациента сохранялись защитные титры АТ ко всем инфекциям, кроме гемофильной инфекции типа b, к которой ответ был утрачен через 20 недель после введения вакцины [36].

### Дефекты врожденного иммунитета

Дефекты врожденного иммунитета характеризуются высокой предрасположенностью к развитию определенных вирусных, бактериальных или грибковых инфекций. К ним относятся заболевания, характеризующиеся как менделеевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям (дефицит *IFNGR1*, *IFNGR2* или *IFNG*, аутосомно-доминантные варианты потери функции в гене *STAT1*), хронические кожно-слизистые кандидозы (активирующие мутации *STAT1*), заболевания с предрасположенностью к инвазивным грибковым инфекциям (дефицит *CARD9*), инвазивным бактериальным (дефицит *IRAK4*, *MyD88*) и вирусным заболеваниям (WHIM-синдром, аутосомно-рецессивные мутации в гене *STAT1*, *STAT2* и др.) [1].

Пациенты с дефектами звена ИФН-гамма/ИЛ-12 имеют повышенную предрасположенность к развитию инфекций, вызванных микобактериями. По данным Fekrvand S. и соавт., частота развития БЦЖ-инфекции у данных пациентов выше, чем у пациентов с иными ВДИ [3]. В виду этого живые бактериальные вакцины им противопоказаны [2].

Введение живых вакцин также не рекомендовано пациентам с активирующими мутациями в гене *STAT1*, так как имеются данные о развитии у них БЦЖ-инфекции и кори в ответ на введение соответствующих вакцин [37].

Пациентам с предрасположенностью к развитию инвазивных бактериальных инфекций рекомендовано проведение дополнительной вакцинации против пневмококковой, гемофильной и менингококковой инфекций с контролем титра поствакцинальных АТ [2]. Однако в литературе также имеются данные о развитии пневмококкового менингита у пациентки с дефицитом *IRAK4* после проведенной вакцинации с удовлетворительным титром поствакцинальных АТ [38]. Таким образом, вопрос критериев оценки защитного иммунитета после вакцинации у пациентов с ВДИ, в частности, с

дефектами врожденного иммунитета, остается открытым.

### Аутовоспалительные заболевания

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – это относительно новая группа моногенных ВДИ, патогенетической основой которых являются нарушения врожденного иммунитета, клинически реализующиеся в виде развития эпизодов системного воспаления.

Для пациентов с АВЗ не описано развитие вакциноассоциированных заболеваний, в связи с чем отсутствуют строгие противопоказания к вакцинации данных пациентов. В то же время имеются данные об обострении основного заболевания у пациентов с дефицитом мевалонаткиназы в ответ на проведенную вакцинацию [39]. Исследование Jaeger V.K., в которое были включены 68 пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, показало развитие местных или системных воспалительных реакций в ответ на введение полисахаридной пневмококковой вакцины у 12 из 15 пациентов. Конъюгированная вакцина была введена лишь 2 пациентам и не приводила к развитию значимых побочных эффектов [40].

Пациенты с АВЗ, как правило, демонстрируют сравнимый со здоровыми донорами уровень поствакцинальных АТ. Однако в исследовании Kraszewska-Głombka B. и соавт. вакцинация пациентов с PFAPA синдромом (АВЗ без верифицированного генетического дефекта) приводила к достижению защитного титра АТ против вируса кори у 29 из 31 пациента, эпидемического паротита – у 23 из 31, краснухи – у 25 из 31 [41].

Также условия нарушенной регуляции механизмов воспаления обуславливают широкое применение иммуносупрессивной и антицитокиновой терапии у данных пациентов, что требует осторожности в применении живых вакцин. В литературе имеются данные о безопасности вакцинации против кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы у пациентов с АВЗ на фоне применения данной терапии, но основаны они на малых выборках [39].

### ВДИ с дефектом комплемента

Еще одной важной группой ВДИ являются дефекты системы комплемента, при которых наблюдается повышенная предрасположенность к развитию инфекционных осложнений, вызванных инкапсулированными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis* [42]. Поскольку пациенты с дефицитом компонентов системы комплемента обладают сохранными звеньями клеточного и гуморального иммунитета, предполагается, что живые и инактивированные вакцины безопасны для данных пациентов. Более того, имеются данные о необходимости проведения дополнительной

иммунизации против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций. Так, например, данным пациентам рекомендовано введение дополнительной дозы четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины каждые 3 года для пациентов в возрасте от 2 месяцев до 6 лет и каждые 5 лет в более старшем возрасте [2]. При иммунизации против пневмококковой инфекции рекомендована последовательная вакцинация 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцинами с интервалом 8 недель [2, 43, 44].

Отдельно стоит выделить пациентов с наследственным ангионевротическим отеком, для которых не характерна высокая предрасположенность к инфекционным заболеваниям и вакцинация может быть проведена в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Инфекционные эпизоды могут служить триггером для развития отека у данных пациентов, в связи с чем актуальной является, в частности, сезонная вакцинация против вируса гриппа. Дополнительно пациентам, получающим экстренные трансфузии свежезамороженной плазмы для купирования отеков, особенно важно проведение вакцинации против гепатита В [45, 46].

### Влияние проводимой терапии на вакцинацию

Безусловно, вклад в процесс формирования поствакцинального иммунитета оказывают зачастую применяемые у пациентов с ВДИ заместительная терапия препаратами иммуноглобулина, а также широкий спектр иммуносупрессивных препаратов.

Пассивная иммунизация путем инфузии поликлональных IgG человека является основой терапии большинства ВДИ с нарушенным адаптивным гуморальным иммунитетом. У реципиентов IgG были зарегистрированы защитные уровни АТ к рутинным вакцинам. К ним относятся АТ к анатоксинам столбняка, дифтерии, возбудителям кори, ветряной оспы, коклюша, пневмококка и трем распространенным серотипам менингококка [4]. В случае проведения вакцинации данным пациентам надежный мониторинг конверсии возможен только для тех вакцин, которые не входят в национальный календарь профилактических прививок (ветряная оспа, гепатит А, клещевой энцефалит) [47].

Таким образом, пациентам с гуморальными нарушениями или комбинированными ВДИ, получающим терапию иммуноглобулином, введение большинства вакцин из национального календаря прививок нецелесообразно, поскольку эти АТ представлены в недостаточном количестве в препаратах иммуноглобулина [21, 48, 49]. Однако актуальным может быть вакцинация против вируса гриппа, папилломы человека, гепатита В, клещевого энцефалита, ввиду индукции ими клеточного иммунитета [4, 48]. Также может быть рассмотрено при-

## Окружение пациентов с ВДИ

менение конъюгированных и полисахаридных вакцин (за исключением пациентов с агаммаглобулинемией) [48]. Тем не менее важным представляется проведение клинических исследований в данной группе больных, как в отношении возможного снижения заболеваемости этих пациентов после вакцинации, так и в отношении фармакоэкономического эффекта таких программ.

Применение препаратов иммуноглобулинов также может приводить к отсутствию эффективности вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита ввиду их нейтрализации посредством находящихся в препаратах иммуноглобулина АТ. Влияние на вакцину против эпидемического паротита на текущий момент не описано. В связи с этим введение данных вакцин не рекомендовано в течение от 3 до 11 месяцев после проведенной терапии препаратами иммуноглобулина [4]. В то же время, по данным литературы, данная терапия не оказывает влияния на другие живые вакцины, такие как ОПВ или вакцина против желтой лихорадки, соответственно, они могут вводиться по графику, за исключением случаев, когда основной диагноз является противопоказанием [21].

В случае, если пациент получает терапию препаратами иммуноглобулина для подкожного введения, при необходимости проведения вакцинации препараты следует вводить в разные анатомические области [21].

Помимо заместительной терапии, зачастую пациенты с ВДИ получают различные иммуносупрессивные препараты, что создает дополнительные трудности в решении вопроса о целесообразности вакцинации. Живые вакцины, как правило, противопоказаны к применению для пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Вакцинация ими может быть проведена за 4 недели до старта подобной терапии, в случае если основное заболевание не является противопоказанием, и терапия может быть отсрочена. Если пациент уже получает иммуносупрессивную терапию, возможно применение инактивированных вакцин. В таком случае рекомендован контроль титра поствакцинальных АТ [50]. При этом наилучшая иммуногенность, безусловно, достигается при неактивной стадии заболевания и в отсутствии иммуносупрессии [2].

В последнее время достаточно широко применяется антицитокиновая терапия, которая, по данным имеющихся на сегодняшний день исследований, в меньшей степени влияет на формирование поствакцинального иммунного ответа [51].

Для ряда ВДИ единственной излечивающей опцией терапии является проведение ТГСК. Пациенты, которым была проведена данная терапия, могут быть вакцинированы в соответствии с рекомендациями по ведению в посттрансплантационном периоде [52].

Для пациентов с ВДИ, имеющих противопоказания к введению той или иной вакцины, актуальной становится вакцинация их окружения. В области вакцинопрофилактики здоровых детей существует понятие стратегии «кокона», которая заключается в иммунизации контактирующих с ребенком взрослых против инфекций, от которых ребенок еще не может быть вакцинирован сам в силу возраста. Наиболее часто данная стратегия обсуждается в контексте коклюша, вакцинация против которого по национальному календарю начинается с 3 месяцев, в то время как развитие коклюшной инфекции у детей до этого возраста характеризуется высокой летальностью [53].

Данная стратегия может быть применена к пациентам с ВДИ и их близкому окружению. В случае, если пациент получает заместительную терапию препаратами иммуноглобулина, которая может обеспечить защиту против основных вакциноуправляемых инфекций, актуальным является проведение сезонной вакцинации против вируса гриппа [2, 24].

Парентеральные живые вакцины считаются безопасными при бытовых контактах с пациентами с ВДИ. Однако в случае появления у лиц, находящихся в контакте с пациентом с ВДИ, сыпи после вакцинации против ветряной оспы, рекомендована изоляция пациента с последующим введением иммуноглобулина. Также рекомендована замена пероральной вакцины против полиомиелита на инактивированную парентеральную [24].

## Заключение

Вакцинопрофилактика пациентов с ВДИ на текущий момент остается сложным и малоизученным вопросом. Высокая гетерогенность дефектов иммунной системы, обширный спектр иммунозаместительной и иммуносупрессивной терапии в сочетании с малочисленностью доступных контролируемых клинических исследований не позволяют делать однозначные выводы о безопасности и, что не менее важно, эффективности проведения вакцинации в группе пациентов с ВДИ. Большинство доступных исследований основаны на малых выборках, зачастую в отсутствии верифицированного генетического дефекта, в связи с чем крайне актуальным остается вопрос проведения дальнейших исследований данного вопроса. Также представляется важным продолжить открытую дискуссию по данному вопросу в российских медицинских сообществах, так как даже среди специалистов аллергологов-иммунологов имеются разные мнения по существу вопроса.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Musaeva E.Ya.  0000-0003-0581-9472

Dvorkina S.N.  0009-0006-7264-6929

Deordieva E.A.  0000-0002-8208-2075

Shcherbina A.Yu.  0000-0002-3113-4939

## Список литературы

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J. Clin. Immunol.* 2022 Oct; 42 (7): 1508–1520. DOI: 10.1007/s10875-022-01352-z.
2. Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine.* 2018 Jun 7; 36 (24): 3541–3554. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.01.061.
3. Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020 Apr; 8 (4): 1371–1386. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.01.038.
4. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Feb; 141 (2): 474–481. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.980.
5. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* 2017; 4 (3): 51–57. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57>.
6. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014 Apr; 133 (4): 1134–1141. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.028.
7. Laberko A, Yuhacheva D, Rodina Y, et al. BCG-Related Inflammatory Syndromes in Severe Combined Immunodeficiency After TCRαβ+/CD19+ Depleted HSCT. *J. Clin. Immunol.* 2020 May; 40 (4): 625–636. DOI: 10.1007/s10875-020-00774-x.
8. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2010 Sep 14; 28 (40): 6609–6612. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.07.039.
9. Morillo-Gutierrez B, Worth A, Valappil M, et al. Chronic Infection with Rotavirus Vaccine Strains in UK Children with Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015 Sep; 34 (9): 1040–1041. DOI: 10.1097/INF.0000000000000788.
10. Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J. Clin. Immunol.* 2023 Feb; 43 (2): 247–270. DOI: 10.1007/s10875-022-01418-y.
11. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, et al. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin. Immunol.* 2004 Jul; 112 (1): 106–112. DOI: 10.1016/j.clim.2004.02.008.
12. Iroh Tam PY, McAllister SC. Vaccine Responses and Immunologic Characteristics of Pediatric Patients With DiGeorge Syndrome. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2015 Nov; 54 (13): 1290–1292. DOI: 10.1177/0009922814565885.
13. Аналитический отчет на основании данных регистра пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. URL: <https://naepid.ru/registr-pid/statistical-reports/> (дата обращения: 16.02.2024).
14. Garkaby J, Upton J. Wiskott-Aldrich syndrome caused by a novel mutation in the WAS gene and presenting with a mild phenotype. *LymphoSign. Journal.* 2021; 8 (3): 94–98. <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2021-0022>.
15. Андержанова Л., Лаберко А., Мерсиянова И. и др. Семейный случай легкого течения синдрома Вискотта-Олдрича. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17 (1): 97–102. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-1-97-102>.
16. Giovannetti A, Mazzetta F, Caprini E, et al. Skewed T-cell receptor repertoire, decreased thymic output, and predominance of terminally differentiated T cells in ataxia telangiectasia. *Blood.* 2002 Dec 1; 100 (12): 4082–4089. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0976.
17. Staples ER, McDermott EM, Reiman A, et al. Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene. *Clin. Exp. Immunol.* 2008 Aug; 153 (2): 214–220. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03684.x.
18. Buchbinder D, Hauck F, Albert MH, et al. Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J. Clin. Immunol.* 2019 Jan; 39 (1): 81–89. DOI: 10.1007/s10875-018-0581-0.
19. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019 Jul–Aug; 7 (6): 1763–1770. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
20. Швец О.А., Деордиева Е.А., Курникова М.А. и др. Редкий ОВИН-подобный фенотип при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 170–179. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-1-170-179>.
21. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, 2006. <https://academic.oup.com/cid/article/44/6/892/5448866>.
22. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019 Mar 22; 12 (3): 100018. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100018.
23. Guo J, Bolivar-Wagers S, Srinivas N, et al. Immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus (iVDPV) cases: a systematic review and implications for polio eradication. *Vaccine.* 2015 Mar 3; 33 (10): 1235–1242. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.01.018.
24. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation; Shearer WT, Fleisher TA, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014 Apr; 133 (4): 961–966. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.043.
25. Hanitsch LG, Lybel M, Mieves JF, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine.* 2016 May 5; 34 (21): 2417–2423. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.091.
26. Paroli M, Accapezzato D, Francavilla V, et al. Long-lasting memory-resting and memory-effector CD4+ T cells in human X-linked agammaglobulinemia. *Blood.* 2002 Mar 15; 99 (6): 2131–2137. DOI: 10.1182/blood.v99.6.2131.
27. Liu Y, Wu Y, Lam KT, et al. Dendritic and T-cell response to influenza is normal in the patients with X-linked agammaglobulinemia. *J. Clin. Immunol.* 2012 Jun; 32 (3): 421–429. DOI: 10.1007/s10875-011-9639-y.

28. Salinas AF, Mortari EP, Terreri S, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Induced Atypical Immune Responses in Antibody Defects: Everybody Does their Best. *J. Clin. Immunol.* 2021 Nov; 41 (8): 1709–1722. DOI: 10.1007/s10875-021-01133-0.
29. Ильина Н.И., Кондратенко И.В., Латышева Е.А. и др. Вакцинация пациентов с первичным иммунодефицитом и наследственным ангиоотеком против COVID-19: позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов. *Российский аллергологический журнал.* 2021; 18 (3): 98–104. <https://doi.org/10.36691/RJA1477>.
30. Parker AR, Park MA, Harding S, et al. The total IgM, IgA and IgG antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination (Pneumovax®23) in a healthy adult population and patients diagnosed with primary immunodeficiencies. *Vaccine.* 2019 Feb 28; 37 (10): 1350–1355. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.01.035.
31. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J. Clin. Immunol.* 2009 Jan; 29 (1): 130–136. DOI: 10.1007/s10875-008-9229-9.
32. Garrido-Jareco M, Sahuquillo-Arce JM, Rodriguez-Vega H, et al. IgG antibody response to pneumococcal conjugated vaccine (Prevenar®13) in children with immunodeficiency disorders. *Med. Microbiol. Immunol.* 2023 Feb; 212 (1): 93–102. DOI: 10.1007/s00430-022-00759-0.
33. Клинические рекомендации «Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/735\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/735_1) (дата обращения: 19.03.2024).
34. Cotugno N, Finocchi A, Cagigi A, et al. Defective B-cell proliferation and maintenance of long-term memory in patients with chronic granulomatous disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015 Mar; 135 (3): 753–761.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.012.
35. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, BqBOL-Pokora K, et al. Vaccination in children with chronic severe neutropenia – review of recommendations and a practical approach. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2020; 45 (2): 202–205. DOI: 10.5114/ceji.2020.97910.
36. Assing K, Nielsen C, Hansen HT, et al. CD18 is redundant for the response to multiple vaccines: A case study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019 Feb; 30 (1): 136–139. DOI: 10.1111/pai.12989.
37. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. International STAT1 Gain-of-Function Study Group. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood.* 2016 Jun 23; 127 (25): 3154–3164. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679902.
38. McKelvie B, Top K, McCusker C, et al. Fatal pneumococcal meningitis in a 7-year-old girl with interleukin-1 receptor activated kinase deficiency (IRAK-4) despite prophylactic antibiotic and IgG responses to *Streptococcus pneumoniae* vaccines. *J. Clin. Immunol.* 2014 Apr; 34 (3): 267–271. DOI: 10.1007/s10875-014-9996-4.
39. Massaro MG, Caldarelli M, Franza L, et al. Current Evidence on Vaccinations in Pediatric and Adult Patients with Systemic Autoinflammatory Diseases. *Vaccines (Basel).* 2023 Jan 10; 11 (1): 151. DOI: 10.3390/vaccines11010151.
40. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1; 56 (9): 1484–1491. DOI: 10.1093/rheumatology/kex185.
41. Kraszewska-Glomba B, Matkowska-Kocjan A, Miskiewicz K, et al. Mumps, measles and rubella vaccination in children with PFAPA syndrome. *Vaccine.* 2016 Nov 21; 34 (48): 5903–5906. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.035.
42. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010 Oct; 23 (4): 740–780. DOI: 10.1128/CMR.00048-09.
43. Руководство по профилактике заболевания/синдрома «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/manuals> (дата обращения: 19.03.2024).
44. Салкина О.А., Снегова Н.Ф., Ильина Н.И. и др. Пневмококковая инфекция у детей раннего возраста из групп риска: возможности профилактики. *Российский аллергологический журнал.* 2012; 1: 58–65.
45. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2022 Apr 7; 15 (3): 100627. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100627.
46. Клинические рекомендации «Наследственный ангиоотек». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/267\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/267_1) (дата обращения: 19.03.2024).
47. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016 Nov-Dec; 4 (6): 1066–1075. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.012.
48. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Immunol.* 2007 Sep; 124 (3): 294–303. DOI: 10.1016/j.clim.2007.04.011.
49. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016 Jan–Feb; 4 (1): 38–59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
50. Blanchard-Rohner G. Vaccination in Children With Autoimmune Disorders and Treated With Various Immunosuppressive Regimens: A Comprehensive Review and Practical Guide. *Front. Immunol.* 2021 Aug 2; 12: 711637. DOI: 10.3389/fimmu.2021.711637.
51. van Aalst M, Langedijk AC, Spijker R, et al. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018 Sep 18; 36 (39): 5832–5845. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.07.039.
52. Георгиева Е.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. и др. Современный взгляд на проблему вакцинопрофилактики пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и рекомендации к ее проведению в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (3): 135–144. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-135-144.
53. Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Campins Martí M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine.* 2015 May 5; 33 (19): 2213–2220. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.03.045.



Т.В. Габрусская, Е.А. Корниенко, М.О. Ревна, Н.Б. Уланова, Е.В. Шилова,  
Е.А. Ефет, О.А. Кузнецова, Е.Ю. Макарова, Г.В. Кондратьев, А.А. Артемьева

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РАЗВИТИЯ МИАСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ЛАМБЕРТА–ИТОНА У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ



Представлено описание первого клинического наблюдения ребенка с язвенным колитом, у которого в дальнейшем был также диагностирован миастенический синдром Ламберта–Итона (МСЛИ) – редкое аутоиммунное расстройство передачи нервно-мышечных импульсов на пресинаптическом уровне. В описании мы обращаем внимание специалистов на сложность постановки диагноза и важность междисциплинарного подхода в диагностике и ведении таких пациентов. Цель публикации – повысить осведомленность клиницистов о МСЛИ, тем самым сократить время диагностики, что улучшает прогноз течения заболевания для пациентов.

**Ключевые слова:** синдром Ламберт–Итона, язвенный колит, дети, воспалительные заболевания кишечника.

**Цит.:** Т.В. Габрусская, Е.А. Корниенко, М.О. Ревна, Н.Б. Уланова, Е.В. Шилова, Е.А. Ефет, О.А. Кузнецова, Е.Ю. Макарова, Г.В. Кондратьев, А.А. Артемьева. Клиническое наблюдение развития миастенического синдрома Ламберта–Итона у пациентки с тяжелым течением язвенного колита. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 102–106. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-102-106.

T.V. Gabrusskaya, E.A. Kornienko, M.O. Revnova, N.B. Ulanova, E.V. Shilova,  
E.A. Efet, O.A. Kuznetsova, E.Yu. Makarova, G.V. Kondratyev, A.A. Artemyeva

## CLINICAL CASE OF LAMBERT–EATON MYASTHENIC SYNDROME IN A PATIENT WITH SEVERE ULCERATIVE COLITIS

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Authors represent the Russia's first clinical case description of a pediatric patient with ulcerative colitis whose diagnosis was combined with Lambert–Eaton myasthenic syndrome (LEMS), a rare autoimmune disorder of neuromuscular junction transmission. The observed case draws specialists' attention to the complexity of diagnosis and the importance of a multidisciplinary approach in the diagnosis and management of such patients. Another purpose was to increase physicians' awareness of LEMS thereby reducing the period needed to establishing of the diagnosis, which in its turn improves the prognosis of the course of the disease for patients.

**Keywords:** Lambert–Eaton myasthenic syndrome, LEMS, ulcerative colitis, child, inflammatory bowel disease.

**For citation:** T.V. Gabrusskaya, E.A. Kornienko, M.O. Revnova, N.B. Ulanova, E.V. Shilova, E.A. Efet, O.A. Kuznetsova, E.Yu. Makarova, G.V. Kondratyev, A.A. Artemyeva. Clinical case of Lambert–Eaton myasthenic syndrome in a patient with severe ulcerative colitis. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 102–106. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-102-106.

### Контактная информация:

Габрусская Татьяна Викторовна – к.м.н., врач педиатр

Тел.: +7 (921) 226-92-81

E-mail: tatyana.gabrusskaya@yandex.ru

Статья поступила 29.02.24

Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Gabrusskaya Tatyana Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Pediatric Physician

Phone: +7 (921) 226-92-81

E-mail: tatyana.gabrusskaya@yandex.ru

Received on Feb. 29, 2024

Submitted for publication on Mar. 29, 2024

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), основными представителями которых являются язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой иммунопатологические состояния, вызванные дисрегуляцией иммунного ответа на микрофлору кишечника. При данной патологии основной мишенью являются органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но также могут поражаться любые другие системы с формированием так называемых внекишечных проявлений, которые, по данным различных авторов, регистрируются у 6–47% всех пациентов с ВЗК [1]. Кроме того, в ряде исследований доказано наличие повышенного риска возникновения у людей с ВЗК других аутоиммунных заболеваний – целиакии, псориаза, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки и др., которые рассматриваются как ассоциированные с ВЗК состояния [2]. Наиболее часто при БК и ЯК мы видим патологию кожи, суставов, глаз, гепатобилиарной системы [3]. При этом поражение нервной системы относится к числу наиболее редких внекишечных проявлений ВЗК. У 0,9–3,6% встречаются периферические полинейропатии, а также сообщается о единичных случаях миастении гравис, миелопатий [4]. Одним из самых редких поражений ЦНС является миастенический синдром Ламберта–Итона (МСЛИ), который может развиваться на фоне некоторых онкологических состояний, либо в структуре аутоиммунной патологии [5]. В основе МСЛИ лежит расстройство передачи нервно-мышечных импульсов, связанное со сниженным высвобождением ацетилхолина (АЦХ) из пресинаптических нервных окончаний, несмотря на нормальное количество пузырьков с АЦХ, нормальную пресинаптическую концентрацию АЦХ и нормальное количество постсинаптических АЦХ-рецепторов. Основной причиной МСЛИ является выработка антител против потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПКК) пресинаптической мембраны нервно-мышечного соединения [6]. Клинически данное состояние проявляется развитием мышечной слабости, быстрой утомляемостью и а- или гипорефлексией [7]. При этом регистрируется очень специфическая картина электронейромиографии (ЭНМГ) – снижение амплитуды потенциала (декремент) мышечной активности (М-ответа) на низкочастотную повторяющуюся стимуляцию. После кратковременной физической нагрузки отмечается выраженное облегчение М-ответа. Высокая частотная стимуляция приводит к появлению инкремента – увеличению амплитуды М-ответа на 200–250% и более [8]. Встречается данная патология гораздо реже, чем миастения гравис и другие заболевания, связанные с расстройством передачи нервно-мышечного соединения. Пока его нельзя напрямую отнести к внекишечным проявлениям ВЗК ввиду малого количества наблюдений, отсутствия целенаправленных исследований по эпидемиологии данного заболевания, а также полного понимания патогенеза и взаимосвязи с ассоциированными иммунопатологическими состояниями. Ниже приводим описание случая МСЛИ, который был диагностирован у ребенка с тяжелым течением ЯК, потребовавшего колэктомии.

### Клиническое наблюдение

Девочка В. на момент постановки диагноза МСЛИ 13 лет. Из анамнеза известно, что ребенок родился от I доношенной беременности на фоне обострения инфекции мочевыводящих путей. Наследственность отягощена по материнской линии: мать страдала полинозом, болезнью Такаюсу с развитием нейросенсорной тугоухости, у бабушки по материнской линии отмечался отек Квинке, полиноз, у деда по материнской линии – бронхиальная астма (БА), артрит.

В 3 года девочке амбулаторно была диагностирована атопическая форма БА, подобрана базисная терапия комбинированными препаратами, лечение получала нерегулярно.

Диагноз ЯК установлен в 4 года. В связи с жалобами на нарушения стула с примесью крови была выполнена колоноскопия, при которой выявлены изменения, характерные для ЯК (эрозивный панколит), диагноз был подтвержден гистологически. В крови было выявлено повышение уровня антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) в титре 1/80 (норма до 1/40). Обращало внимание наличие лихорадок в дебюте заболевания, в связи с чем ребенок дважды был обследован для исключения аутовоспалительных синдромов: выполнено секвенирование последовательности генов *TNFRSF1A*, *MVK*, *TRAPS*, *CRAPS*, включая области экзо-интронных соединений. Мутаций в исследуемых генах выявлено не было. Клинико-лабораторная воспалительная активность трактовалась как проявление ЯК. Положительная динамика со стороны колитического синдрома была зафиксирована на фоне курса глюкокортикостероидов (ГКС), также в терапию были введены препараты 5-аминосалициловой кислоты и азатиоприн. В связи с нарастанием активности основного заболевания на фоне отмены ГКС в 5 лет по решению врачебной комиссии был назначен индукционный курс инфликсимаба совместно с азатиоприном, затем терапия инфликсимабом была интенсифицирована до максимальной (10 мг/кг каждые 4 недели), но полностью убрать ГКС не удавалось из-за нарастания колитического синдрома на фоне снижения их дозы. В дальнейшем в связи с сохранением активности ЯК неоднократно проводилась коррекция терапии: проведен курс циклоспорина с кратковременной положительной динамикой, инфликсимаб был заменен на адалимумаб, который ребенок получал в интенсивном режиме (40 мг/7 дней); затем вместо адалимумаба был назначен тофацитиниб. При этом состояние оставалось стабильным только на фоне приема преднизолона в дозе 5 мг и более, при попытке снижения дозы до 2,5 мг – возобновление колитического синдрома.

Обращало внимание прогрессирующее проявление экзогенного гиперкортицизма: формирование стероидной катаракты, задержка роста (–3 сигмальных отклонения к 10 годам), развитие хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН), которая была диагностирована в 9 лет при очередной попытке прекратить терапию ГКС, расценивалась как последствия длительного приема стероидов, был исключен аутоиммунный характер ХНН. Неоднократно ребенку исключалось течение оппортунистических

инфекций (в т.ч. цитомегаловирусной и клостридиальной). Кроме того, в связи с очень ранним дебютом ЯК, плохим ответом на проводимую терапию, эпизодами лихорадок в анамнезе, которые не коррелировали с тяжестью эндоскопической картины, был заподозрен первичный иммунодефицит с ВЗК-подобным поражением толстой кишки. В 2019 г. девочке было выполнено таргетное секвенирование экзому – панель «Первичные иммунодефициты», где был выявлен гетерозиготный вариант гена *NLRP1* с неизвестной клинической значимостью. По заключению консилиумов, которые проводились совместно с иммунологами, убедительных данных за моногенное заболевание по результатам проведенного обследования получено не было, девочка продолжала трактоваться как пациентка с ЯК.

В возрасте 11 лет в рамках гастроэнтерологического отделения СПбГПМУ на фоне терапии месалазином, тофацитинибом, метилпреднизолоном 6 мг было проведено контрольное обследование для определения возможной тактики ведения. При поступлении отмечались жалобы на учащение стула до 8–10 раз в сутки, примесь крови в каждой порции. При обследовании были выявлены лабораторная активность (повышение СОЭ до 26 мм/ч (норма до 15 мм/ч), СРБ до 35–41 мг/л (норма до 5 мг/л)), высокий уровень фекального кальпротектина (более 1800 мкг/л при норме менее 50 мкг/л), явления колита по копрограмме; эрозивный панколит и язвенный сигмоидит по данным колоноскопии.

Учитывая тяжелое гормонозависимое течение ЯК с отсутствием ответа на терапию инфликсимабом, адалимумабом, тофацитинибом в совокупности с азатиоприном и месалазином, необходимость длительного курса ГКС с развитием осложнений, коллегиально было принято решение о целесообразности хирургического этапа лечения. Девочке была выполнена операция – лапароскопическая колэктомия с формированием терминальной илеостомы по Бруку.

После хирургического этапа начато снижение дозы ГКС, в терапию введен гидрокортизон под контролем эндокринолога в связи с наличием ХНН. Рекомендовано поступление через 3 мес. для решения вопроса о реконструктивной операции.

Через 3 мес. после колэктомии ребенок поступил в некомпенсированном состоянии по ХНН и БА, так как амбулаторно коррекция терапии не проводилась.

При обследовании в остатках толстой кишки – эрозивный проктит, рекомендована местная терапия месалазином в виде свечей. От реконструктивных операций решено было воздержаться в связи с отсутствием ремиссии по сопутствующей патологии, проведены подбор базисной терапии по БА, коррекция терапии по ХНН.

По семейным обстоятельствам следующая госпитализация состоялась только через 12 мес. после выполнения 1-го этапа хирургического лечения. При поступлении девочка, которой к этому моменту исполнилось 13 лет, предъявляла жалобы на трудности при ходьбе, слабость мышц нижних конечностей (с трудом поднималась на 4-й этаж), отмечала двоение в глазах.

При обследовании выявлено сохранение эндоскопической активности в культе прямой кишки (эрозивно-геморрагический проктит).

Кроме того, в связи с жалобами на выраженную слабость в конечностях (с прогрессированием в динамике во время пребывания в стационаре) была осмотрена эндокринологом: признаков декомпенсации ХНН нет; ревматологом: исключено воспалительное поражение мышц.

Было проведено неврологическое обследование. В неврологическом статусе отмечались диффузная мышечная гипотония, положительные миопатические приемы, глубокие сухожильные рефлексы средней живости с рук, с ног – коленные не вызываются, ахилловы – ближе к сотрясению. По УЗИ признаков патологии мышц и нервов выявлено не было. Выполнена ЭНМГ: при ритмической стимуляции *n. tibialis (m. abductor hallucis) S*, *n. ulnaris (m. abductor digiti minimi)* регистрируется декремент до 30% и 10% соответственно; после напряжения исследуемой мышцы отмечается нарастание амплитуды М-ответов на 25% и 200%. При ритмической стимуляции *n. tibialis (m. abductor hallucis) D* отмечается декремент до 26%; при проведении пробы с тетанизацией в течение 2 с регистрируется инкремент амплитуды моторного ответа на 300%.

На основании изменений на ЭНМГ, характерных для распространенного нарушения нейромышечной передачи по пресинаптическому типу, установлен диагноз МСЛИ. Достоверных признаков миопатии нижних конечностей, полинейропатии зафиксировано не было. Для лабораторного подтверждения диагноза МСЛИ планировалось определение уровня антител к ПКК, но на тот момент выполнение данного анализа в РФ было недоступно.

В виду частой ассоциации МСЛИ с онкопатологией, как при первичной диагностике, так и через 6 мес. после постановки диагноза, были выполнены компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, МРТ в режиме «все тело». Данных за неопластический и демиелинизирующий процессы, очаговые изменения головного мозга и очаговые и инфильтративные изменения легких, лимфаденопатию получено не было. МСЛИ расценен как аутоиммунный вариант, возможно, внекишечное проявление ЯК.

Был начат курс ГКС и пиридоистигмина бромидом с быстрым положительным эффектом со стороны неврологической симптоматики, но при снижении дозы ГКС – возобновление жалоб, в связи с чем в терапию был введен азатиоприн. В дальнейшем учитывая выраженную стероидозависимость, начат курс иммуноглобулинов, после чего отмечалась отчетливая положительная динамика – общая активность восстановилась до обычной, удалось прекратить прием ГКС. Но в связи с развитием лейкопении на фоне азатиоприна препарат был отменен. Девочка оставалась на терапии иммуноглобулинами и пиридоистигмином бромидом по поводу МСЛИ, а также получала месалазин в виде свечей для контроля воспаления в остатках

толстой кишки, гидрокортизон в связи с ХНН, топические ингаляционные ГКС в связи с БА.

При контрольном обследовании через 6 мес. после постановки диагноза МСЛИ пациентка отмечала жалобы на появление высыпаний по типу экземы, которая плохо поддавалась местной терапии. Для купирования кожных проявлений во избежании повторных курсов ГКС дерматологами была предложена терапия блокатором янус-киназы – тофацитинибом. На фоне терапии данным препаратом была отмечена отчетливая положительная динамика со стороны кожи – полное разрешение симптоматики, купирование эрозивных процессов в остатках толстой кишки, а также через 6 мес. после назначения тофацитиниба не зарегистрировано рецидива МСЛИ, несмотря на отмену регулярного введения иммуноглобулинов.

Девочке было рекомендовано проведение следующего этапа хирургического лечения ЯК: удаление остатков прямой кишки с возможным формированием пауча. Но на данный момент согласия матери не получено, ребенок остается на базисной терапии тофацитинибом и пиридистигмином бромидом, а также принимает гидрокортизон по поводу ХНН и комбинированные ингаляционные препараты по поводу БА.

### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представляет интерес для специалистов по нескольким причинам. Прежде всего, оно актуально в связи с редкостью описанного у пациента с ЯК поражения нервной системы – МСЛИ. В настоящее время в литературе представлено не более 20 случаев данного заболевания у детей. В отличие от взрослых, у которых более чем в 50% случаев МСЛИ ассоциировано с онкологической патологией, чаще всего мелкоклеточной карциномой легких, у детей и молодых взрослых с этим синдромом онкологические заболевания встречаются достаточно редко [7]. В самом большом обзоре, который включил описание 15 случаев МСЛИ у детей, только у 3 он возник на фоне онкозаболеваний (лейкоза, лимфомы Беркитта и нейробластомы) [9]. В этой возрастной группе доминирует идиопатический генез данного состояния, в ряде случаев МСЛИ выявлен у пациентов с другими аутоиммунными патологиями (болезнь Грейвса, псориаз, системная красная волчанка, витилиго и др.). Основной причиной МСЛИ является выработка антител против ПКК, расположенных на пресинаптической мембране нервно-мышечного соединения, что нарушает высвобождение АЦХ [6]. Иммунопатологический характер заболевания подтверждает и то, что основу лечения, наряду с препаратами, высвобождающими АЦХ (амифампридин или 3,4-диаминопиридин), которые в настоящее время не зарегистрированы в РФ, составляет иммуносупрессивная терапия – введение иммуноглобулинов в дозе 2 г/кг в течение 2–5 дней, ГКС. В случае развития гормонозависимости рассматривается применение иммуносупрессоров – азатиоприна, мофетил микофенолата, циклоспорина, а также возможно применение плазмафереза [10]. Использование ингибиторов холинэстеразы (пиридистигмина) в виде основной терапии неэффективно

при МСЛИ, допустимо их применение в качестве дополнительной терапии наряду с иммуносупрессорами [9].

В нашем случае МСЛИ развился у ребенка с несколькими иммунопатологическими заболеваниями. Девочка страдала атопической БА, но основная тяжесть ее состояния была обусловлена стероидозависимым вариантом ЯК с плохим ответом на терапию базисными препаратами, что в итоге привело к необходимости выполнения колэктомии. При проведении данного вида лечения у пациентов с ЯК, согласно современным рекомендациям, хирург оставляет дистальную часть прямой кишки для возможности проведения реконструктивных операций на следующем этапе хирургического лечения [11]. При этом в оставшейся культе сохраняется и активность ЯК, что в редких случаях может приводить к возникновению внекишечных проявлений уже после удаления основного массива толстой кишки [12]. Возможно, что сохранение активности в остатках толстой кишки у нашей пациентки могло стать триггером, который спровоцировал появление еще одного аутоиммунного заболевания на фоне уменьшения и фактически отмены иммуносупрессивной терапии сразу после колэктомии. В таком случае проведение следующего этапа хирургического лечения может уменьшить возможность рецидива МСЛИ и появления новых внекишечных проявлений в связи с практически полным удалением субстрата ЯК.

В то же время ранний дебют заболевания, лихорадки на первом этапе течения ЯК, а также наличие нескольких иммунопатологических состояний у одного пациента не позволяют отказаться от мысли о наличии генетических дефектов, связанных с функцией иммунной системы, в генезе патологии. У девочки было проведено таргетное секвенирование, при котором был выявлен гетерозиготный вариант гена *NLRP1* с неизвестной клинической значимостью. Некоторые варианты в этом гене ассоциированы с развитием аутоиммунных заболеваний (витилиго, системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа), а также синдромом NAIAD (*NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis*), для которого характерны рецидивирующие лихорадки, дискератоз, артрит и признаки аутоиммунности [13]. Поражение кишечника при данном синдроме не описано в литературе. Тем не менее участие семейства NOD-подобных рецепторов (NLR) в функции врожденного иммунитета за счет регуляции формирования инфламмасом делает различные варианты в этих генах возможными причинными факторами развития аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. У данного ребенка не была доказана функциональная значимость данного варианта *NLRP1*. При сохранении и/или появлении новых признаков аутоиммунных заболеваний у пациента возможно проведение экзомного секвенирования для поиска мутаций в других возможных генах, связанных с врожденным иммунитетом, а также проведение исследований для подтверждения функциональной значимости выявленного варианта в гене *NLRP1*.

## Заключение

Представленное клиническое наблюдение описывает возможное тяжелое течение ЯК с развитием нескольких осложнений, а также ассоциированных иммунопатологических заболеваний, в т.ч. такого редкого, как МСЛИ. Подобные пациенты требуют тщательного контроля со стороны целого ряда специалистов, особенно в случае появления новых жалоб, проведения расширенного обследования, в т.ч. генетического, а также индивидуального подбора терапии, тактики ведения в рамках мультидисциплинарной команды.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий

на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Gabrusskaya T.V.  0000-0002-7931-2263

Kornienko E.A.  0000-0003-2743-1460

Revnova M.O.  0000-0002-6818-6695

Ulanova N.B.  0000-0003-1262-4681

Shilova E.V.  0000-0003-2487-0783

Efet E.A.  0000-0003-1400-6967

Kuznetsova O.A.  0000-0002-7635-2737

Makarova E.Yu.  0000-0001-9866-5892

Kondratyev G.V.  0000-0002-1462-6907

Artemyeva A.A.  0009-0006-5632-8162

## Список литературы

1. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21 (8): 1794–1800. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429.

2. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17 (1): 471–478. DOI: 10.1002/ibd.21417.

3. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology.* 2021; 161 (4): 1118–1132. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.

4. Nemati R, Mehdizadeh S, Salimipour H, et al. Neurological manifestations related to Crohn's disease: a boon for the workforce. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.).* 2019; 7 (4): 291–297. DOI: 10.1093/gastro/gox033.

5. Polilli E, Frattari A, Esposito JE, et al. SOX-1 antibodies in a patient with Crohn's disease: a case report. *BMC Neurol.* 2022; 22 (1): 404. DOI: 10.1186/s12883-022-02923-8.

6. Molenaar PC, Newsom-Davis J, Polak RL, Vincent A. Acetylcholine and choline acetyltransferase in skeletal muscle from cases of the Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1982 May; 32 (5): 1061. DOI: 10.1212/wnl.32.5.1061.

7. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol. Clin.* 2018; 36 (2): 379–394. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.01.008.

8. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Тумуров Д.А. Серонегативный непаранеопластический миастенический синдром Ламберта–Итона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (55): 177–180. DOI: 10.17116/jnevro20171175177-80.

9. Hajjar M, Hodgson DM, Kothare SV. Pediatric Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2014; 50 (1): 11–17. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.003.

10. Sanders DB. Lambert–Eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 998: 500–508. DOI: 10.1196/annals.1254.059.

11. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с язвенным колитом. М., 2020. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr193.pdf>.

12. Roth R, Vavricka SR, Scharl M, et al. The impact of colectomy on the course of extraintestinal manifestations in Swiss inflammatory bowel disease cohort study patients. *United European Gastroenterol. J.* 2021; 9 (7): 773–780. DOI: 10.1002/ueg2.12125.

13. Grandemange S, Sanchez E, Louis-Pence P, et al. A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with *NLRP1* mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis). *Ann. Rheum. Dis.* 2017 Jul; 76 (7): 1191–1198. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210021.

Е.А. Деордиева<sup>1</sup>, Р.С. Ростегаев<sup>1</sup>, О.А. Швец<sup>1</sup>, А.М. Гришутина<sup>2</sup>, А.В. Павлова<sup>1</sup>,  
Р.Х. Абасов<sup>1</sup>, Е.В. Райкина<sup>1</sup>, В.В. Лебедев<sup>3</sup>, Т.В. Асекретова<sup>3</sup>, А.Ю. Щербина<sup>2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЙЦИНА У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ШВАХМАНА–ДАЙМОНДА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, <sup>3</sup>ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, РФ



Синдром Швахмана–Даймонда (СШД) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы рибосомопатий, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, дисфункцией костного мозга, белково-энергетической недостаточностью, задержкой роста, скелетными аномалиями и предрасположенностью к развитию миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Тяжелые гематологические нарушения, риск развития МДС/ОМЛ, относительно низкая эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с высоким процентом неблагоприятных исходов побудили к рассмотрению альтернативных путей терапии при данной патологии. В статье рассматривается возможность применения L-лейцина, незаменимой аминокислоты, в качестве патогенетического лечения у пациентов с выраженными нарушениями гемопоэза при СШД по аналогии ее использования при другом заболевании из группы рибосомопатий – анемии Даймонда–Блэкфана.

**Ключевые слова:** синдром Швахмана–Даймонда, лейцин, рибосомопатия.

**Цит.:** Е.А. Деордиева, Р.С. Ростегаев, О.А. Швец, А.М. Гришутина, А.В. Павлова, Р.Х. Абасов, Е.В. Райкина, В.В. Лебедев, Т.В. Асекретова, А.Ю. Щербина. Применение лейцина у пациента с синдромом Швахмана–Даймонда: клиническое наблюдение. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 107–111. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-107-111.

Е.А. Deordieva<sup>1</sup>, R.S. Rostegaev<sup>1</sup>, O.A. Shvets<sup>1</sup>, A.M. Grishutina<sup>2</sup>, A.V. Pavlova<sup>1</sup>,  
R.Kh. Abasov<sup>1</sup>, E.V. Raikina<sup>1</sup>, V.V. Lebedev<sup>3</sup>, T.V. Asekretova<sup>3</sup>, A.Yu. Shcherbina<sup>2</sup>

## USE OF LEUCINE IN A PATIENT WITH SHWACHMAN–DIAMOND SYNDROME: A CLINICAL CASE

<sup>1</sup>National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>3</sup>Krasnodar Krai Regional Children's Clinical Hospital, Krasnodar, Krasnodar Krai, Russia

Schwachman–Diamond syndrome (SDS) is a rare autosomal recessive disease from the group of ribosomopathies characterized by exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction, malnutrition, protein-energy malnutrition, growth retardation, skeletal abnormalities and a predisposition to the development of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). Severe hematological disorders, a high risk of developing MDS/AML, with a high percentage of unfavorable outcomes, prompted the consideration of alternative routes for the therapy in these circumstances. The possibility for the use of L-leucine, an essential amino acid, as a pathogenetic therapy in patients with severe dyshematopoiesis in SDS by analogy with its use in another ribosomopathy disease, Diamond–Blackfan anemia, is discussed in the Article.

**Keywords:** Shwachman–Diamond syndrome, leucine, ribosomopathy.

### Контактная информация:

Деордиева Екатерина Анатольевна – к.м.н.,  
врач аллерголог-иммунолог  
Тел.: +7 (495) 287-65-70, доб. 1130  
E-mail: deor2005@yandex.ru  
Статья поступила 12.02.24  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Deordieva Ekaterina Anatolyevna – Candidate  
of Medical Sciences, Pediatric Allergist and  
Immunologist  
Phone: +7 (495) 287-65-70, ext. 1130  
E-mail: deor2005@yandex.ru  
Received on Feb. 12, 2024  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

Синдром Швахмана–Даймонда (СПД) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ), дисфункцией костного мозга (КМ), недостаточностью питания, белково-энергетической недостаточностью, задержкой роста, скелетными аномалиями и предрасположенностью к развитию миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза (МДС/ОМЛ). Развитие данного синдрома в 90% случаев вызвано патогенными вариантами в гене *SBDS*, в более редких случаях описаны мутации в генах *DNAJC21* и *EFL1* [1, 2].

Патогенез СПД обусловлен нарушением формирования рибосом и их функций, чаще всего вызванным мутациями в гене *SBDS*.

Биогенез рибосомы начинается в ядре с транскрипции прерибосомной РНК (РНК-полимеразой I) [3, 4]. Зарождающаяся прерибосомная РНК затем подвергается обширному складыванию, биохимическим модификациям и нуклеолитической обработке для получения зрелых компонентов рРНК, которые в конечном итоге будут включены в большие рибосомные субъединицы 60S и 40S. Последний этап созревания зарождающейся рибосомной субъединицы 60S требует удаления антиассоциационного фактора eIF6 гидролазой гуанозинтрифосфата (GTPase) EFL1 и ее основным кофактором SBDS (см. рисунок) [3, 5].

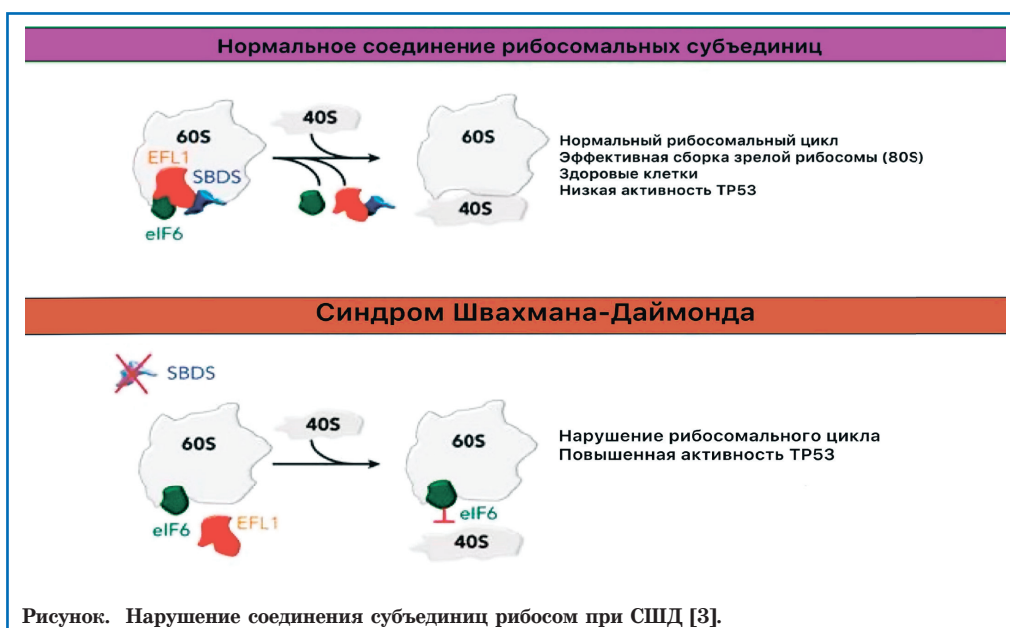
Связывание EFL1 с субъединицей 60S вызывает конформационное вращение домена SBDS III и общую структурную «аккомодацию» EFL1 на поверхности межсубъединицы 60S [3, 6]. Связанный EFL1 конкурирует с eIF6 за перекрывающееся место связывания на SRL, что приводит к смещению eIF6 из субъединицы 60S [3, 5]. Гидролиз GTP приводит к диссоциации EFL1 и SBDS из субъединицы 60S, что позволяет присоединиться субъединице 40S и

сформировать трансляционно компетентную рибосому 80S [3, 5]. После прекращения трансляции рибосомные субъединицы 60S и 40S диссоциируют в цитоплазме, а аденозин-трифосфат-связывающий кассетный белок ABCE1 секвестрирует субъединицу 40S и предотвращает ее воссоединение с субъединицей 60S [7–9]. Поэтому SBDS и EFL1 необходимы как для первоначального созревания 60S субъединицы и ее последующей реактивации путем удаления eIF6, так и для формирования зрелой 80S рибосомы.

При СПД дефицит SBDS приводит к нарушению соединения субъединицы рибосом из-за невозможности удалить eIF6 из зарождающейся субъединицы 60S [3, 5]. Этот дефект созревания рибосом приводит к нарушению трансляционной способности, снижению пригодности гемопоэтических стволовых клеток и повышению активности гена-супрессора *TP53* [3, 10]. Повышенный трансляционный стресс приводит к истощению тканевых стволовых клеток путем активации апоптоза, который может быть остановлен при удалении (снижении) функции *TP53* [3, 11]. Кроме того, дефицит SBDS может преимущественно влиять на трансляцию конкретных мРНК, таких как изоформы СЕВРА/В, которые в свою очередь необходимы для дифференцировки гемопоэтических клеток [12].

Гематологические нарушения являются наиболее распространенными проявлениями и встречаются в 88–100% случаев. К ним относится в первую очередь нейтропения, диагностируемая уже в неонатальном периоде [13]. Около 80% пациентов с СПД имеют нормохромную, нормо- или макроцитарную анемию, тромбоцитопения в свою очередь наблюдается у 24–88% [1].

В качестве терапевтических опций пациенты с СПД требуют мультидисциплинарного подхода.



У пациентов с выраженной цитопенией используют заместительные трансфузии тромбоконцентрата и эритроцитарной взвеси (с назначением по необходимости хелаторных препаратов), а также стимуляция гранулоцитопоеза препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [14]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственной потенциальной куративной терапией при наличии выраженных симптомов недостаточности КМ или при развитии МДС/ОМЛ [3].

Поиск альтернативных путей терапии цитопении у пациентов с СШД последовал за исследованием по применению лейцина у пациентов с анемией Даймонда–Блекфана (АДБ), которая также относится к группе рибосомопатий [15].

Лейцин – альфа-аминокислота с разветвленной цепью, имеющая формулу  $C_6H_{13}NO_2$  [16]. Поскольку лейцин не может быть синтезирован в организме человека самостоятельно, он является незаменимой аминокислотой и должен поступать извне [16]. Лейцин обладает способностью регулировать синтез белков. Предположительно L-лейцин усиливает инициацию трансляции и улучшает биогенез в рибосомах через mTORC1-путь (англ. mammalian target of rapamycin, протеинкиназа серин-треониновой специфичности, дословный перевод – мишень рапамицина у млекопитающих) [15]. Механизм действия этой аминокислоты изучался на различных клеточных линиях. В экспериментах на скелетной мускулатуре крыс, лишенных этой аминокислоты, воздействие L-лейцина приводило к фосфорилированию p70 S6 (малой субъединицы рибосомы) киназы 1 (S6K1) и 4EBP1 (ген, кодирующий эукариотический фактор инициации трансляции 4E, или англ. eukaryotic translation initiation factor 4E), что усиливало синтез белков, который оценивался посредством использования радиоактивных меток на аминокислотах. Этот эффект частично устранялся рапамицином, что подтверждает участие в патогенезе mTORC1-пути [17, 18].

Payne E.M. и соавт. проводили исследования на аквариумных рыбках вида *Danio rerio* (zebrafish), у которых на этапе эмбрионального развития выключали ген *RPS19* и *RPS14* путем введения антисмысловых последовательностей [19]. Таким образом, рыбки приобретали некоторые симптомы АДБ в виде малого размера, дефектов развития черепа, глаз и сердца. Однако введение в среду обитания рыбок L-лейцина приводило к нивелированию данных изменений [19, 20].

В дальнейшем при исследовании человеческих клеток CD34+ с деплетированным геном *RPS19* было отмечено повышение скорости экспансии эритроидных клеток при добавлении L-лейцина в культуру [19].

Jaako P. и соавт. показали в экспериментах на мышинных моделях, что применение L-лейцина у *RPS19*-дефицитных мышей приводило к уменьшению выраженности анемии [21].

Вероятно, L-лейцин устраняет гематологический дефект, воздействуя на белок p53 [21, 22]. Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли

p53 (ген *TP53*) и экспрессируется в клетках всего организма. В отсутствие повреждений генетического аппарата белок p53 неактивен, но активируется при повреждении ДНК. Активация означает, что он приобретает способность связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, содержащих последовательности регуляторных областей, известных как элементы ответа p53 (области ДНК, с которыми связывается белок p53). Таким образом, p53 – это фактор, запускающий транскрипцию группы генов и активирующийся при накоплении повреждений ДНК. Активация p53 приводит к остановке клеточного цикла и репликации ДНК и индуцирует апоптоз в ответ на сильный стрессовый сигнал [23].

При исследованиях на *RPS19*-дефицитных мышках, леченных и не леченных L-лейцином, было обнаружено, что экспрессия рецепторов p53 – Phlda3 (плекстрин-подобный домен, или англ. Pleckstrin Homology Like Domain Family A Member 3) и Ceng1 (ген, кодирующий белок циклин – G1) была значительно снижена в миелоидных и эритроидных предшественниках, и, соответственно, за счет этого – экспрессия ингибитора клеточного цикла *Cdkn1a* (ген, кодирующий внутриклеточный белок-ингибитор циклин-зависимой киназы 1A, или англ. cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, он же p21) [24]. В настоящее время считается, что гаплонедостаточность *RPS19* нарушает баланс и распределение рибосомальных белков в клетке, свободных от удаления убиквитин-лигазой E3, HDM 2 (англ. human double minute 2). Данные изменения снижают деградацию белка p53, повышая его внутриклеточный пул, что вызывает угнетение гемопоэза. Таким образом, сам по себе p53 может быть терапевтической мишенью для лечения костномозговой недостаточности [15, 24].

Основанием для использования L-лейцина для компенсации гемопоэза у пациентов с АДБ стала работа Pospisilova D. и соавт. [25], когда впервые успешно использовали L-лейцин для лечения пациента с АДБ.

Дальнейшее развитие вопрос получил в диссертационной работе Овсянниковой Г.С. [15]. В рамках проведенного исследования пациентам с диагнозом АДБ была инициирована терапия лейцином. Для оценки эффективности терапии L-лейцином в качестве контрольной группы были отобраны 14 трансфузионно-зависимых пациентов [15]. Согласно полученным результатам альтернативная терапия L-лейцином позволила достичь полного гематологического ответа в виде отсутствия трансфузионной поддержки в 28,6% случаев (нормализация уровня гемоглобина, увеличение числа ретикулоцитов). До начала терапии L-лейцином у 57,1% пациентов отмечалось отставание в росте менее 2-го центильного коридора. На фоне приема препарата было отмечено ускорение темпов роста. У 9 пациентов из 14 (64,3%) отмечен переход из одного центильного коридора в более высокий. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, не были выявлены [15].

Таким образом, применение препарата L-лейцина при СШД имеет обоснование эффективности и безопасности.

Таблица 1

Показатели общего анализа крови наблюдаемой пациентки в динамике

Дата	Нв, г/л	RBC, ×10 <sup>12</sup> /л	PLT, ×10 <sup>9</sup> /л	WBC, ×10 <sup>9</sup> /л	АКН, ×10 <sup>9</sup> /л	п/я, %	с/я, %	Э, %	Л, %	М, %	СОЭ, мм/ч
Норма	100–140	3,9–5,3	160–390	3,9–5,3	1,8–8,5	0,5–5	25–60	0,5–7	33–60	2–10	4–12
10.07.15	70	2,56	120	4,03	0,5	0	20	1	45	8	9
02.08.18	118	4,04	176	6,02	1,7	1	28	1	60	10	9

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови наблюдаемой пациентки в динамике

Показатели	10.07.15	02.08.18	Норма
АЛТ, ед/л	94	28	0–29
АСТ, ед/л	159	47	0–48
Альбумин, г/л	56	42	38–54
Общий белок, г/л	89	66	60–80
Билирубин общий, мкмоль/л	17	10,6	0–17
Билирубин прямой, мкмоль/л	12,8	5,1	0–3,4
Глюкоза, ммоль/л	9,7	4,1	3,33–5,55
Железо сывороточное, мкмоль/л	32,5	21,5	9–21,5
Ферритин, мкг/л	9	21,3	10–60

### Клиническое наблюдение

Пациентка 2014 г.р., рожденная в срок от неотягощенной беременности со сниженными массо-ростовыми показателями (масса тела при рождении 2600 г, рост 47 см). С первых месяцев жизни у пациентки отмечались проявления атопического дерматита, нарушение стула (частый жидкий, жирный стул), формирование белково-энергетической недостаточности. Лабораторно отмечались стеаторея, а также биохимические признаки умеренного печеночного цитолиза. Кроме того, пациентка переносила частые ОРВИ, бронхиты.

С 6 месяцев отмечено снижение гемоглобина (Нв) до 60 г/л, проводилось лечение препаратом железа + фолиевой кислоты в течение 2 месяцев без эффекта. В возрасте 8 месяцев в связи с сохранением глубокой анемии проведено лечение эритропоезином (ЭПО) — значения Нв повысились до 76 г/л. В 10 месяцев Нв 56 г/л, несмотря на продолжающееся введение ЭПО и фолиевой кислоты. По данным амбулаторной карты отмечалось периодическое снижение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) до 0,6–1,3×10<sup>9</sup>/л. Ребенок обследован в ДКБ г. Краснодара, заподозрен диагноз врожденной апластической АДБ. На момент госпитализации у девочки отмечались бледность кожных покровов, слабость, повышенная утомляемость, сонливость, гипотрофия, лабораторно сохранялась нормохромная макроцитарная анемия (Нв 60 г/л), ретикулоцитопения, нормоклеточный КМ с селективным уменьшением эритроидных предшественников. Неоднократно проводились трансфузии эритроцитарной массы. В рамках телемедицинской консультации с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2015 г. рекомендовано назначение комплекса аминокислот (лейцин+валин+изолейцин) в дозе 700 мг/м<sup>2</sup> по лейцину 3 раза в сутки. Терапия комплексом аминокислот инициирована в связи с отсутствием положительного клинико-гематологического эффекта

от ранее проводимых лечебных мероприятий, с письменного согласия родителей пациентки.

Параллельно проводилось генетическое исследование, дефектов в генах *RPL5*, *RPL11*, *RPL35A*, *RPS7*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26* выявлено не было. Таким образом, диагноз АДБ не был подтвержден. При дальнейшем расширенном генетическом исследовании методом NGS выявлены патогенные варианты в гене *SBDS* с.356G>A p.C119Y и с.258+2T>C в компаунд-гетерозиготном состоянии. В возрасте 4,5 лет ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении росто-весовые показатели пациентки соответствовали возрастной норме. Значимых гематологических, гастроэнтерологических проблем у пациентки не выявлено, нутритивный статус не страдал.

В табл. 1 и 2 приведены основные результаты обследований пациента за период госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в сравнении с данными обследований до начала терапии комплексом аминокислот (лейцин+валин+изолейцин) 10.07.15 по месту жительства.

Таким образом, за 3 года терапии лейцином у пациентки отмечена значительная положительная динамика как гематологических, так и массоростовых показателей. У пациентки сохраняется гематологическая ремиссия, отсутствует потребность в гемотрансфузиях и терапии Г-КСФ, отмечается нормализация темпов роста, отсутствует гастроэнтерологическая симптоматика. На основании данного пилотного случая возможно предположить, что терапия лейцином может применяться у пациентов с СШД. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения клинических исследований на большей группе пациентов.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.











**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrica LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Deordieva E.A.  0000-0002-8208-2075  
Rostegaev R.S.  0000-0003-3396-1011  
Shvets O.A.  0000-0001-5347-7150  
Grishutina A.M.  0009-0000-1460-5500  
Pavlova A.V.  0000-0002-3974-5662  
Abasov R.Kh.  0000-0001-9179-8430  
Raikina E.V.  0000-0002-7634-2053  
Lebedev V.V.  0000-0001-5687-2340  
Asekretova T.V.  0000-0002-1246-5898  
Shcherbina A.Yu.  0000-0002-3113-4939

## Список литературы

1. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В. и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95 (6): 181–186.
2. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. The Journal of Pediatrics. 1999; 135 (1): 81–88. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70332-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70332-x).
3. Reilly CR, Shimamura A. Predisposition to myeloid malignancies in Shwachman–Diamond syndrome: biological insights and clinical advances. Blood. 2023; 141 (13): 1513–1523. doi: 10.1182/blood.2022017739.
4. Baßler J, Hurt E. Eukaryotic Ribosome Assembly. Annu. Rev. Biochem. 2019; 88: 281–306. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-110817.
5. Weis F, Giudice E, Churcher M, et al. Mechanism of eIF6 release from the nascent 60S ribosomal subunit. Nat. Struct. Mol. Biol. 2015 Nov; 22 (11): 914–919. DOI: 10.1038/nsmb.3112. PMID: 26479198. PMCID: PMC4871238.
6. Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman–Diamond syndrome: an update. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2013; 27 (1): 117–ix. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.10.003.
7. Pisarev AV, Skabkin MA, Pisareva VP, et al. The role of ABCE1 in eukaryotic posttermination ribosomal recycling. Mol. Cell. 2010; 37 (2): 196–210. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.12.034/
8. Shoemaker CJ, Green R. Kinetic analysis reveals the ordered coupling of translation termination and ribosome recycling in yeast. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011; 108 (51): E1392–E1398. DOI: 10.1073/pnas.1113956108.
9. Heuer A, Gerovac M, Schmidt C, et al. Structure of the 40S-ABCE1 post-splicing complex in ribosome recycling and translation initiation. Nat. Struct. Mol. Biol. 2017 May; 24 (5): 453–460. DOI: 10.1038/nsmb.3396. PMID: 28368393.
10. Austin KM, Gupta ML Jr, Coats SA, et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman–Diamond syndrome. J. Clin. Invest. 2008 Apr; 118 (4): 1511–1518. DOI: 10.1172/JCI33764. PMID: 18324336. PMCID: PMC2263145.
11. Tourlakis ME, Zhang S, Ball HL, et al. In Vivo Senescence in the Slds-Deficient Murine Pancreas: Cell-Type Specific Consequences of Translation Insufficiency. PLoS Genet. 2015 Jun 9; 11 (6): e1005288. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005288. PMID: 26057580. PMCID: PMC4461263.
12. In K, Zaini MA, Möller C, et al. Shwachman–Bodian–Diamond syndrome (SBDS) protein deficiency impairs translation re-initiation from C/EBPα and C/EBPβ mRNAs. Nucleic Acids Res. 2016 May 19; 44 (9): 4134–4146. DOI: 10.1093/nar/gkw005. PMID: 26762974. PMCID: PMC4872075.
13. Dror Y, Donadieu J, Kogelmeier J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman–Diamond syndrome. Ann. N Y Acad. Sci. 2011 Dec; 1242: 40–55. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x. PMID: 22191555.
14. Стругов В.В. Синдром Швахмана–Даймонда: ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. URL: [https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom\\_Shvahmana-Dajmonda](https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Shvahmana-Dajmonda) (дата обращения 14 апреля 2023).
15. Овсянникова Г.С. Молекулярно-генетическая характеристика и дифференцированная терапия детей с врожденной парциальной красноклеточной аплазией Даймонда–Блекфена: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2018. URL: <https://fnkc.ru/diss-sovet/dissday/ovsyannikova/diss.pdf> (дата обращения 14 апреля 2023).
16. Аминокислота Лейцин URL: <https://lifebio.wiki/лейцин?ysclid=lgilsdz6ol774171074> (дата обращения 14 апреля 2023).
17. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. Blood. 2010 Apr 22; 115 (16): 3196–205. DOI: 10.1182/blood-2009-10-178129. PMID: 20194897. PMCID: PMC2858486.
18. Stipanuk MH. Leucine and protein synthesis: mTOR and beyond. Nutr. Rev. 2007 Mar; 65 (3): 122–129. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00289.x. PMID: 17425063.
19. Payne EM, Virgilio M, Narla A, et al. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond–Blackfan anemia and del(5q) MDS by activating the mTOR pathway. Blood. 2012 Sep 13; 120 (11): 2214–2224. DOI: 10.1182/blood-2011-10-382986. PMID: 22734070. PMCID: PMC3447780.
20. Ear J, Huang H, Wilson T, et al. RAP-011 improves erythropoiesis in zebrafish model of Diamond–Blackfan anemia through antagonizing lefty1. Blood. 2015 Aug 13; 126 (7): 880–890. DOI: 10.1182/blood-2015-01-622522. PMID: 26109203.
21. Jaako P, Debnath S, Olsson K, et al. Dietary L-leucine improves the anemia in a mouse model for Diamond–Blackfan anemia. Blood. 2012 Sep 13; 120 (11): 2225–2228. DOI: 10.1182/blood-2012-05-431437. PMID: 22791294.
22. Danilova N, Sakamoto KM, Lin S. p53 family in development. Mech. Dev. 2008 Nov-Dec; 125 (11–12): 919–931. DOI: 10.1016/j.mod.2008.09.003. PMID: 18835440.
23. Абдрашитова А.Т., Белолапенко И.А., Бунин В.Н. Роль белка p53 и интерлейкинов 8, 10, 18 в развитии преждевременного старения лиц, занятых на производстве по добыче газа. Кубанский научный медицинский вестник. 2011. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-belkar53-i-interleikinov-8-10-18-v-razviti-i-prezhdevermennogo-stareniya-lits-zanyatyh-na-proizvodstve-po-dobyche-gaza>.
24. Dutt S, Narla A, Lin K, et al. Haploinsufficiency for ribosomal protein genes causes selective activation of p53 in human erythroid progenitor cells. Blood. 2011 Mar 3; 117 (9): 2567–2576. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295238. PMID: 21068437. PMCID: PMC3062351.
25. Pospisilova D, Cmejlova J, Hak J, et al. Successful treatment of a Diamond–Blackfan anemia patient with amino acid leucine. Haematologica. 2007 May; 92 (5): e66–67. DOI: 10.3324/haematol.11498. PMID: 17562599.

А.Я. Аведова<sup>1</sup>, А.А. Роппельт<sup>2</sup>, Ю.А. Родина<sup>1</sup>, Е.В. Дерипапа<sup>1</sup>, А.Ю. Щербина<sup>1</sup>

## ПЕРВИЧНЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ С ДЕФИЦИТОМ БЕЛКА CERNUNNOS: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ,<sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, г. Москва, РФ

К одной из известных групп первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) относят первичные иммунодефициты с нарушением репарации ДНК. К числу первичных иммунодефицитов с нарушением репарации ДНК относят иммунодефицит с дефицитом белка Cernunnos. К развитию данного иммунодефицита приводят патогенные биаллельные генетические варианты в гене *NHEJ1*. Белок Cernunnos участвует в процессах нехомологичной репарации ДНК и V(D)J рекомбинации рецепторов Т- и В-лимфоцитов. В клинической картине пациентов с дефицитом белка Cernunnos ведущими являются следующие проявления: инфекционные осложнения в рамках комбинированного иммунодефицита, цитопении, аутоиммунные осложнения. Как и большинство первичных иммунодефицитов с нарушением репарации ДНК, для иммунодефицитов с дефектом в гене *NHEJ1* характерна предрасположенность к развитию злокачественных новообразований. Единственным куративным методом лечения пациентов с ПИДС, связанными с дефицитом белка Cernunnos, является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В статье представлено два клинических наблюдения пациенток с ПИДС, обусловленным дефицитом белка Cernunnos.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, репарация ДНК, ген *NHEJ1*, белок Cernunnos, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**Цит.:** А.Я. Аведова, А.А. Роппельт, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Ю. Щербина. Первичный комбинированный иммунодефицит с дефицитом белка Cernunnos: клинические наблюдения и обзор литературы. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 112–117. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-112-117.

А. Ya. Avedova<sup>1</sup>, A. A. Roppelt<sup>2</sup>, Yu. A. Rodina<sup>1</sup>, E. V. Deripapa<sup>1</sup>, A. Yu. Shcherbina<sup>1</sup>

## PRIMARY COMBINED IMMUNODEFICIENCY WITH CERNUNNOS PROTEIN DEFICIENCY: CLINICAL CASES AND BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

<sup>1</sup>National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, <sup>2</sup>Moscow City Clinical Hospital № 52 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

One of the well-known groups of primary immunodeficiency conditions includes primary immunodeficiencies with impaired DNA repair. Primary immunodeficiencies with impaired DNA repair include immunodeficiency with Cernunnos protein deficiency. Pathogenic biallelic genetic variants in the *NHEJ1* gene lead to the development of this immunodeficiency. The Cernunnos protein is involved in the processes of non-homologous DNA repair and V(D)J recombination of T- and B-lymphocyte receptors. In the clinical picture of patients with Cernunnos protein deficiency, the leading manifestations are the following: infectious complications within the framework of combined immunodeficiency, cytopenia, autoimmune complications. Like most primary immunodeficiencies with impaired DNA repair, immunodeficiencies with a defect in the *NHEJ1* gene are characterized by a predisposition to the development of malignant neoplasms.

### Контактная информация:

Аведова Асмик Яковлевна – врач

аллерголог-иммунолог

Тел.: +7 (925) 376-82-77

E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Статья поступила 29.02.24

Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Avedova Asmik Yakovlevna – Pediatric Allergist and Immunologist

Phone: +7 (925) 376-82-77

E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Received on Feb. 29, 2024

Submitted for publication on Mar. 29, 2024

The only curative treatment for patients with primary immunodeficiency conditions associated with Cernunnos protein deficiency is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**Keywords:** primary immunodeficiency, DNA repair, NHEJ1 gene, Cernunnos protein, hematopoietic stem cell transplantation.

**For citation:** A.Ya. Avedova, A.A. Roppelt, Yu.A. Rodina, E.V. Deripapa, A.Yu. Shcherbina. Primary combined immunodeficiency with Cernunnos protein deficiency: clinical cases and bibliographical review. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 112–117. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-112-117.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – генетически детерминированные заболевания с нарушением структуры и/или функции иммунокомпетентных клеток. Одним из механизмов развития ПИДС является нарушение процессов репарации ДНК [1].

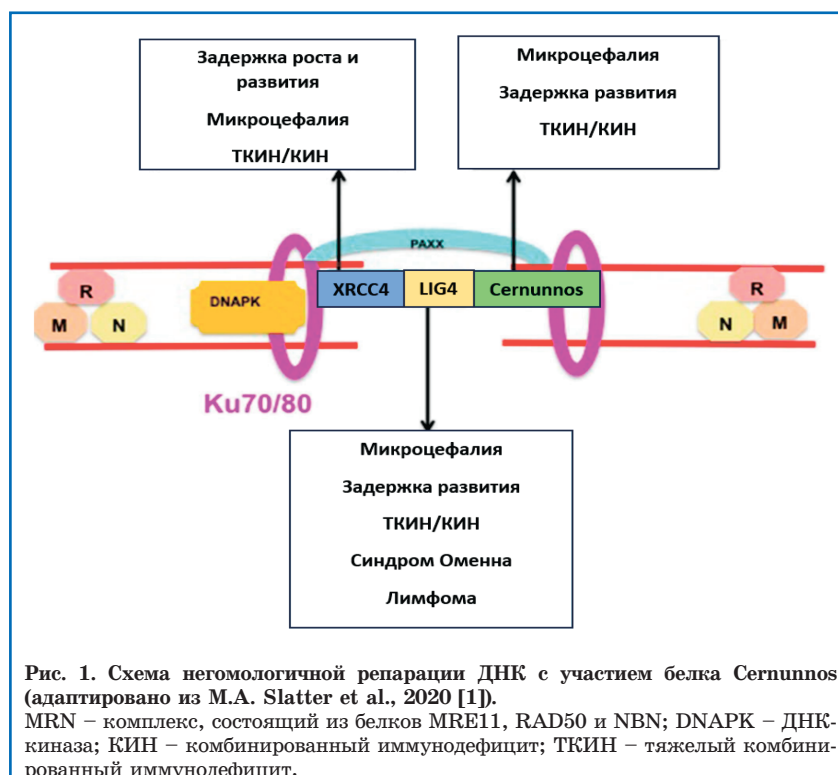
Клетки организма человека подвергаются постоянному воздействию внутренних и внешних факторов (радиация, ионизирующее облучение), приводящему к повреждению структуры ДНК. К одним из внутренних механизмов образования разрывов ДНК относят V(D)J (Variable, Diversity and Joining) рекомбинацию генов Т- и В-лимфоцитов, которая катализируется нуклеазами RAG1/RAG2 и приводит к образованию более 1012 уникальных рецепторов Т- и В-лимфоцитов [2].

Эволюционно существует ряд механизмов восстановления двуцепочечных разрывов ДНК, к которым относят гомологичную и негомологичную репарации ДНК. Одним из ключевых белков негомологичной репарации ДНК является белок Cernunnos, кодируемый геном *NHEJ1*, который локализован на длинном плече хромосомы 2. К другим компонентам пути негомологичной репарации ДНК относят ДНК-лигазу IV, XRCC4, Artemis и ДНК-РКс (каталитическая субъединица ДНК-зависимой протеинкиназы), дефицит которых способствует развитию хорошо

описанных синдромов хромосомной нестабильности (рис. 1) [1].

В 2003 г. Y. Dai et al. описали пациента с фенотипом тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, с задержкой физического развития и повышенной радиочувствительностью. Однако по результатам генетического исследования дефектов в известных на тот момент генах, ответственных за нарушение репарации ДНК, обнаружено не было [3]. Спустя 2 года P. Ahnesorg et al. идентифицировали белок массой 33кДа, сходный по структуре с XRCC4, таким образом, назвав его XRCC4-подобным фактором или XLF (Cernunnos) [4].

В последней классификации врожденных дефектов иммунитета (IEI, Inborn Errors of Immunity) Международного союза иммунологических обществ (IUIS, International Union of Immunological Societies) дефицит белка Cernunnos классифицируется как тяжелый комбинированный иммунодефицит с иммунологическим фенотипом Т-В-NK+ [5]. Общими фенотипическими особенностями пациентов с нарушением негомологичной репарации ДНК в результате дефекта *NHEJ1* являются микроцефалия, «птичий» черты лица и задержка физического развития [6–8]. В клинической картине пациентов с дефицитом белка Cernunnos ведущими являются следующие проявления: инфекционные осложнения в рамках



комбинированного иммунодефицита, цитопении, аутоиммунные осложнения [9].

В данной статье представлены клинические наблюдения пациентов с ПИДС с дефектом белка Cernunnos, описаны этапы диагностического поиска и выбор терапевтической тактики.

#### Клинические наблюдения

##### Пациентка № 1

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась с нормальными массово-ростовыми показателями. Родители пациентки не находятся в кровном родстве.

В раннем возрасте эпизодов тяжелых инфекционных заболеваний не отмечалось.

С первых месяцев жизни пациентка наблюдалась гематологом в связи с наличием умеренной лейкопении (нейтропения, лимфопения). По данным контрольных гемограмм на первом году жизни: лейкоциты 2,5–3 тыс/мкл, нейтрофилы 1,2–1,4 тыс/мкл.

В возрасте 6 лет у пациентки отмечался эпизод тяжелой респираторной инфекции с катаральными проявлениями, фебрильной лихорадкой. По данным рентгенологического исследования: течение бронхита (пневмония?), двусторонний гайморит. Лабораторно: воспалительная активность (СРБ 30 мг/л), в гемограмме – трехростковая цитопения (табл. 1). По совокупности данных у пациентки была заподозрена апластическая анемия. По данным миелограммы – признаки гипоплазии кроветворения. При цитогенетическом исследовании костного мозга хромосомных перестроек не обнаружено. Тест с диэпоксиданом (ДЭБ-тест) отрицательный. Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) не обнаружен. Выполнено определение длины теломер – в пределах нормальных значений. Пациентке проводилась комбинированная противомикробная терапия с положительным эффектом.

Обращали на себя внимание фенотипические особенности пациентки: задержка физического развития (рост и масса тела ниже 3-го перцентиля), микроцефалия (окружность головы 45 см – ниже



Рис. 2. Внешний вид пациентки № 1.

3-го перцентиля), прогнатия, «птичьи» черты лица (рис. 2).

Учитывая особенности фенотипа, глубокую лимфопению, цитопению, у пациентки было заподозрено наличие ПИДС.

С целью окончательной верификации диагноза выполнено полноэкзомное секвенирование методом NGS, по результатам которого выявлены 2 описанных в литературе патогенных варианта в гене *NHEJ1* – в экзоне 5 с.532 C>T p.Arg179Ter, в интроне 4 в сайте сплайсинга с.530-2A>T. При проведении генетического исследования по методу Сэнгера у родителей пациентки доказано транс-положение данных вариантов. Таким образом, у пациентки был диагностирован первичный комбинированный иммунодефицит, синдром хромосомной нестабильности с дефицитом белка Cernunnos.

Пациентка впервые госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в мае 2023 г. в возрасте 6 лет.

Лабораторно у пациентки сохранялась двухростковая цитопения (нейтропения, тромбоцитопения). По данным иммунофенотипирования лимфоцитов: выраженная Т-клеточная лимфопения, практически полное отсутствие В-клеток (табл. 1). При исследовании концентрации сывороточных иммуноглобулинов – гипогаммаглобулинемия; также отмечалось выраженное снижение уровня TREC/KREC (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторные показатели пациентов № 1 и № 2

Показатели	Пациентка № 1	Пациентка № 2	Норма
Лейкоциты, тыс/мкл	0,73–2,12	1,6–1,9	6,05–9,85
Нейтрофилы, тыс/мкл	0,4–0,7	0,5–0,7	1,5–8,5
Гемоглобин, г/л	79–114	117–126	115–138
Тромбоциты, тыс/мкл	12–84	186–205	204–356
CD3+(T-lym), тыс/мкл	0,66	0,25	1,61–4,23
CD45RA+CD197+(T-naïve cells), %	57,81	–	–
CD4+(Th-cells), тыс/мкл	0,26	0,13	0,9–2,86
CD8+(Tc-cells), тыс/мкл	0,26	0,11	0,63–1,91
CD19+(B-cells), тыс/мкл	0,01	0,01	0,7–1,3
Switched B memory cells, %	5,5	–	–
CD3–CD16+CD56+Lym(NK-cells), тыс/мкл	0,2	–	0,1–1,33
IgG, г/л	6,0	0,46	6,8–15,4
IgM, г/л	0,39	0,17	0,8–1,6
IgA, г/л	Не детектируется	Не детектируется	0,3–1,5
TREC, коп/мкл	5,9	230	30–327
KREC, коп/мкл	45,6	0	75–541

Общая характеристика пациентов № 1 и № 2

Показатели	Пациентка № 1	Пациентка № 2
Пол	Женский	Женский
Дебют заболевания	Первые месяцы жизни	Первые месяцы жизни
Возраст на момент постановки диагноза, годы	6	4
Текущий возраст, годы	6	8
Отставание в физическом развитии	Да	Да
Микроцефалия	Да	Да
«Птичьи» черты лица	Да	Да
Респираторные инфекции	Да	Да
Другие инфекции	Нет	Нет
Аутоиммунные осложнения	Нет	Нет
Цитопения	Да	Да
Неврологический дефицит	Нет	Нет
Алло-ТГСК	Нет	Да

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентки выявлены диффузные изменения легочного интерстиция. По данным микробиологического исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа – причинно значимых патогенов не выявлено, что не позволяет исключить специфическое поражение легочной ткани.

Пациентке была инициирована заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов, профилактическая противомикробная терапия ко-тримоксазолом и позаконзалом.

Учитывая высокий риск жизнеугрожающих инфекционных осложнений на фоне комбинированного иммунодефицита, злокачественных новообразований, аутоиммунных осложнений, прогрессирующую цитопению, единственным куративным методом лечения пациентки является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В настоящее время идет поиск неродственного донора для проведения алло-ТГСК.

#### Пациентка № 2

Анамнез жизни пациентки не отягощен. С первых месяцев жизни у пациентки отмечалась лейкопения (нейтропения и лимфопения) (табл. 1). По данным миелограммы – сужение лейкоцитарного ростка с преобладанием зрелых форм. По данным иммунологического обследования в возрасте 4 мес.: CD3+ 0,15 тыс/мкл, CD19+ 0,18 тыс/мкл, гипогаммаглобулинемия – IgA 0,3 г/л, IgM 0,33 г/л, IgG 3,84 г/л.

С раннего возраста у пациентки отмечались частые респираторные заболевания с катаральными проявлениями и лихорадкой.

Проводилась заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином, стимуляция гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) под контролем гемограммы.

С первых лет жизни обращали на себя внимание фенотипические особенности: задержка физического развития, «птичьи» черты лица.

По данным контрольного иммунологического исследования в возрасте 4 лет на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (2018): глубокая Т- и

В-клеточная лимфопения, выраженное снижение TREC и KREC, а также агаммаглобулинемия (табл. 1). По данным контрольной миелограммы – гипоплазия кроветворения; цитогенетических перестроек в клетках костного мозга не выявлено. ДЭБ-тест отрицательный. Длина теломер в пределах возрастных значений.

С целью окончательной верификации диагноза выполнено полноэкзомное секвенирование методом NGS: выявлены 2 патогенных описанных в литературе варианта в гене *NHEJ1* с.325 C>T, p.Arg109\*, с.679 C>T, p.Gln227\* в гетерозиготном состоянии. При проведении генетического исследования по методу Сэнгера у родителей пациентки подтверждено транс-положение мутаций. Таким образом, у пациентки верифицирован диагноз: первичный комбинированный иммунодефицит, синдром хромосомной нестабильности с дефицитом белка Cernunnos.

В качестве единственного куративного метода терапии пациентке была успешно выполнена алло-ТГСК от неродственного донора. В настоящее время пациентке 8 лет, у нее сохраняются полный донорский химеризм, полная иммунная реконституция и стабильный соматический статус.

В табл. 2 представлена общая характеристика пациентов № 1 и № 2.

#### Обсуждение

Белок Cernunnos является основным «игроком» негомологичной репарации ДНК на протяжении всего клеточного цикла (особенно в G1). Он опосредует лигирование разорванных двойных цепей ДНК без какой-либо необходимости в гомологичной матрице. Более того, *NHEJ1* участвует в генерации репертуара Т-клеточных рецепторов и иммуноглобулинов. Следовательно, патогенные варианты с потерей функции в гене *NHEJ1* приводят к развитию клиники комбинированной или тяжелой комбинированной иммунной недостаточности [10].

Иммунологический фенотип пациентов с дефицитом Cernunnos в большинстве случаев характеризуется отсутствием или выраженным снижением Т- и В-клеток при наличии НК-лимфоцитов, так как

НК-лимфоциты не подвергаются V(D)J рекомбинации. Аналогичный фенотип был у наших пациентов, описанных в статье. Однако в настоящее время опубликованы два клинических случая пациентов из Ирана с двумя вариантами в гене *NHEJ1* в гомозиготном состоянии с иммунофенотипом Т-В+НК+ [9, 11].

При исследовании концентрации иммуноглобулинов у пациентов с дефицитом *Cernunnos* у большинства пациентов были выявлены низкие значения IgG и IgA при нормальных или сниженных значениях IgM, что связано с нарушением созревания В-лимфоцитов [9, 12, 13].

Инфекционные осложнения у данной группы пациентов представлены преимущественно инфекциями респираторного тракта, описаны инфекционные энтероколиты, абсцессы перианальной области, инфекции мочеполовой и гепатобилиарной системы, кандидоз полости рта, один случай БЦЖ-ассоциированного лимфаденита [9, 11]. У нами наблюдаемых пациентов инфекционный анамнез также был представлен инфекциями респираторного тракта.

К числу клинических проявлений при дефиците белка *Cernunnos* могут быть отнесены также аутоиммунные осложнения, среди которых ведущую роль занимает аутоиммунная гемолитическая анемия [8, 9].

Как и для всех пациентов с синдромом хромосомной нестабильности у пациентов с дефицитом белка *Cernunnos* высокий риск развития злокачественных новообразований в связи с высокой частотой соматических мутаций, имеющих нередко протоонкогенную направленность [14]. В настоящее время описан случай диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с интракраниальной локализацией у пациента 2 лет с дефектом *NHEJ1* [15].

Доказана роль белка *Cernunnos* в активности теломеразы. Это объясняет механизм преждевременного старения гемопоэтических стволовых клеток мышей с дефицитом *Cernunnos*, что приводит к прогрессирующей цитопении [16]. Наличие цитопении в дебюте заболевания, наряду с укороченными теломерами и фенотипическими особенностями, нередко ставит на первый план в диагностическом поиске врожденные апластические анемии, в т.ч. анемию Фанкони [12]. У пациенток, описанных в статье, с раннего возраста отмечалась лейкопения (лимфопения, нейтропения). У пациентки № 1 с возраста 6 лет на фоне инфекционного эпизода была диагностирована трехкратная цитопения, в динамике сохранялись стойкая лейкопения и тромбоцитопения. У обеих пациенток одними из первых среди дифференциальных диагнозов были исключены апластические состояния. Длина теломер у пациенток была в пределах референсных значений, однако нельзя исключить вероятность уменьшения длины теломер с возрастом.

По данным последнего обзора литературы (2022), описано 20 различных генетических вариантов у 49 пациентов с дефицитом белка *Cernunnos* [9]. В настоящее время нет данных о существовании корреляции между генотипом и фенотипом заболевания. Имеются опубликованные данные о том, что пациенты старше 8 лет без каких-либо тяжелых инфекцион-

ных осложнений имеют либо миссенс-мутации, либо мутации в сайте сплайсинга с сохранением определенного количества абберантного белка [6, 7, 17].

В статье F. Sheikh et al. сообщается о 3 сибсах от близкородственного брака из Саудовской Аравии, у которых по совокупности клинико-лабораторных данных был диагностирован первичный иммунодефицит с хромосомной нестабильностью. У всех пациентов были фенотипические особенности в виде «птичьих» черт лица, микроцефалии и задержки роста. По данным генетической диагностики, у данных пациентов были выявлены варианты в гене *NHEJ1* с.390+1G>C в гомозиготном состоянии. Двое сибсов из этой семьи, мужчина 30 лет и мальчик 14 лет, живы по настоящее время. Их сестра умерла в возрасте 20 лет от тяжелого инфекционного процесса. В клинической картине всех пациентов присутствовали частые инфекции респираторного тракта и легких, лабораторно – тяжелая лимфопения, гипогаммаглобулинемия, панцитопения [17].

Единственной куративной опцией пациентов с дефектом белка *Cernunnos* является проведение алло-ТГСК. Однако, как и для большинства пациентов с синдромом хромосомной нестабильности, у пациентов с данным дефектом высокий риск развития токсических осложнений на фоне применения химиотерапии в рамках кондиционирования. Первая успешная алло-ТГСК пациенту с дефектом *NHEJ1* с использованием кондиционирования пониженной интенсивности была проведена в Италии [18]. Также опубликованы 2 успешных опыта алло-ТГСК без применения кондиционирования у пациентов из Турции [19]. По одним из последних данных на большой группе пациентов (77 человек) с нарушением репарации ДНК, в т.ч. с дефектом *NHEJ1*, с использованием разных режимов кондиционирования, общая выживаемость составила 69%. Выживаемость была выше у пациентов с использованием редуцированных режимов кондиционирования за счет снижения смертности от токсических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде [20]. По последним опубликованным данным: 17 из 19 пациентов с дефицитом *Cernunnos* успешно перенесли алло-ТГСК и достигли иммунной реконституции [9].

## Заключение

Таким образом, дефицит белка *Cernunnos* должен рассматриваться в числе дифференциальных диагнозов у пациентов с микроцефалией, задержкой развития и комбинированным иммунодефицитом. Наличие панцитопении в дебюте заболевания нередко приводит к ложному дифференциальному диагнозу. К числу диагностических методов для окончательной верификации диагноза относится проведение генетического анализа методом секвенирования нового поколения.

Ранняя постановка диагноза и проведение алло-ТГСК позволяют предупредить развитие тяжелых инфекционных и аутоиммунных осложнений, уменьшают риск развития злокачественных новообразований, что сказывается на качестве жизни пациентов и смертности.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Avedova A.Ya.  0000-0002-9399-6534

Roppelt A.A.  0000-0001-5132-1267

Rodina Yu.A.  0000-0001-9857-4456

Deripapa E.V.  0000-0002-9083-4783

Shcherbina A.Yu.  0000-0002-3113-4939

## Список литературы

1. Slatter MA, Gennery AR. Update on DNA-double strand break repair defects in combined primary immunodeficiency. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020 Jul 9; 20 (10): 57. DOI: 10.1007/s11882-020-00955-z.
2. Gennery A. Recent advances in understanding RAG deficiencies. *F1000Res.* 2019; 8: pii: F1000 Faculty Rev-148. DOI: 10.12688/f1000research.17056.1
3. Dai Y, Kysela B, Hanakahi LA, et al. Nonhomologous end joining and V(D)J recombination require an additional factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003 Mar 4; 100 (5): 2462–2467. DOI: 10.1073/pnas.0437964100.
4. Ahnesorg P, Smith P, Jackson SP. XLF interacts with the XRCC4-DNA ligase IV complex to promote DNA nonhomologous end-joining. *Cell.* 2006 Jan 27; 124 (2): 301–313. DOI: 10.1016/j.cell.2005.12.031.
5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J. Clin. Immunol.* 2020 Jan; 40 (1): 66–81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x.
6. Buck D, Malivert L, Chasseval R, et al. Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. *Cell.* 2006 Jan 27; 124 (2): 287–299. DOI: 10.1016/j.cell.2005.12.030.
7. Dutranoy V, Demuth I, Baumann U, et al. Clinical variability and novel mutations in the *NHEJ1* gene in patients with a Nijmegen breakage syndrome-like phenotype. *Hum. Mutat.* 2010 Sep; 31 (9): 1059–1068. DOI: 10.1002/humu.21315.
8. Turul T, Tezcan I, Sanal O. Cernunnos deficiency: a case report. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21 (4): 313–316. PMID: 21721379.
9. Jamee M, Fard NK, Fallah S, et al. Cernunnos defect in an Iranian patient with T-B+ NK+ severe combined immunodeficiency: A case report and review of the literature. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2022 Aug; 10 (8): e1990. DOI: 10.1002/mgg3.1990.
10. Sharma R, Lewis S, Wlodarski MW. DNA repair syndromes and cancer: insights into genetics and phenotype patterns. *Front. Pediatr.* 2020 Oct 23; 8: 570084. DOI: 10.3389/fped.2020.570084.
11. Yazdani R, Abolhassani H, Tafaroji J, et al. Cernunnos deficiency associated with BCG adenitis and autoimmunity: First case from the national Iranian registry and review of the literature. *Clin. Immunol.* 2017 Oct; 183: 201–206. DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.007.
12. Cipe FE, Aydogmus C, Hocaoglu AB, et al. Cernunnos/XLF Deficiency: A Syndromic Primary Immunodeficiency. *Case Rep. Pediatr.* 2014; 2014: 614238. DOI: 10.1155/2014/614238.
13. Frizinsky S, Rechavi E, Barel O, et al. Novel *NHEJ1* pathogenic variant linked to severe combined immunodeficiency, microcephaly, and abnormal T- and B-cell receptor repertoires. *Front. Pediatr.* 2022 Jul 27; 10: 883173. DOI: 10.3389/fped.2022.883173.
14. Депунана Е.В., Швец О.А., Абрамов Д.С. и др. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016; 15 (1): 61–65. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-61-65.
15. Patiroglu T, Akar H, Burg M, Kontas O. A case of XLF deficiency presented with diffuse large B cell lymphoma in the brain. *Clin. Immunol.* 2015; 161 (2): 394–395. DOI: 10.1016/j.clim.2015.06.009.
16. Avagyan S, Churchill M, Yamamoto K, et al. Hematopoietic stem cell dysfunction underlies the progressive lymphocytopenia in XLF/Cernunnos deficiency. *Blood.* 2014; 124 (10): 1622–1625. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574863.
17. Sheikh F, Hawwari A, Alhissi S, et al. Loss of *NHEJ1* Protein Due to a Novel Splice Site Mutation in a Family Presenting with Combined Immunodeficiency, Microcephaly, and Growth Retardation and Literature Review. *J. Clin. Immunol.* 2017 Aug; 37 (6): 575–581. DOI: 10.1007/s10875-017-0423-5.
18. Faraci M, Lanino E, Micalizzi C, et al. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for Cernunnos-XLF deficiency. *Pediatr. Transplant.* 2009; 13 (6): 785–789. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01028.x.
19. Cagdas D, Цзгвр ТТ, Asal GT, et al. Two SCID cases with Cernunnos-XLF deficiency successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2012; 16 (5): E167–71. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01491.x.
20. Slack J, Albert M, Balashov D, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Jan; 141 (1): 322–328.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.036.

Ю.А. Козлов<sup>1–3</sup>, С.С. Полоян<sup>1,3</sup>, А.С. Страшинский<sup>1</sup>, Э.В. Сапухин<sup>1</sup>,  
А.П. Рожанский<sup>3</sup>, А.А. Быргазов<sup>3</sup>, С.А. Муравьев<sup>3</sup>, К.А. Ковальков<sup>4,5</sup>,  
В.М. Капуллер<sup>6</sup>, А.Н. Наркевич<sup>7</sup>

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ С КИСТОЗНОЙ ФОРМОЙ УДВОЕНИЯ ПИЩЕВОДА

<sup>1</sup>ОГАУЗ Детская областная клиническая больница, г. Иркутск; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Иркутск; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Иркутск; <sup>4</sup>ГАУЗ Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова, г. Кемерово; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Кемерово, РФ; <sup>6</sup>Университетский Медицинский Центр Ассута, Медицинский факультет университета им. Бен-Гуриона в Негеве, г. Ашдод, Израиль; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, РФ



Цель настоящего исследования состоит в том, чтобы поделиться первоначальным опытом использования робота для торакоскопического удаления кистозного удвоения пищевода и изучить, может ли робот в будущем участвовать в операциях на грудном отделе пищевода. В настоящем сообщении представлено описание клинического наблюдения робот-ассистированного лечения кистозной опухоли пищевода у пациентки в возрасте 9 лет с использованием робота Versius. Процедуру выполняли с использованием трех роботических модулей — оптического (10 мм, 3D-визуализация) и двух инструментальных (5 мм). Применяли дополнительный 5-мм порт для подачи шовного материала и нероботизированных инструментов. Использовали двухлегочную традиционную вентиляцию легких. Аспирация кисты перед окончательной резекцией облегчала торакоскопическую визуализацию и способствовала удалению образца без необходимости мини-торакотомии. Операция заключалась в продольном рассечении мышечного слоя пищевода и энуклеации кистозного образования с последующим укрытием мышечного дефекта пищевода для обеспечения целостности его просвета. Общее время операции — 155 мин. Длительность инсталляции робота (время докинга) — 15 мин. Продолжительность основного этапа процедуры — 140 мин. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не регистрировалось. Гистологическое исследование продемонстрировало признаки, соответствующие кистозной форме удвоения пищевода с наличием в его строении эктопической слизистой оболочки желудка. Ребенок находился в больнице на протяжении 7 дней. Во время всего периода наблюдения рецидива заболевания не наблюдалось, повторные операции не потребовались. Контрольная фиброэзофагогастроскопия демонстрировала ровный профиль слизистой оболочки пищевода без признаков наличия опухолевой массы. Заключение: использование робот-ассистированного торакоскопического хирургического доступа является безопасным и эффективным методом лечения кистозной формы удвоения грудного отдела пищевода.

**Ключевые слова:** робот-ассистированная торакоскопическая хирургия, удвоение пищевода, дети.

**Цит.:** Ю.А. Козлов, С.С. Полоян, А.С. Страшинский, Э.В. Сапухин, А.П. Рожанский, А.А. Быргазов, С.А. Муравьев, К.А. Ковальков, В.М. Капуллер, А.Н. Наркевич. Использование робот-ассистированной торакоскопической хирургии у ребенка 9 лет с кистозной формой удвоения пищевода. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 118–124. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-118-124.

### Контактная информация:

**Козлов Юрий Андреевич** — д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Тел.: (395) 229-15-66  
[yuriherz@hotmail.com](mailto:yuriherz@hotmail.com)  
Статья поступила 25.09.23  
Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

**Kozlov Yuriy Andreevich** — Doctor of Medical  
Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS  
Phone: (395) 229-15-66  
[yuriherz@hotmail.com](mailto:yuriherz@hotmail.com)  
Received on Sep. 25, 2023  
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

## ROBOT-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY IN A NINE YEARS OLD PEDIATRIC PATIENT WITH A CYSTIC FORM OF DUPLICATION OF THE ESOPHAGUS

<sup>1</sup>Irkutsk Oblast Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Irkutsk, <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, <sup>4</sup>Kuzbass Kemerovo Oblast Regional Children's Clinical Hospital named after Yu.A. Atamanov, Kemerovo, <sup>5</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia; <sup>6</sup>Samson Assuta Ashdod University Medical Center with the School of Medicine of the Ben Gurion University of the Negev, Ashdod, Israel; <sup>7</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk Krai, Russia

**Purpose of this research was to share the Russia's first clinical experience in the use of robot for thoracoscopic removal of cystic esophageal duplication and to explore whether robot could be involved in further thoracic esophageal surgeries. Authors represent a report of a clinical case of robot-assisted surgical treatment of a cystic tumor of the esophagus in a patient aged 9 y/o using the Versius Surgical Robot. The procedure was performed using three robotic modules – optical (10 mm, 3D visualization) and the two instrumental (5 mm each). An additional 5 mm port was used to deliver suture material and non-robotic instruments. Two-lung traditional ventilation was used during the surgical intervention. Aspiration of the cyst before final resection facilitated thoracoscopic visualization and removal of the specimen without the need for a mini-thoracotomy. The surgical intervention consisted of a longitudinal dissection of the muscular layer of the esophagus and enucleation of the cystic formation followed by covering of the muscular defect of the esophagus in order to ensure the integrity of its lumen. The total intervention duration was 155 minutes, of which the duration of robot installation (docking time) was 15 minutes and the duration of the main stage of the procedure was 140 minutes. No intraoperative or postoperative complications were recorded. Histological examination demonstrated the signs of the cystic form of duplication of the esophagus with the presence of ectopic gastric mucosa in its structure. The patient stayed in the hospital for seven days; there was no relapse of the disease observed during the entire observation period and therefore no repeated interventions were required. The subsequent control fibroesophagogastroscope demonstrated a smooth profile of the esophageal mucosa without signs of a tumor mass. Conclusion: the use of robot-assisted thoracoscopic surgical access is a safe and effective method for treating cystic duplication of the thoracic esophagus.**

**Keywords:** robot-assisted thoracoscopic surgery, duplication of the esophagus, children.

**For citation:** Yu.A. Kozlov, S.S. Poloyan, A.S. Strashinskiy, E.V. Sapukhin, A.P. Rozhanskiy, A.A. Byrgazov, S.A. Muravyov, K.A. Kovalkov, V.M. Kapuller, A.N. Narkevich. Robot-assisted thoracoscopic surgery in a nine years old pediatric patient with a cystic form of duplication of the esophagus. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (2): 118–124. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-118-124.

Удвоения желудочно-кишечного тракта встречаются у 1 из 4500 новорожденных, при этом примерно 20% этих пороков развития представляют собой удвоения пищевода (УП) [1, 2], что делает их редкими заболеваниями. Несмотря на свою редкость, дубликации передней кишки уступают по частоте только нейрогенным опухолям, выступающим в роли опухолевидных образований заднего средостения у детей [3]. Наблюдаются 3 морфологических формы УП: кистозное, тубулярное или дивертикулярное. Кистозные варианты являются наиболее распространенным типом заболевания. У 50% пациентов наблюдается эктопия слизистой оболочки (СО) желудка, что является источником осложнений [4].

Подавляющее большинство УП являются доброкачественными на протяжении всей жизни, хотя

малигнизация была описана у взрослых пациентов [1]. Симптомы УП обычно появляются в раннем возрасте – у большинства пациентов на протяжении первых 2 лет жизни. Наиболее частыми проявлениями УП являются респираторные симптомы, вторичные по отношению к компрессии дыхательных путей [5]. Другие менее распространенные симптомы связаны с наличием эктопической желудочной ткани и могут включать кровотечение и инфицирование кисты пищевода [6].

Визуализация кистозного УП обычно выполняется с помощью рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, произведенных в связи с респираторными симптомами либо случайно. Было показано, что задне-передние и боковые обзорные рентгенограммы выявляют более 90% пораже-

ний [7]. Далее для полной характеристики опухолевой массы, расположенной в заднем средостении, необходимо выполнение КТ грудной клетки, которая помогает определить анатомические взаимоотношения кисты и охарактеризовать сопутствующие заболевания, если они есть.

Как правило, хирургическое лечение рекомендуется при всех УП. Причины этого многообразны, в основном они связаны с риском инфицирования кисты, угрозой кровотечения, эрозии, перфорации и злокачественного перерождения. Планирование операции осуществляется на основе индивидуальных особенностей кистозного удвоения. Доступ первоначально диктуется уровнем поражения — шейным, грудным или торакоабдоминальным. О дупликациях, расположенных на уровне шеи, сообщается реже, чем о дупликациях, находящихся в грудной клетке [8]. В этих случаях наиболее приемлем шейный доступ. Все остальные формы УП подлежат удалению доступом через грудную клетку или комбинированным доступом при торакоабдоминальном типе аномалии. Полное иссечение остается стандартом лечения, так как фенестрация кисты или марсупиализация приводят к высокой частоте рецидивов. В настоящее время наблюдается тенденция к использованию минимально инвазивного доступа. Доказано, что торакоскопия эффективна и безопасна при удалении дупликаций пищевода, расположенных в грудном отделе [9, 10].

Робот-ассистированная торакоскопическая хирургия (RATS – Robot-Assisted Thoracoscopic Surgery) получает все большее признание у взрослых хирургов, занимающихся лечением заболеваний пищевода. У детей RATS находится пока в стадии обсуждения. Первые результаты применения хирургических роботов, полученные в урологии и абдоминальной хирургии, обнадеживают [11]. Областью хирургии, где робот предлагает наилучшие преимущества для большого числа пациентов детского возраста, является урология, где ограниченное число хирургов в настоящее время регулярно выполняют пиелопластику и неимплантацию мочеточников [12]. Точно также робот успешно используется в хирургии желчного пузыря, где робот позволяет выполнять тонкие маневры эндоскопически в пределах небольшого операционного поля. Сообщается, что безопасность и эффективность роботизированной лапароскопической хирургии в детской популяции аналогична стандартным и лапароскопическим операциям [13]. Тем не менее было зарегистрировано очень мало случаев использования RATS у детей [14].

Цель настоящего исследования состоит в том, чтобы поделиться первоначальным опытом использования робота для торакоскопического удаления кистозного УП и изучить, может ли робот в будущем участвовать в операциях на пищеводе. Единичный характер выполнения роботизированных операций на пищеводе не позволяет провести статистический анализ эффективности этого нового хирургического подхода. Однако на этом раннем этапе развивающегося роботизированному сообществу важно быть в

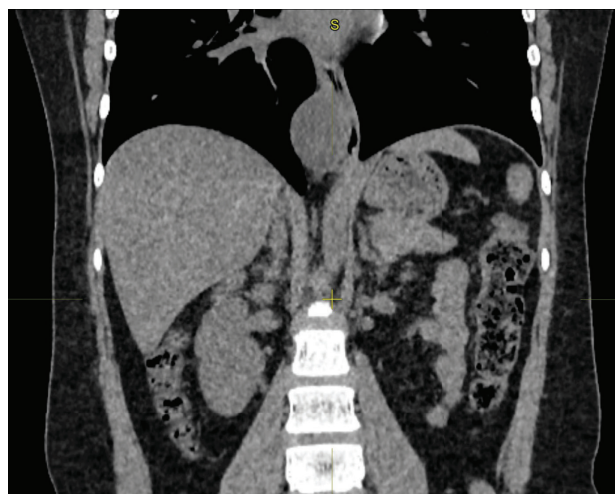


Рис. 1. КТ кистозного УП у наблюдаемого пациента.

курсе даже предварительных выводов в отношении воспроизводимости такого подхода у детей.

В настоящем исследовании представим описание клинического наблюдения робот-ассистированного лечения кистозной опухоли пищевода у пациента в возрасте 9 лет с использованием робота Versius. Первоначальный диагноз был установлен случайно на основании данных рентгенографии грудной клетки, произведенной по поводу острого бронхита. Рентгеновское исследование демонстрировало однородную опухолевую массу диаметром около 5 см, расположенную паравертебрально. Окончательный диагноз был установлен с помощью КТ грудной клетки и брюшной полости (рис. 1), которая указывала на наличие кистозной опухоли, расположенной в стенке нижней трети грудного отдела пищевода. Фиброзофагогастроскопия демонстрировала однородную опухолевую массу диаметром 5 см, расположенную в подслизистом слое пищевода.

Преимущества, риски и ожидания от RATS были подробно разъяснены пациенту и его родителям. Больница, в которой проводилось исследование, представляет собой многопрофильный центр медицинской помощи детям с несколькими хирургическими отделениями, в одном из которых используется роботизированная платформа. Старт программы робот-ассистированной хирургии был осуществлен в рамках клинических испытаний, одобренных Росздравнадзором РФ, и начинался со стандартных лапароскопических процедур, таких как кистэктомия, холецистэктомия и фундопликация. Мы расценивали эти процедуры как операции, обеспечивающие нас «базовыми навыками» роботической хирургии, которыми необходимо было овладеть, прежде чем переходить к более сложным процедурам. После первых 50 операций мы почувствовали себя более уверенно, что позволило перейти к более сложным лапароскопическим и торакоскопическим процедурам.

Мы использовали хирургический робот нового поколения Versius производства компании CMR (Великобритания). Консоль хирурга располагалась в операционной так, чтобы хирург-оператор видел пациента боковым зрением постоянно. Монитор

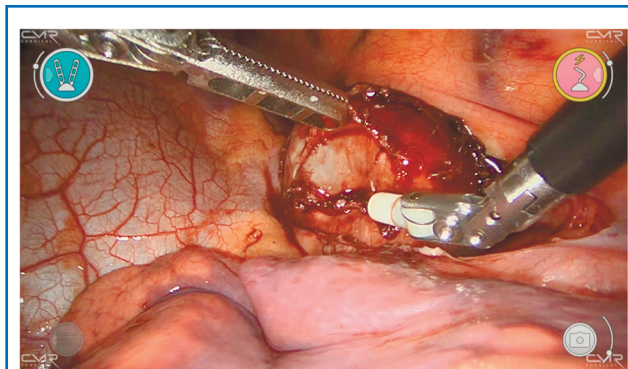


Рис. 2. Робот-ассистированное лечение кистозного УП у наблюдаемого пациента – этап эзофагомиеотомии над кистой.

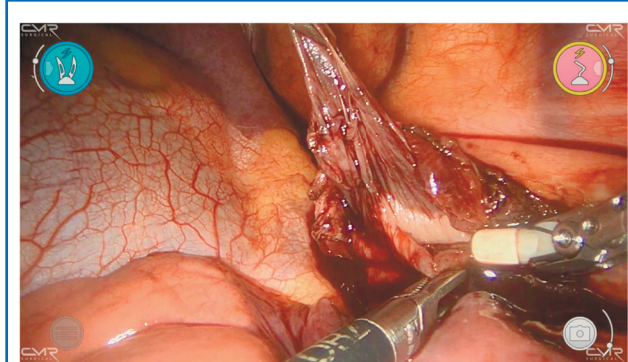


Рис. 3. Робот-ассистированное лечение кистозного УП у наблюдаемого пациента – этап энуклеации кисты.



Рис. 4. Робот-ассистированное лечение кистозного УП у наблюдаемого пациента – этап ушивания мышечного дефекта.

для хирурга-ассистента размещали у ног пациента. Визуализационный блок располагали с левой стороны от пациента. Инструментальные блоки размещали краниально с правой и левой стороны от пациента таким образом, чтобы не было наружного конфликта между манипуляторами.

Процедуру выполняли с использованием трех роботических модулей – оптического (10 мм, 3D-визуализация) и двух инструментальных (5 мм). Применяли дополнительный 5-мм порт для подачи шовного материала и нероботизированных инструментов. Пациент был помещен в боковое положение с подложенным валиком, предназначенным для расширения межреберных промежутков. Углекислый газ ( $\text{CO}_2$ ) инсуффлировали в грудную клетку со скоростью потока 0,5 л/мин. На протяжении всего вмешательства в грудной клетке поддерживали положительное

давление 5 мм рт. ст., необходимое для коллапса легкого. Использовали двухлегочную традиционную вентиляцию легких. Аспирация кисты перед окончательной резекцией облегчала торакоскопическую визуализацию и способствовала удалению образца без необходимости мини-торакотомии. Операция заключалась в продольном рассечении мышечного слоя пищевода и энуклеации кистозного образования с последующим укрытием мышечного дефекта пищевода для обеспечения целостности его просвета.

После инспекции плевральной полости было установлено, что киста пищевода располагалась в задней части реберно-диафрагмального синуса, соприкасаясь с позвоночным столбом. Parietalная плевро над образованием была рассечена с использованием коагуляционного крючка. Следующим шагом произведена продольная миотомия нижней трети пищевода (рис. 2) строго над кистозной дупликацией. Стенка кисты была вскрыта, содержимое в виде слизи было аспирировано, после чего оболочка была окончательно энуклеирована без повреждения слизистой оболочки материнского сегмента и удалена через ассистентский порт (рис. 3). Мышечный слой пищевода был восстановлен путем наложения отдельных швов PDS II 5/0 (рис. 4).

Пациент после окончания операции находился в палате интенсивной терапии на протяжении периода времени, когда у него восстанавливалось сознание и он начинал самостоятельно принимать пищу. Ребенок находился под наблюдением с обязательным посещением хирурга через 1 и 3 месяца после операции. Объективная оценка эффективности выполненной операции базировалась на выполнении контрольной фиброэзофагогастроскопии.

Общее время операции составило 155 мин. Длительность инсталляции робота (время докинга) составила 15 мин. Продолжительность основного этапа процедуры – 140 мин. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не регистрировалось. Гистологическое исследование продемонстрировало признаки, соответствующие кистозной форме УП с наличием в его строении эктопической слизистой оболочки желудка. Желудочный зонд был удален на следующий день после операции. Пациент смог самостоятельно принимать пищу. Ребенок находился в больнице на протяжении 7 дней.

На протяжении всего периода наблюдения рецидива заболевания не наблюдалось, повторные операции не потребовались. Контрольная фиброэзофагогастроскопия демонстрировала ровный профиль слизистой оболочки пищевода без признаков наличия опухолевой массы.

### Обсуждение

В настоящем исследовании мы сообщаем о своей первой робот-ассистированной торакоскопической операции, выполненной у ребенка с кистозным удвоением нижней трети пищевода. Эта публикация является одной из немногих, посвященных изучению роботизированного торакоскопического подхода у детей [14]. В популяции взрослых больных RATS используется чаще и предлагает преимущества, ана-

логичные достоинства торакоскопии с точки зрения продолжительности пребывания в стационаре, уровня послеоперационной боли, осложнений и косметических результатов [15].

Аналогичные тенденции были выявлены в одном из первых исследований, посвященных изучению опыта выполнения RATS у детей [14]. Эти процедуры сопровождалось таким же сокращением времени пребывания в стационаре, как и торакоскопия, но с более низким уровнем конверсий в открытые операции. Общее время операции было больше по сравнению с торакоскопией, но включало необходимое для инсталляции робота подготовительное время (время докинга).

Ограниченное рабочее пространство является главным препятствием широкого использования RATS у детей. Кроме того, узкие межреберные промежутки не позволяют установить троакары известных роботических платформ, имеющих диаметр 8 мм. Этот недостаток особенно очевиден в неонатальной и младенческой хирургии, как и необходимая для эффективных манипуляций внутренняя длина инструментов, которая должна составлять не менее 5 см, что тоже является ограничением RATS в детском возрасте [16]. На примере эксперимента А. Thakre и соавт. было установлено, что никакая хирургическая задача не может быть выполнена роботом da Vinci в кубе с гранями, имеющими длину 40 мм, из-за риска и опасности внешних столкновений рук робота [17].

По этим причинам использование RATS у детей ранее описывалось в виде небольших серий или отдельных случаев, выполненных преимущественно у детей старшего возраста [18, 19].

Из-за небольшого рабочего пространства грудной клетки использование RATS у детей ограничено. Наиболее частыми роботизированными кардиоторакальными вмешательствами, выполняемыми у детей, являются пластика диафрагмальной грыжи, лобэктомия, удаление бронхогенной кисты или кисты средостения, кардиомиотомия Heller при ахалазии пищевода, анастомоз пищевода при его атрезии [14].

Роботизированная пластика диафрагмальной грыжи была успешно проведена у младенцев и даже у новорожденных [20]. М. Durand и соавт. сообщили о серии лобэктомий у детей для лечения тяжелых бронхоэктазов, включающей 7 роботизированных анатомических резекций легкого [21].

Т. Altokhais и соавт. описали роботизированную миотомию Heller у 6 пациентов с ахалазией пищевода в возрасте от 2 до 12 лет [22]. Несколько случаев атрезии пищевода были успешно исправлены с использованием роботизированной системы da Vinci [23].

Исследование, представленное Р.А. Ferrero и соавт., показало, что роботизированная хирургия пищевода была применена у 18 пациентов, включая 7 удвоений пищевода, 4 атрезии пищевода, 2 эзофагопластики и 5 случаев миотомии Heller. Двум новорожденным (11%) потребовалась конверсия из-за трудностей с манипуляциями в ограниченном пространстве грудной клетки [24].

В своем исследовании Q. Ballouhey и соавт. [14] продемонстрировали данные 11 роботизированных

торакальных операций (атрезия пищевода – 3, киста средостения – 4, диафрагмальная грыжа – 2, пластика пищевода – 1 и миотомия Heller – 1), которые завершились конверсией в открытые операции у 3 пациентов.

Роботизированная хирургия в детской кардиохирургии применяется относительно редко и, в основном, связана с лечением врожденных пороков сердца, таких как закрытие дефекта межпредсердной перегородки и замена клапана. Из-за узких межреберных промежутков, небольшого пространства грудной полости и относительно большого размера роботизированных устройств все прооперированные пациенты являлись детьми старшего возраста. Таким образом, примеры использования роботов у младенцев с аномалиями сердца отсутствуют. В. Опап и соавт. выполнили роботизированные операции у 30 детей в возрасте от 13 до 17 лет в период с 2013 по 2018 гг., включая закрытие дефекта межпредсердной перегородки, частичную реконструкцию аномального впадения легочных вен, аннулопластику трикуспидального клапана и замену митрального клапана [25].

В настоящее время малоинвазивные доступы стали стандартом для лечения многих хирургических вмешательств на пищеводе. В частности, существуют упоминания об использовании RATS для выполнения антирефлюксных операций, эзофагомиотомии и даже сложных процедур, таких как резекция пищевода [26]. Наше исследование, как и некоторые другие, подтверждает технические преимущества торакоскопической робототехники, включая лечение такой аномалии пищевода, как его удвоение. Робот-ассистированные операции на пищеводе достаточно распространены у взрослых пациентов и используются преимущественно для экстирпации пищевода при злокачественных заболеваниях, а также для резекции доброкачественных интрамуральных поражений пищевода [27]. Один из таких примеров включает лейомиому, которая является наиболее распространенной доброкачественной мезенхимальной опухолью пищевода у взрослых [28]. Она локализуется в основном в средней и дистальной трети пищевода, являясь схожей по отношению к кистозной форме УП, наблюдаемой у детей. Стандартное лечение заключается в открытой энуклеации опухоли. При таком заболевании возможно использование минимально инвазивного подхода, но его трудно выполнить с помощью обычной торакоскопии. Было продемонстрировано, что деликатная энуклеация интрамуральной опухоли может быть легко выполнена с помощью робота.

На сегодняшний день существуют только отдельные сообщения о роботизированных операциях на пищеводе у детей [11–14]. Эти серии больных, пролеченных с помощью роботизированной торакоскопической хирургии, подтверждают гипотезу о том, что пищевод является одним из органов, представляющих интерес для роботизированных хирургов. Роботизированные процедуры будут продолжать развиваться как важное дополнение к сложным торакоскопическим процедурам. Исходя из нашего первоначального опыта, мы считаем, что роботизи-

рованный подход имеет некоторые преимущества в сравнении с торакоскопией, касающиеся улучшенной работы в ограниченных анатомических пространствах. Эту оценку еще предстоит подтвердить в будущих клинических испытаниях.

### Заключение

Использование робот-ассистированного торакоскопического хирургического доступа является безопасным и эффективным методом лечения кистозной формы удвоения грудного отдела пищевода. Мы считаем, что в этой клинической ситуации использование RATS дает технические преимущества. Маневренность роботических инструментов значительно облегчает диссекцию кисты, особенно в задней части опухоли на границе со слизистой оболочкой материнского сегмента пищевода, где киста наиболее плотно прилегает к пищеводу и может подвергнуться наибольшему риску разрыва.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.











**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Kozlov Yu.A.  0000-0003-2313-897X  
 Poloyan S.S.  0000-0001-7042-6646  
 Strashinskiy A.S.  0000-0002-1911-4468  
 Sapukhin E.V.  0000-0001-5470-7384  
 Rozhanskiy A.P.  0000-0001-7922-7600  
 Byrgazov A.A.  0000-0002-9195-5480  
 Muravyov S.A.  0000-0003-4731-7526  
 Kovalkov K.A.  0000-0001-6126-4198  
 Kapuller V.M.  0000-0003-0076-5778  
 Narkevich A.N.  0000-0002-1489-5058

### Список литературы

1. Trappey AF, Hirose S. Esophageal duplication and congenital esophageal stenosis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017 Apr; 26 (2): 78–86. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.02.003. PMID: 28550875.
2. Ferrero PA, Blanc T, Binet A, et al. The Potential and the Limitations of Esophageal Robotic Surgery in Children. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2022 Apr; 32 (2): 170–176. DOI: 10.1055/s-0040-1721770. PMID: 33378777.
3. Bissler JJ, Klein RL. Alimentary tract duplications in children: case and literature review. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 1988 Mar; 27 (3): 152–157. DOI: 10.1177/000992288802700308. PMID: 3277762.
4. Gupta R, Kumar A, Agrawal L, et al. Gastrointestinal Duplications: A Decade's Experience. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2023 Mar-Apr; 28 (2): 128–136. DOI: 10.4103/jiaps.jiaps\_108\_22. PMID: 37197242. PMCID: PMC10185025.
5. Schalamon J, Schleef J, Hullwarth ME. Experience with gastro-intestinal duplications in childhood. *Langenbecks Arch. Surg.* 2000 Oct; 385 (6): 402–405. DOI: 10.1007/s004230000170. PMID: 11127525.
6. Neo EL, Watson DI, Bessell JR. Acute ruptured esophageal duplication cyst. *Dis. Esophagus.* 2004; 17 (1): 109–111. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2004.00385.x. PMID: 15209753.
7. Azzie G, Beasley S. Diagnosis and treatment of foregut duplications. *Semin. Pediatr. Surg.* 2003 Feb; 12 (1): 46–54. DOI: 10.1053/spsu.2003.50000. PMID: 12520472.
8. Huang Y, Wang D, Liu X, et al. Communicating esophageal tubular duplication in a newborn infant. *J. Pediatr. Surg.* 2011 Aug; 46 (8): 1655–1657. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.04.060. PMID: 21843739.
9. Bratu I, Laberge JM, Flageole H, Bouchard S. Foregut duplications: is there an advantage to thoracoscopic resection? *J. Pediatr. Surg.* 2005 Jan; 40 (1): 138–141. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.09.025. PMID: 15868574.
10. Hirose S, Clifton MS, Bratton B, et al. Thoracoscopic resection of foregut duplication cysts. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2006 Oct; 16 (5): 526–529. DOI: 10.1089/lap.2006.16.526. PMID: 17004883.
11. Denning NL, Kallis MP, Prince JM. Pediatric Robotic Surgery. *Surg. Clin. North Am.* 2020 Apr; 100 (2): 431–443. DOI: 10.1016/j.suc.2019.12.004. PMID: 32169188.
12. Shen LT, Tou J. Application and prospects of robotic surgery in children: a scoping review. *World J. Pediatr. Surg.* 2022 Oct 31; 5 (4): e000482. DOI: 10.1136/wjps-2022-000482. PMID: 36474741. PMCID: PMC9717356.
13. Mei H, Tang S. Robotic-assisted surgery in the pediatric surgeons' world: Current situation and future perspectives. *Front. Pediatr.* 2023 Feb 14; 11: 1120831. DOI: 10.3389/fped.2023.1120831. PMID: 36865692. PMCID: PMC9971628.
14. Ballouhey Q, Villemagne T, Cros J, et al. Assessment of paediatric thoracic robotic surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015 Mar; 20 (3): 300–303. DOI: 10.1093/icvts/ivu406. PMID: 25476460.
15. Ruurda JP, Hanlo PW, Hennipman A, Broeders IA. Robot-assisted thoracoscopic resection of a benign mediastinal neurogenic tumor: technical note. *Neurosurgery.* 2003 Feb; 52 (2): 462–464; discussion 464. DOI: 10.1227/01.neu.0000044460.17286.11. PMID: 12535381.
16. Meehan JJ, Sandler AD. Robotic resection of mediastinal masses in children. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2008 Feb; 18 (1): 114–119. DOI: 10.1089/lap.2007.0092. PMID: 18266588.
17. Thakre AA, Bailly Y, Sun LW, et al. Is smaller workspace a limitation for robot performance in laparoscopy? *J. Urol.* 2008 Mar; 179 (3): 1138–1142; discussion 1142–1143. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.091. PMID: 18206956.
18. Meehan JJ. Robotic surgery in small children: is there room for this? *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2009 Oct; 19 (5): 707–712. DOI: 10.1089/lap.2008.0178. PMID: 19694560.
19. Toher A, Ayalp K, Grusina-Ujumaza J, Kaba E. Resection of a bronchogenic cyst in the first decade of life with robotic surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014 Aug; 19 (2): 321–323. DOI: 10.1093/icvts/ivu113. PMID: 24748605.
20. Meehan JJ, Sandler A. Robotic repair of a Bochdalek congenital diaphragmatic hernia in a small neonate: robotic advantages and limitations. *J. Pediatr. Surg.* 2007 Oct; 42 (10): 1757–1760. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.06.013. PMID: 17923210.
21. Durand M, Musleh L, Vatta F, et al. Robotic lobectomy in children with severe bronchiectasis: A worthwhile new technology. *J. Pediatr. Surg.* 2021 Sep; 56 (9): 1606–1610. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.11.009. PMID: 33250217.
22. Altokhais T, Mandora H, Al-Qahtani A, Al-Bassam A.

Robot-assisted Heller's myotomy for achalasia in children. *Comput. Assist. Surg. (Abingdon)*. 2016 Dec; 21 (1): 127–131. DOI: 10.1080/24699322.2016.1217352. PMID: 27973949.

23. Li S, Cao G, Zhou R, et al. Feasible techniques in robotic thoracoscopic repair of congenital esophageal atresia: case report and literature review. *Surg. Case Rep.* 2021 Jun 15; 7 (1): 142. DOI: 10.1186/s40792-021-01229-0. PMID: 34150469. PMCID: PMC8205192.

24. Ferrero PA, Blanc T, Binet A, et al. The Potential and the Limitations of Esophageal Robotic Surgery in Children. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2022 Apr; 32 (2): 170–176. DOI: 10.1055/s-0040-1721770. PMID: 33378777.

25. Onan B, Aydin U, Kadirogullari E, et al. Totally Endoscopic Robotic-Assisted Cardiac Surgery in Children.

*Artif. Organs.* 2019 Apr; 43 (4): 342–349. DOI: 10.1111/aor.13357. PMID: 30207600.

26. Fernando HC, Erdem CC, Daly B, Shemin RJ. Robotic assisted thoracic surgery for resection of an esophageal cyst. *Dis. Esophagus.* 2006; 19 (6): 509–511. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00621.x. PMID: 17069597.

27. Horgan S, Berger RA, Elli EF, Espat NJ. Robotic-assisted minimally invasive transhiatal esophagectomy. *Am. Surg.* 2003 Jul; 69 (7): 624–626. PMID: 12889629.

28. Bodner JC, Zitt M, Ott H, et al. Robotic-assisted thoracoscopic surgery (RATS) for benign and malignant esophageal tumors. *Ann. Thorac. Surg.* 2005 Oct; 80 (4): 1202–1206. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.061. PMID: 16181841.

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-124-128  
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-124-128

О.М. Гостева<sup>1</sup>, М.А. Карпенко<sup>2</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>2</sup>, С.А. Стрелкова<sup>2</sup>,  
Б.Б. Доланова<sup>1</sup>, Д.Н. Проценко<sup>1</sup>

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОГО С ВЕЙПИНГОМ И ЭЛЕКТРОННЫМИ СИГАРЕТАМИ, У ПОДРОСТКА С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный медицинский центр «Коммунарка» ДЗМ»,  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва РФ



За последнее десятилетие популярность использования электронных систем доставки никотина возросла как у взрослых, так и у детей и подростков. С ростом количества потребителей увеличивается и количество исследований, описывающих негативное влияние электронных сигарет на органы дыхания, в т.ч. с развитием повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и электронными сигаретами (ПЛАВЭС), которое может протекать одновременно с инфекцией нижних дыхательных путей, что расценивается как вероятное ПЛАВЭС. Клинически присоединение инфекционного агента может проявляться развитием острой дыхательной недостаточности, затрудняя диагностику ПЛАВЭС. В статье представлено клиническое наблюдение подростка с микоплазменной пневмонией и ПЛАВЭС.

**Ключевые слова:** повреждение легких, вейпинг, электронные сигареты, ПЛАВЭС, микоплазменная пневмония.

**Цит.:** О.М. Гостева, М.А. Карпенко, Д.Ю. Овсянников, С.А. Стрелкова, Б.Б. Доланова, Д.Н. Проценко. Трудности диагностики повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и электронными сигаретами, у подростка с микоплазменной пневмонией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2024; 103 (1): 124–128. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-124-128.

О.М. Gosteva<sup>1</sup>, М.А. Karpenko<sup>2</sup>, D.Yu. Ovsyannikov<sup>2</sup>, S.A. Strelkova<sup>2</sup>,  
B.B. Dolanova<sup>1</sup>, D.N. Protchenko<sup>1</sup>

## DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF A LUNG INJURY ASSOCIATED WITH VAPING AND E-CIGARETTES IN AN ADOLESCENT WITH MYCOPLASMA PNEUMONIA

<sup>1</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow Department of Healthcare, Moscow,  
<sup>2</sup>Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Гостева Ольга Михайловна – зав. детским  
инфекционным отделением №2

Тел.: (495) 744-07-03

gosteva.om@yandex.ru

Статья поступила 7.12.23

Принята к печати 29.01.24

### Contact details:

Gosteva Olga Mikhailovna – Head of the Children's  
Infectious Diseases Department № 2

Phone: (495) 744-07-03

gosteva.om@yandex.ru

Received on Dec. 7, 2023

Submitted for publication on Jan. 29, 2024

Electronic nicotine delivery systems' popularity has increased rapidly over the past decade among both adults and children and especially adolescents. With the growing number of consumers, the number of research studies describing the negative effects of e-cigarettes on the respiratory system and the so-called «E-cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury» (EVALI) is growing Worldwide as well. EVALI that occurs simultaneously with a lower respiratory tract infection can be considered as 'probable EVALI.' Addition of an infectious agent can be clinically manifested with the development of acute respiratory failure thus complicating the EVALI diagnosis. This Article represents a clinical case observation of an adolescent patient with mycoplasma pneumonia coupled with EVALI.

**Keywords:** lung damage, vaping, electronic cigarettes, EVALI, mycoplasma pneumonia.

**For citation:** O.M. Gosteva, M.A. Karpenko, D.Yu. Ovsyannikov, S.A. Strelkova, B.B. Dolanova, D.N. Protcenko. Diagnostic peculiarities of a lung injury associated with vaping and e-cigarettes in an adolescent with mycoplasma pneumonia. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (1): 124–128. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-124-128.

В настоящее время отмечается рост популярности использования электронных сигарет среди подростков и детей [1, 2]. Согласно данным ежегодного национального опроса молодежи о табаке, проведенного в 2023 г. Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США), 2,13 млн. студентов, 1,56 млн. учащихся старшей школы и 550 тыс. учащихся средних классов в США используют электронные сигареты. Более четверти молодых курильщиков используют электронную сигарету ежедневно, 9 из 10 человек привержены к парению электронных устройств со вкусовыми добавками [1, 3]. В Европе вейп-продукты впервые стали использовать с 2006 г., в США – с 2007 г., а с 2012 г. стали появляться описания клинических случаев повреждения легких неизвестной этиологии, предположительно связанных с использованием электронных сигарет. К 2019 г. в CDC поступило сообщение о 2172 случаях повреждения легких, в т.ч. у детей и подростков, включая 42 смертельных исхода [4]. На основании этих данных в 2019 г. специалистами Управления здравоохранения штатов Висконсин и Иллинойс (США) было выделено новое специфическое заболевание – повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами (ПЛАВЭС, англ. – electronic cigarettes and e-cigarette/vaping product use associated lung injury) [4]. Наблюдения ПЛАВЭС у пациентов детского возраста опубликованы и в нашей стране [5, 6]. В ряде случаев ПЛАВЭС может быть ассоциировано с пневмонией, в т.ч. микоплазменной.

Согласно первому глобальному проспективному эпиднадзорному исследованию инфекции, вызванной *M. pneumoniae* (англ. – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases study group for mycoplasma and chlamydia infections (ESGMAC)), с апреля 2022 г. по март 2023 г. отмечался устойчивый очень низкий уровень заболеваемости данной инфекцией (0,82%). Однако в некоторых странах (Дания, Швеция, Швейцария, Уэльс, Словения) в период январь–март 2023 г. было отмечено увеличение числа случаев заболевания, что впоследствии потребовало усиления эпиднадзора [7]. По данным ВОЗ, с октября 2023 г. в Китае среди детского населения отмечается всплеск заболеваемости респираторными инфекциями, значительную долю которых составляет микоплазменная инфекция [8]. Рост числа случаев

микоплазменной инфекции отмечается и в нашей стране. Ряд летучих веществ, содержащихся в парах электронных сигарет, нарушают гомеостаз липидов и иммунную защиту организма, делая легкие более восприимчивыми к вирусным и бактериальным инфекциям [5, 9]. В этом отношении не является исключением и микоплазменная инфекция, ее присоединение у пациентов с ПЛАВЭС может приводить к гиперергическому ответу с развитием острой дыхательной недостаточности (ДН) и более выраженными клиническими симптомами, чем при течении инфекции или ПЛАВЭС в отдельности [10, 11].

#### Клиническое наблюдение

Мальчик 17 лет, от П благополучно протекавшей беременности и родов в срок, поступил в детское инфекционное отделение № 2 ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ с жалобами на кровохарканье, затрудненное дыхание, лихорадку. Из анамнеза заболевания известно, что болен в течение 7 суток, заболевание началось с повышения температуры тела до 38,0° С. На 2-й день заболевания присоединились явления ринита и сухой кашель. На 3-й день заболевания кашель усилился, стал приступообразным, изнуряющим, сохранялась фебрильная лихорадка. В амбулаторных условиях получал антипиретики, антибактериальную терапию (цефиксим). На фоне проводимой терапии положительной динамики не отмечалось: на 7-е сутки заболевания (3-и сутки приема цефиксима) сохранялись фебрильная лихорадка, приступообразный кашель, однократно в мокроте отметил появление кровянистых прожилок, присоединились выраженная потливость, чувство нехватки воздуха, в связи с чем бригадой СМП госпитализирован в ММКЦ «Коммунарка».

Состояние при поступлении среднетяжелое за счет катарального и интоксикационного синдромов. При осмотре кожные покровы бледно-розовые, чистые от сыпи. На груди и спине экхимозы после установки банок. ЧДД 20 в мин. SpO<sub>2</sub> 96%. При аускультации в легких выслушивалось жесткое дыхание, проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. Гемодинамически стабилен. АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС 92 в мин. Физиологические отправления в норме. В клиническом анализе крови без патологии. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 357,2 мг/л, при нормальном уровне про-

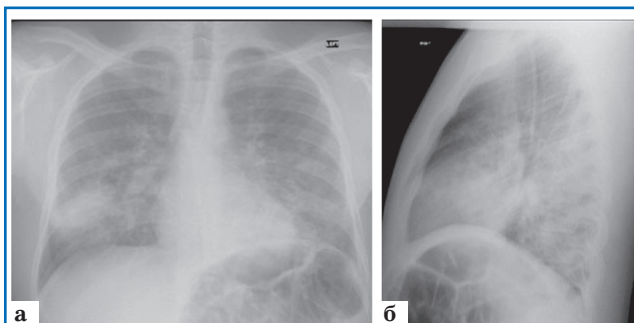


Рис. 1. Результаты рентгенографии органов грудной клетки наблюдаемого пациента в прямой (а) и левой боковой (б) проекциях (описание в тексте).

кальцитонина (0,2 нг/мл). ПЦР назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 отрицательная. Экспресс-тест на грипп отрицательный. По данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлены инфильтративные изменения в нижних отделах обоих легких, более выраженные справа (рис. 1), ребенку установлен диагноз: «внебольничная пневмония», начата антибактериальная терапия линезолидом, цефиксим отменен.

На 2-е сутки госпитализации получены результаты ПЦР-обследования на грипп и респираторные вирусы – отрицательные, ДНК *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* не обнаружена, в носоглотке методом ПЦР выделена ДНК *Mycoplasma pneumoniae*. К терапии добавлен азитромицин 500 мг/сут внутрь.

На фоне проводимой терапии на 3-и сутки отмечалась разнонаправленная клиническая динамика: в течение суток – апирексия с одновременным нарастанием ДН с эпизодами десатурации до 86% и потребностью в дотации кислорода через назальные канюли с возрастанием потребности до 6 л/мин, тахипноэ до 36 дыхательных движений в мин. При аускультации выслушивались мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах сзади симметрично с обеих сторон. Наросли потливость, слабость, ощущение нехватки воздуха, пациент находился в кровати в вынужденном положении (сон в положении сидя), отмечал ухудшение самочувствия при смене положения тела.

В связи с нарастанием ДН проведена компьютерная томография (КТ) ОГК: в легких, во всех долях, более выражено в нижних долях, определялись множественные отдельно расположенные и сливные зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», как перибронхиальной, так и субплевральной локализации, с наличием в толще изменений мелких очагов, в нижней доле левого легкого на фоне зон «матового стекла» отмечались множественные очаги и небольшие участки консолидации, определялась жидкость в левой плевральной полости в небольшом количестве толщиной 7 мм (рис. 2).

С учетом КТ-картины повторно проведена ПЦР назофарингеального мазка на SARS-CoV-2, результаты отрицательные. С учетом тяжести состояния пациента, не коррелирующей с течением микоплазменной инфекции на фоне терапии азитромицином, было проведено дообследование на пневмоцистную инфекцию, легионеллез – отрицательные резуль-

таты. Был уточнен анамнез: мальчик признался в использовании электронных сигарет в течение последних 3 лет. Со слов ребенка, он использует нагревающее устройство с дополнительными ароматизаторами манго, шоколада, вишни, ежедневно, без счета количества затяжек («сизжу, смотрю телевизор и парю без остановки»). Последнее употребление электронной сигареты было в день повышения температуры тела.

Ввиду уточнения анамнеза, была проведена оценка пациента на соответствие диагностическим критериям ПЛАВЭС (см. таблицу), по результатам которой были получены следующие данные: использование электронных сигарет в течение предыдущих 90 дней (регулярное, со слов пациента, в течение последних 3 лет), КТ-паттерны (снижение пневматизации легких, перемежающееся с участками уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации), отрицательный результат ПЦР на грипп и COVID-19, отрицательные тесты на пневмоцистную и легионеллезную инфекцию, отсутствие альтернативного интерстициального заболевания легких, подтвержденная микоплазменная инфекция; диагноз расценен как вероятный ПЛАВЭС. Начата терапия преднизолоном из расчета 50 мг/сут per os с последующей постепенной отменой в течение 3 дней на фоне продолжающейся антибактериальной терапии.

Клинический эффект терапии достигнут на 3-и сутки: полностью купирована ДН, отмечены улучшение самочувствия, регресс потливости, нормализация сна, восстановление аппетита. На 7-е сутки проведена повторная КТ ОГК: в динамике отмечается быстрая, свойственная, согласно литературным данным для ПЛАВЭС [14], но не для пневмонии, положительная динамика в виде практически полного разрешения сливных зон уплотнения по типу «матового стекла» и участков консолидации, сохранялись низкоинтенсивные участки уплотнения по типу «матового стекла» в S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub>, S<sub>8</sub> правого легкого, S<sub>4</sub>, S<sub>6</sub>, S<sub>9</sub>, S<sub>10</sub> левого легкого, мелкие перибронхиальные очаги в верхней, средней нижней долях справа, нижней доле слева (наиболее выраженные в нижней доле слева) (рис. 3). Пациент выписан домой в удов-



Рис. 2. Результаты КТ ОГК наблюдаемого пациента (описание в тексте).

**Диагностические критерии ПЛАВЭС по данным центров по контролю и профилактике заболеваний США [12, 13]**

<b>Подтвержденный случай</b>
Использование электронных сигарет (ЭС) или вейпов в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное)
Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме ОГК (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация)
Исключение легочной инфекции на основании: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отрицательного результата ПЦР на грипп или экспресс-теста;</li> <li>• отрицательного результата исследования респираторной вирусной панели;</li> <li>• отрицательного теста на наличие клинически подозреваемых респираторных инфекций (например, анализ мочи на антиген <i>Legionella spp.</i> и <i>Streptococcus pneumoniae</i>, бактериологический анализ крови, мокроты/жидкости бронхоальвеолярного лаважа);</li> <li>• отрицательного результата тестирования на оппортунистические респираторные инфекции, связанные с ВИЧ (при необходимости)</li> </ul>
Отсутствие альтернативного диагноза
<b>Вероятный случай</b>
Использование ЭС или вейпов в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное)
Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме ОГК (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация)
Инфекция идентифицирована с помощью бактериологического исследования или ПЦР, но консилиум считает, что эта инфекция не является единственной причиной основного повреждения легких, <b>ИЛИ</b> Несоблюдение минимальных критериев исключения легочной инфекции (тестирование не проводилось), и консилиум считает, что инфекция не является единственной причиной основного поражения легких
Отсутствие альтернативного диагноза

летворительном состоянии с рекомендациями исключения использования электронных сигарет.

#### Обсуждение

*M. pneumoniae* в силу своих структурных особенностей является мембранным патогеном. Промежуточное положение между вирусами и бактериями, способность паразитировать на мембране респираторного тракта, возможность саморепликации и персистенции определяют патогенность *M. pneumoniae* для респираторного тракта человека и клиническую картину инфекции, обычно пневмонии со скудной клинической картиной, длительно текущие и не приводящие к развитию ДН (так называемые «пневмонии, переносимые на ногах», англ. «walking pneumonia»). Перекись водорода и супероксид, вырабатываемые *M. pneumoniae*, повреждают эпителий и приводят к воспалению. В последнее десятилетие исследования по изучению патогенности *M. pneumoniae* позволили выделить уникальный для микроорганизмов, специфический CARDS-токсин (англ. community acquired respiratory distress syndrome toxin), который вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и снижает двигательную активность ресничек. Специфика патогенного действия микроорганизма на клетки реснитчатого эпителия определяет соответствующую клиническую картину заболевания, нередко усугубляя течение хронического бронхолегочного заболевания и являясь триггером обострения заболевания [15–18].

Механизмы повреждения легких при ПЛАВЭС на данный момент окончательно не ясны. Очевидным остается факт, что химические вещества, выделяемые при использовании электронных сигарет, как минимум, нарушают первую линию защиты



**Рис. 3. Результаты повторной КТ ОГК наблюдаемого пациента (описание в тексте).**

респираторного тракта – изменяют двигательную активность ресничек и повреждают целостность эпителиального слоя бронхиол и альвеол [5]. Нарушение элиминации цитотоксических веществ ввиду снижения мукоцилиарного индекса приводит к еще большему повреждению тканей легкого. На этом фоне присоединение инфекции может привести к развитию острой ДН. Представленное клиническое наблюдение является первым в нашей практике случаем ассоциации микоплазменной инфекции и ПЛАВЭС. В доступной литературе нам встретилось одно сообщение о случае ПЛАВЭС с одновременным инфицированием *M. pneumoniae*, приведшим к развитию тяжелой ДН [11]. Как и в нашем наблюдении, пациенту потребовалась терапия системными глюкокортикоидами (ГК) в высоких дозах с быстрым

клиническим и рентгенологическим ответом, что не характерно для острого инфекционно-воспалительного поражения легких и может свидетельствовать о гиперергической воспалительной реакции на присоединение вторичной инфекции на фоне ПЛАВЭС.

### Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность настороженности относительно ПЛАВЭС ввиду роста количества потребителей и снижения возраста начала употребления электронных сигарет. Необходимо учитывать, что быстро прогрессирующая ДН у пациента с течением инфекционно-воспалительного процесса в легких с подтвержденным инфекционным агентом на фоне проводимой адекватной антибактериальной терапии может быть маской ПЛАВЭС. Важны подробный сбор анамнеза, проведение КТ-визуализации по показаниям, использование оценочных шкал для верификации диагноза с целью раннего старта терапии ГК, рекомендуемой при ПЛАВЭС.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Gosteva O.M.  0000-0001-9227-2342

Karpenko M.A.  0000-0001-7937-722X

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X

Strelkova S.A.  0009-0006-2747-5921

Dolanova B.B.  0009-0002-4887-018X

Protchenko D.N.  0000-0002-5166-3280

### Список литературы

1. Birdsey J, Cornelius M, Jamal A, et al. Tobacco Product Use Among U.S. Middle and High School Students – National Youth Tobacco Survey, 2023. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep 2023; 72: 1173–1182. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7244a1>.

2. Wang MP, Ho SY, Leung LT, Lam TH. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. JAMA Pediatr. 2016 Jan; 170 (1): 89–91. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3024.

3. Evans-Polce R, Veliz P, Boyd CJ, et al. Trends in E-Cigarette, Cigarette, Cigar, and Smokeless Tobacco Use Among US Adolescent Cohorts, 2014–2018. Am. J. Public Health. 2020 Feb; 110 (2): 163–165. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305421.

4. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report. N. Engl. J. Med. 2020 Mar 5; 382 (10): 903–916. DOI: 10.1056/NEJMoA1911614.

5. Карпенко М.А., Овсянников Д. Ю., Фролов П.А. и др. Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами. Туберкулез и болезни легких. 2022; 100 (4): 52–61. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-52-61>.

6. Хузина Е.А., Фурман Е.Г. Повреждение легких, ассоциированное с использованием электронных сигарет и вейпингом, у детей и подростков. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (5): 116–123. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-116-123.

7. Sauter P, Beeton M, Pereyre M, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions. The Lancet Microbe. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00344-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00344-0).

8. World Health Organization (23 November 2023). Disease Outbreak News; Upsurge of respiratory illnesses among children in northern China. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON494>.

9. Alexander LEC, Bellinghausen AL, Eakin MN. What are the mechanisms underlying vaping-induced lung injury? J.

Clin. Invest. 2020 Jun 1; 130 (6): 2754–2756. DOI: 10.1172/JCI138644.

10. Hickman E, Herrera CA, Jaspers I. Common e-cigarette flavoring chemicals impair neutrophil phagocytosis and oxidative burst. Chem. Res. Toxicol. 2019; 32 (6): 982–985. <http://doi:10.1021/acs.chemrestox.9b00171>.

11. Choudhry H, Duplan P. Vaping-Induced Lung Injury With Superimposed *Mycoplasma Pneumonia* Leading to Acute Respiratory Failure. Cureus. 2022 Jul 11; 14 (7): e26755. DOI: 10.7759/cureus.26755.

12. Schier JG, Meiman JG, Layden J, et al. Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use – Interim Guidance. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 2019 Sep 13; 68 (36): 787–790. DOI: 10.15585/mmwr.mm6836e2.

13. Zulfiqar H, Sankari A, Rahman O. Vaping-Associated Pulmonary Injury. 2023 Jun 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32809491.

14. He T, Oks M, Esposito M, et al. «Tree-in-Bloom»: Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. Ann. Am. Thorac Soc. 2017 Mar; 14 (3): 468–470. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-974LE. PMID: 28248584.

15. Kannan TR, Coalson JJ, Cagle M, et al. Synthesis and distribution of CARDS toxin during *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. J. Infect. Dis. 2011 Nov 15; 204 (10): 1596–604. DOI: 10.1093/infdis/jir557.

16. Lanao AE, Chakraborty RK, Pearson-Shaver AL. *Mycoplasma Infections*. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30725612.

17. Kooragayalu S, El-Zarif S, Jariwala S. Vaping Associated Pulmonary Injury (VAPI) with superimposed *Mycoplasma pneumoniae* infection. Respir. Med. Case Rep. 2020 Jan 8; 29: 100997. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.100997.

18. Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни: учебник для студентов высших учебных заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2009: 285–294. ISBN 978-5-7695-5747-7.

С.В. Папизж<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2,3</sup>, А.Н. Цыгин<sup>4</sup>, Э.К. Петросян<sup>5</sup>, С.В. Боченков<sup>1</sup>,  
А.Е. Лаврова<sup>6</sup>, Т.М. Первунина<sup>7,8</sup>, Е.В. Ракицкая<sup>9</sup>, К.С. Куликова<sup>5,10,11</sup>

## ИТОГИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С Х-СЦЕПЛЕННЫМ ДОМИНАНТНЫМ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИМ РАХИТОМ» ОТ 22 ДЕКАБРЯ 2023 г., г. МОСКВА

<sup>1</sup>ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург,  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, <sup>4</sup>ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва,  
<sup>5</sup>Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва,  
<sup>6</sup>Институт педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, г. Нижний Новгород,  
<sup>7</sup>Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург,  
<sup>8</sup>Медицинский институт ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
г. Санкт-Петербург, <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет МЗ РФ,  
г. Хабаровск, <sup>10</sup>ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ  
РФ, г. Москва, <sup>11</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, РФ



*Цит.: С.В. Папизж, В.М. Кенис, А.Н. Цыгин, Э.К. Петросян, С.В. Боченков, А.Е. Лаврова,  
Т.М. Первунина, Е.В. Ракицкая, К.С. Куликова. Итоги совета экспертов «Современные под-  
ходы к диагностике и лечению детей с Х-сцепленным доминантным гипофосфатемическим  
рахитом» от 22 декабря 2023 г., г. Москва. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2):  
129–136. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-129-136.*

S.V. Papizh<sup>1</sup>, V.M. Kenis<sup>2,3</sup>, A.N. Tsygin<sup>4</sup>, E.K. Petrosyan<sup>5</sup>, S.V. Bochenkov<sup>1</sup>,  
A.E. Lavrova<sup>6</sup>, T.M. Pervunina<sup>7,8</sup>, E.V. Rakitskaya<sup>9</sup>, K.S. Kulikova<sup>5,10,11</sup>

## RESOLUTION BY THE EXPERT COUNCIL: «MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS» DATED DEC. 22, 2023. MOSCOW, RUSSIA

<sup>1</sup>Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yuri Veltischev  
with the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,  
<sup>2</sup>G.I. Turner Research Institute of Pediatric Orthopaedics, Pushkin, Pushkinsky District, Saint Petersburg,  
<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg,  
<sup>4</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, <sup>5</sup>Russian Children's Clinical Hospital  
with the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia,  
Moscow, <sup>6</sup>School of Pediatrics with the University Clinic of the Privolzhsky Research Medical University  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, <sup>7</sup>Institute of Perinatology and  
Pediatrics with the V.A. Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia,  
Saint Petersburg, <sup>8</sup>School of Medicine with the Saint Petersburg State University, Saint Petersburg,  
<sup>9</sup>Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Khabarovsk Krai, <sup>10</sup>Endocrinology Research Centre  
of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, <sup>11</sup>Academician N.P. Bochkov Research Centre of Medical  
Genetics (RCMG) of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Куликова Кристина Сергеевна – к.м.н.,

врач-детский эндокринолог

Тел.: +7 (925) 342-84-97

E-mail: kristinakulikova87@gmail.com

Статья поступила 29.02.24

Принята к печати 29.03.24

### Contact details:

Kulikova Kristina Sergeevna – Candidate  
of Medical Sciences, Pediatric Endocrinologist

Phone: +7 (925) 342-84-97

E-mail: kristinakulikova87@gmail.com

Received on Feb. 29, 2024

Submitted for publication on Mar. 29, 2024

Цель Совета экспертов – обсуждение современных подходов к диагностике и лечению детей с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом (Х-ГФР), включая применение патогенетической терапии буросумабом.

#### **Задачи:**

1. Разработать оптимальный подход к диагностике Х-ГФР на основе современных международных рекомендаций по ведению данной группы пациентов;

2. Определить оптимальные критерии выбора патогенетической терапии буросумабом у пациентов с установленным диагнозом Х-ГФР;

3. Разработать алгоритм оценки эффективности проводимой патогенетической терапии буросумабом у пациентов с Х-ГФР.

22 декабря 2023 г. состоялось заседание Совета Экспертов, посвященное вопросам диагностики и лечения пациентов с Х-ГФР в России.

Гипофосфатемический рахит (ГФР), ранее известный как фосфат-диабет или витамин-D-резистентный рахит, – это генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушением минерализации костной ткани и другими полиорганными осложнениями вследствие повышенного выведения фосфора с мочой [1–3].

Наиболее распространенной наследственной формой ГФР является X-сцепленный доминантный ГФР (Х-ГФР), ассоциированный с мутациями в гене *PHEX*. Дефекты гена *PHEX* являются причиной гиперпродукции фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) в организме, который в свою очередь нарушает процесс реабсорбции фосфатов в почечных канальцах и снижает синтез кальцитриола, в совокупности эти процессы приводят к развитию гиперфосфатурии и гипофосфатемии. Х-ГФР – это хроническое прогрессирующее мультисистемное заболевание, для которого характерна ранняя манифестация (в возрасте 1–2 лет). Наиболее яркими клиническими проявлениями Х-ГФР являются рахитические деформации скелета, задержка роста после 1 года, нарушение походки, мышечная гипотония, боли в суставах и костях, зубочелюстные абсцессы, во взрослом возрасте – низкорослость, хронический болевой синдром, псевдопереломы, тугоподвижность суставов и др. [1–3].

Распространенность Х-ГФР, по данным европейских авторов, оценивается как 1:20 000 [2–5]. Оценка предварительного расчета на основе этих и демографических данных показывает,

что ежегодно в России рождаются около 60 детей с Х-ГФР, а всего в стране данное заболевание имеют около 6000–7000 человек [6].

Вследствие схожести клинической картины различных форм рахита, а также низкой осведомленности врачей о Х-ГФР, в большинстве случаев верный диагноз устанавливается поздно [3], что является основной причиной развития тяжелых осложнений – выраженных деформаций нижних конечностей и низкорослости. Для предупреждения инвалидизации пациента с Х-ГФР ключевое значение имеют ранняя постановка диагноза и выбор адекватной тактики лечения.

#### **Диагностика**

На основании международных клинических рекомендаций следует придерживаться следующего алгоритма обследования пациента с подозрением на Х-ГФР [3]:

– подробное клиническое обследование, включая подтверждение признаков рахита (а именно: рахитические деформации скелета), задержки роста, признаков поражения зубов, а также признаков краниосиностоза и/или повышенного внутричерепного давления;

– рентгенологическая оценка для диагностики и определения тяжести рахита и остеопороза;

– биохимические анализы, включая уровень фосфора в сыворотке крови, кальция, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона, 25(ОН) витамина D и креатинина, а также уровня кальция, фосфора и креатинина в моче (разовая порция) для расчета соотношения максимальной реабсорбции фосфата в почечных канальцах относительно скорости клубочковой фильтрации (мКРФ/СКФ) и соотношения кальция/креатинина в моче [3]. Важно отметить, что концентрация фосфора в крови зависит от возраста и пола (табл. 1). Однако лаборатории не всегда используют возрастные референсные интервалы фосфора, что может способствовать поздней или неправильной постановке диагноза [7]. В рамках дифференциальной диагностики рекомендовано исключить неселективную потерю фосфатов почечными канальцами (предполагающую наличие синдрома Фанкони) путем анализа отклонений от нормы уровней бикарбоната, аминокислот, глюкозы и/или потери мочевой кислоты в моче, а также низкомолекулярной протеинурии. Для синдрома Фанкони характерно сочетание гипофосфатемии с метаболическим ацидозом, гипокалиемией, полиурией, рахитом и задержкой физического развития. Алиментарный рахит и Х-ГФР иногда

**Референсные интервалы фосфора крови у здоровых детей в зависимости от пола и возраста\***  
(адаптировано из Adeli K. et al. [20] для Roche Modular P)

Возраст	Референсные интервалы для девочек, ммоль/л	Референсные интервалы для мальчиков, ммоль/л
0–15 дней	1,82–3,45	1,82–3,45
15 дней–1 год	1,55–2,76	1,55–2,76
1–5 лет	1,39–2,21	1,39–2,21
5–13 лет	1,33–1,94	1,33–1,94
13–16 лет	1,02–1,81	1,14–2,01
16–19 лет	0,95–1,63	0,95–1,63

\*В зависимости от набора реагентов, референсные значения могут отличаться.

сопутствуют друг другу, поэтому у пациентов, у которых изначально имелось подозрение на рахит, вызванный дефицитом витамина D или кальция, следует рассматривать вероятность Х-ГФР, если после применения соответствующей терапии не наблюдается улучшения [3].

Клинический диагноз Х-ГФР рекомендуется подтвердить при помощи молекулярно-генетического исследования гена *PHEX*. Исследование может быть проведено с использованием секвенирования по Сэнгеру или таргетного высокопроизводительного секвенирования (ВПС). Следует помнить, что при секвенировании по Сэнгеру и ВПС не могут быть детектированы протяженные гетерозиготные делеции и дупликации, поэтому для поиска таких изменений показано проведение анализа гена *PHEX* с использованием мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) или хромосомного микроматричного анализа (ХМА) экзонного уровня. При подозрении на интронные мутации может быть проведено полногеномное секвенирование [8]. К редким причинам Х-ГФР относятся постзиготные мутации в гене *PHEX*, которые могут быть детектированы с помощью ВПС с большой глубиной покрытия. Если не было обнаружено патогенных вариантов в гене *PHEX*, рекомендуется рассмотреть другие причины наследственной или приобретенной гипофосфатемии [3] (табл. 2).

### Терапия

В настоящее время для лечения пациентов с Х-ГФР применяются несколько схем: 1) традиционная: пероральные препараты неорганических фосфатов (20–60 мг/кг/сут) в сочетании с активными метаболитами витамина D (альфа-кальцидол 1 мкг/сут или кальцитриол 0,5 мкг/сут); 2) патогенетическая терапия: препарат на основе моноклональных антител к ФРФ23 [3].

Препарат Буросуаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело класса IgG<sub>1</sub>, которое связывается с рецепторами к ФРФ23 и ингибирует его избыточную активность, в результате чего обмен фосфора в организме восстанавливается [3, 9]. В насто-

ящее время препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

Буросуаб имеет регистрационное удостоверение в следующих странах: а) в Европейском Союзе (European Medicines Agency, ЕМА) для лечения Х-ГФР у детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет с рентгенологическими признаками заболевания костей, а также у взрослых; для лечения ФРФ23-связанной гипофосфатемии при опухоль-индуцированной остеомалиции (ОИО), связанной с фосфатурическими мезенхимальными опухолями, которые не могут быть хирургически удалены или локализованы у детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет и у взрослых [10]; б) в Соединенных Штатах Америки (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения Х-ГФР у взрослых и детей в возрасте от 6 месяцев и старше; для лечения ФРФ23-связанной гипофосфатемии при ОИО, связанной с фосфатурическими мезенхимальными опухолями, которые не могут быть хирургически удалены или локализованы у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше [11]; в) в Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) при всех ФРФ23-связанных гипофосфатемических рахитах/остеомалиции [12].

Учитывая, что буросуаб в настоящее время не зарегистрирован на территории Российской Федерации, его назначение пациентам с Х-ГФР осуществляется консилиумом врачей федеральных центров в соответствии с европейской инструкцией: рекомендованная стартовая доза у детей от 1 года и подростков до 17 лет составляет 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в 14 дней, при необходимости коррекции дозы используется расчет с шагом  $\pm 0,4$  мг/кг до максимальной дозы 2 мг/кг (но не более 90 мг); в возрасте старше 18 лет у пациентов с Х-ГФР рекомендованный расчет дозы составляет 1 мг/кг (но не более 90 мг) с интервалом введения 1 раз в 28 дней [10]. В процессе обсуждения было подчеркнуто, что обеспечение пациентов детского возраста с Х-ГФР препаратом буросуаб осуществляется за счет средств Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редки-

Дифференциальная диагностика гипофосфатемии (адаптировано из Florenzano P. et al. [21])

Показатели	Фосфор, кровь	Са, кровь	Са, моча	ПТГ, кровь	25(ОН)D, кровь	1,25(ОН)2D, кровь	мКРФ/СКФ	ФРФ23*, кровь	СКФ
Алиментарные									
Дефицит фосфора или мальабсорбция	↓	↓, N	↑, N	N	N	↑, N	↑	↓, N	N
Дефицит витамина D	↓	↓, N	↓, N	↑	↓	↓, N	↓, N	↓	N
Эндокринные									
Первичный гиперпаратиреоз	↓	↑	↑, N	↑, N	N	↑	↓	↑	N/↓
Нефрогенные									
Синдром Фанкони, цистиноз, болезнь Дента и др.	↓	N	↑, N	N	N	N	↓	↓, N	↓↓↓
Другие приобретенные заболевания									
Опухоль-индуцированная остеомалиция	↓	N	↓, N	↑, N	N	↓, N	↓	↑, N	N
Гипофосфатемический рахит									
ФРФ-23-опосредованный									
Мутации в генах: <i>PHEX</i> , <i>DMP1</i> , <i>FGF23</i> , <i>GNAS</i> , <i>HRAS</i> , <i>FGFR1</i> и др.	↓	N	↓, N	↑, N	N	↓, N	↓	↑	N
ФРФ23-независимый									
ГФР с гиперкальциурией (мутации в гене <i>SLC34A3</i> )	↓	↑, N	↑	↓, N	N	↑	↓	↓, N	N

N – нормальный; ↑ – повышенный; ↑↑↑ – очень высокий; ↓ – низкий.  
\*Исследование ФРФ23 выполняется, если доступно. ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ГФР – гипофосфатемический рахит; Са – кальций; ПТГ – паратгормон; 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол; 1,25(ОН)2D – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол); мКРФ/СКФ – отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ми (орфанными) заболеваниями «Круг Добра» согласно утвержденным Экспертным Советом Фонда критериям [13]:

Дети от 0–6 мес. до 18 лет с генетически подтвержденным диагнозом Х-ГФР (т.е. с наличием мутации в гене *PHEX*) и с наличием одного или нескольких из следующих критериев [13]:

- 1) выраженные рахитические изменения костной ткани (индекс тяжести рахита RSS ≥1,5 баллов);
- 2) непереносимость терапии препаратами фосфора или невозможность увеличения дозы препаратов фосфора;
- 3) наличие гиперкальциурии, нефрокальциноза;
- 4) выраженный болевой синдром или мышечная гипотония.

Советом Экспертов были предложены варианты использования шкал ВАШ (Визуально-Аналоговая Шкала) и WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) с целью объективизации оценки боли у пациентов с Х-ГФР.

По итогам обсуждения экспертами были сформированы следующие рекомендации по выбору одной из схем консервативного лечения пациентов с Х-ГФР и предложены критерии оценки эффективности терапии буросумабом:

1. Основываясь на доказательной базе, международной практике и опыте применения буросумаба в РФ, препарат может применяться в качестве терапии первой или второй (т.е.

после применения фосфатов) линии у пациентов с установленным диагнозом Х-ГФР согласно инструкции по медицинскому применению препарата. При назначении буросумаба в период ожидания поставки препарата показано применение традиционной терапии препаратами фосфорного буфера в расчетной дозе 20–60 мг/кг в сочетании с активными метаболитами витамина D;

2. Решение о назначении терапии буросумабом после достижения пациентом конечного роста (закрытия зон роста) должно приниматься на основании оценки тяжести течения заболевания и риска развития осложнений или наличия у пациента уже имеющихся осложнений заболевания/ранее проводимого лечения;

3. Поддержание непрерывности лечения играет ключевую роль в достижении оптимальных результатов терапии и улучшении качества жизни пациентов с Х-ГФР. С учетом текущих особенностей обеспечения буросумабом пациентов детского возраста с Х-ГФР в РФ в настоящее время требуется осуществлять расчет потребности в препарате на длительный период времени (до 12 месяцев). Таким образом, при оформлении врачебного консилиума для первичного пациента необходимо учитывать, что в первый год терапии буросумабом доза может быть увеличена до 1,6 мг/кг, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания;

4. Для оптимизации расчета годовой потребности флаконов буросумаба и с целью

## Расчет потребности бурсумаба на 12 месяцев в зависимости от веса первичного пациента\*

Вес, кг	Дозировка, мг/кг				Флаконы на год с учетом коррекции		
	0,8	1,2	1,6	2	флаконы 10 мг/мл	флаконы 20 мг/мл	флаконы 30 мг/мл
	доза, мг на одно введение с округлением до ближайших 10 мг [10]						
До 12	10	10	20	20	2	25	0
13–15	10	20	20	30	2	25	0
16–17	10	20	30	30	25	25	0
18	10	20	30	40	2	2	23
19–20	20	20	30	40	0	4	23
21	20	30	30	40	0	2	25
22	20	30	40	40	0	52	0
23–27	20	30	40	50	0	52	0
28	20	30	40	60	0	52	0
29	20	30	50	60	0	25	25
30–31	20	40	50	60	0	29	23
32	30	40	50	60	0	27	25
33–34	30	40	50	70	0	27	25
35–37	30	40	60	70	0	4	48
38–40	30	50	60	80	0	2	50
41–42	30	50	70	80	0	48	27
43	30	50	70	90	0	48	27
44–45	40	50	70	90	0	52	25
46	40	60	70	90	0	50	27
47–53	40	60	80	90	0	27	50
54	40	60	90	90	0	4	73
55–56	40	70	90	90	0	8	71
57–62	50	70	90	90	0	6	73
63–68	50	80	90	90	0	4	75
69–70	60	80	90	90	0	2	77
71–81	60	90	90	90	0	0	79
82–93	70	90	90	90	0	4	77
94–106	80	90	90	90	0	2	79
Выше 107	90	90	90	90	0	0	81

\*Данный расчет применим только для пациентов с Х-ГФР, которым впервые назначается терапия препаратом бурсумаб со стартовой дозировки (поддерживающая доза которых еще не определена) с целью прогнозирования потребности во флаконах на 12 месяцев и для предотвращения перерывов в терапии.

предотвращения перерывов в терапии предлагаем для пациентов, которым впервые назначается терапия бурсумабом, использовать следующую схему расчета дозы препарата на 12 месяцев, с учетом возможного увеличения дозы для достижения нормофосфатемии (в соответствии с инструкцией по применению) и с учетом предполагаемого увеличения веса пациента: стартовая доза 0,8 мг/кг 1 раз в 14 дней, со 2-го месяца терапии доза может быть увеличена до 1,2 мг/кг, с 3-го месяца – до 1,6 мг/кг [10] (табл. 3). Если имеется избышек препарата, возможна его переадресация регламентированным порядком для другого пациента. Вместе с этим в каждом случае врач вправе самостоятельно принимать решение по расчету дозы препарата, исходя из клинической ситуации и собственного опыта, ориентируясь на инструкцию по применению препарата;

5. При наблюдении пациентов с Х-ГФР для оценки их состояния было предложено оценивать адаптированные из международных

рекомендаций [3] показатели, приведенные в табл. 4;

6. На основании международного и локального опыта применения бурсумаба у пациентов с Х-ГФР для оценки эффективности терапии рекомендовано использовать набор клинико-лабораторных и рентгенологических данных, а также их значения, определяющие эффективность проводимой терапии [14] (табл. 5);

7. При коррекции дозы бурсумаба рекомендуется стремиться к достижению нижней границы нормы уровня фосфора в крови с учетом пола и возраста пациента [10];

8. При недостижении пациентом на максимальной расчетной дозе бурсумаба 2 мг/кг (но не более 90 мг) нижней границы нормы фосфора крови для конкретного пола и возраста вывод об эффективности лечения необходимо делать на основании совокупности следующих данных: улучшение общего состояния пациента (увеличение физической активности, снижение выраженности боли), повышение уровня фосфо-

Таблица 4

Сводные данные, используемые для оценки состояния пациентов детского возраста с Х-ГФР, получающих терапию бурсумабом (адаптировано из Haffner D. et al. [3])

Обследование	0–18 лет
Частота визитов пациента к специалисту по месту жительства	1–2 раза в месяц (до достижения оптимальной дозы препарата), далее 1 раз в 1–2 месяца
Рост	До достижения конечного роста: 1 раз в 6 месяцев (но не реже 1 раза в 12 мес.)
Вес	1 раз в 3–6 месяцев
Окружность головы и форма черепа	1 раз в 12 месяцев (0–5 лет)
Оценка тяжести рахита по шкале RSS	Не реже 1 раз в 12 месяцев (при открытых зонах роста)
Уровень фосфора в сыворотке крови (натощак), ммоль/л	1 раз в 14–28 дней (в период подбора оптимальной дозы), далее 1 раз в 2–3 месяца или после коррекции дозы препарата
Активность ЩФ в сыворотке крови, Ед/л	1 раз в 3 месяца
Уровень ПТГ в сыворотке крови, пг/мл	1 раз в 3–6 месяцев
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	1 раз в 3–6 месяцев
Уровень общего кальция в сыворотке крови, ммоль/л	1 раз в 3–6 месяцев
Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови	1 раз в 6–12 месяцев
Максимум канальцевой реабсорбции фосфатов к СКФ (мКРФ/СКФ или TmP/GFR)	1 раз в 3–6 месяцев
Соотношение кальция/креатинин в разовой порции мочи	1 раз в 3–6 месяцев
Скелетно-мышечная функция, 6MWT	1 раз в 12 месяцев (после 5 лет)
Ортопедическое обследование	1 раз в год при наличии значительной деформации ног
Контроль в федеральном центре	1 раз в 12 месяцев

RSS – Rickets Severity Score – шкала оценки тяжести рахита; ЩФ – щелочная фосфатаза; ПТГ – паратгормон; 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол; мКРФ/СКФ – отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации; 6MWT – тест 6-минутной ходьбы.

ра в сыворотке крови в сравнении с исходным значением, снижение или нормализация уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, снижение выраженности рахитических изменений при оценке с использованием Шкалы тяжести рахита (Rickets Severity Score, RSS) [14] (табл. 5);

9. Наряду с уровнем фосфора крови одним из важнейших критериев, на основании которого возможно сделать вывод об эффективности лечения, является оценка рентгенологических проявлений рахита с использованием Шкалы тяжести рахита (Rickets Severity Score, RSS) в период роста пациента (до закрытия зон роста), в связи с чем требуется проведение обучения данной методике и ее широкое внедрение в практику детских врачей [15–17];

10. Учитывая важность получения экспертной оценки состояния пациента, течения заболевания, оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, рекомендовано не реже, чем 1 раз в 12 месяцев проводить обследование пациентов с Х-ГФР в федеральных медицинских учреждениях, обладающих большим опытом ведения данной группы пациентов.

### Заключение

Эксперты сделали вывод о необходимости проведения системного образования врачей,

принимающих участие в наблюдении пациентов с Х-ГФР, а именно проведение Школ по повышению осведомленности о заболевании и информировать лечащих врачей о подходах к мониторингу эффективности проводимой терапии, в т.ч. при помощи Шкалы тяжести рахита (Rickets Severity Score, RSS) [15–17].

Учитывая мультидисциплинарный подход в ведении пациентов с Х-ГФР, международный опыт и появившуюся возможность применения патогенетической терапии в РФ [2, 3, 14, 18, 19], эксперты рекомендовали выработать единый алгоритм диагностики и лечения пациентов с Х-ГФР в виде создания национальных клинических рекомендаций/руководства по ведению пациентов с Х-ГФР.

С целью оценки распространенности заболевания, создания полного портрета пациента с данной патологией и дальнейшего мониторинга эффективности и безопасности различных схем терапии, а также для оценки социально-экономических затрат, требуется создание национального реестра пациентов с Х-ГФР.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

## Критерии оценки эффективности патогенетической терапии бурсумабом при Х-ГФР

Параметры	Критерий эффективности	Частота оценки	Комментарий
Фосфор в сыворотке крови натощак, ммоль/л	Достижение нижней границы нормы для возраста [10] При недостижении на дозе бурсумаба 2 мг/кг (но не более 90 мг) критерием эффективности будет повышение уровня фосфора на 30% от исходного значения [14]	1 раз в 3 мес.	При инициации терапии или коррекции дозы препарата следовать частоте оценки фосфора в сыворотке крови согласно инструкции по применению препарата
Уровень ЩФ натощак, Ед/л	В пределах референсных значений	1 раз в 3 мес.	
Максимум канальцевой реабсорбции фосфатов к СКФ (мКРФ/СКФ или TmP/GFR)	>0,84 ммоль/л [14]	1 раз в 3–6 мес.	Оценить критерий до инициации терапии бурсумабом В случае, если пациенту были назначены препараты фосфора, оценить мКРФ/СКФ через 7 дней после их отмены и до инициации терапии бурсумабом
Скорость роста, см/год	Увеличение в сравнении с предыдущим значением	1 раз в 12 мес.	
Оценка тяжести рахита по шкале RSS	Снижение показателя на 1 балл	1 раз в 12 мес.	Необходимо проводить сравнение с показателем RSS на момент старта терапии бурсумабом или с предыдущим значением

RSS – Rickets Severity Score – шкала оценки тяжести рахита; ЩФ – щелочная фосфатаза; мКРФ/СКФ – отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors' contributions:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Conflict of Interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note:** *Pediatr LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Papizh S.V. 0000-0001-6459-2795

Kenis V.M. 0000-0002-7651-8485

Tsygin A.N. 0000-0001-6301-9313

Petrosyan E.K. 0000-0002-5160-4512

Bochenkov S.V. 0000-0002-7291-5459

Lavrova A.E. 0000-0002-0447-214X

Pervunina T.M. 0000-0002-7514-2260

Rakitskaya E.V. 0000-0001-9750-2610

Kulikova K.S. 0000-0002-0434-9088

## Список литературы

1. Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022 Dec 17; 108 (1): 209–220. DOI: 10.1210/clinem/dgac488.
2. Ariceta Iraola G, Beck-Nielsen S, Boot A, et al. The International X-Linked Hypophosphatemia (XLH) Registry: first interim analysis of baseline demographic, genetic and clinical data. BMC. 2023 Sep. 27; 18 (1): 304. DOI: 10.1186/s13023-023-02882-4.
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. Nature Reviews Nephrology. 2019; 15 (7): 435–455. DOI: 10.1038/s41581-019-0152-5.
4. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2012; 30: 1–9. DOI: 10.1007/s00774-011-0340-2.
5. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019; 14: 1–25. DOI: 10.1186/s13023-019-1014-8.
6. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/197667> (дата обращения 11.01.2024).
7. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-linked hypophosphatemia: a new era in management. Journal of the Endocrine Society. 2020; 4 (12): bvaa151. DOI: 10.1210/jendso/bvaa151.
8. Диагностика и ведение X-сцепленного доминантного гипопосфатемического рахита: учебно-методическое пособие. Куликова К.С., Тюльпаков А.Н., ред. М.: Триумф, 2023: 44. ISBN 978-5-94472-158-7. DOI: 10.29039/978-5-94472-158-7-10-2023.
9. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2019; 393 (10189): 2416–2427. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.
10. Crysivita European Medicines Agency, Summary of product characteristics. URL: <https://www.ema.europa>.

eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\_en.pdf (дата обращения 15.11.2023).

11. US Food & Drug Administration. CRYSVITA (prescribing information). FDA.gov. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761068s0051bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761068s0051bl.pdf) (дата обращения 15.11.2023).

12. PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Crysvita. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000235589.pdf> (дата обращения: 15.11.2023).

13. Сайт Фонда «Круг добра». URL: <https://фондкруг-добра.рф/перечни/> (дата обращения 11.01.2024).

14. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in Belgium. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12: 641543. DOI: 10.3389/fendo.2021.641543.

15. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2000; 46 (3): 132–139. DOI: 10.1093/tropej/46.3.132.

16. RSS Training Tool: An educational tool for learning how to assess patients with X-linked hypophosphatemic (XLH) rickets using the Rickets Severity Score (RSS). URL: <https://www.rsstrainingtool.com/> (дата обращения 18.12.2023).

17. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: utility of the radiographic rickets severity score. *Bone*. 2019; 122: 76–81. DOI: 10.1016/j.bone.2019.02.010.

18. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocrine Journal*. 2015; 62 (9): 811–816. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0275.

19. Linglart A, Bissot-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections*. 2014; 3 (1): R13–R30. DOI: 10.1530/EC-13-0103.

20. Adeli K, Higgins V, Trajcevski K, White-Al Habeeb N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: a CALIPER white paper. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017; 54 (6): 358–413 DOI: 10.1080/10408363.2017.1379945.

21. Florenzano P, Cipriani C, Roszko KL, et al. Approach to patients with hypophosphatemia. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Feb; 8 (2): 163–174. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7.



# ПОДПИСКА

Оформить подписку на журнал:

НА НАШЕМ САЙТЕ  
[pediatriajournal.ru/sign](http://pediatriajournal.ru/sign)



ЧЕРЕЗ АГЕНТСТВО ПОДПИСКИ  
«Урал-Пресс»  
[ural-press.ru/catalog/97209/8954829](http://ural-press.ru/catalog/97209/8954829)

30 лет  
со свежей прессой!

3 лет  
доставки





**11-13 АПРЕЛЯ 2024 Г.**



## **VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ»**

Место проведения:

**г. Москва ул. Саморы Машела д 1, на площадке ФГБУ  
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России**

В ходе конференции будут освещены вопросы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов (ПИД) и аутовоспалительных заболеваний у детей и взрослых, включая вопросы расширенного неонатального скрининга на ПИД, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии.

Ряд докладов будет посвящен неинфекционным проявлениям ПИД, актуальным для различных медицинских специальностей. В данной конференции особое место будет отведено докладам, посвященным достижениям теоретической иммунологии и перспективам их применения в клинической практике.

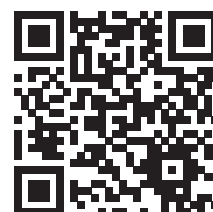
**Подробную информацию по вопросам участия  
в Конференции можно получить здесь:**

Ссылка на регистрацию: **<https://fnkc.online/register/102>**

Электронный адрес: **[pidmeeting2023@gmail.com](mailto:pidmeeting2023@gmail.com)**

Канал в телеграм: **<https://t.me/pidrussia>**

Сайт НАЭПИД: **<https://naepid.ru>**





# ЭЛИДЕЛ

негормональный препарат  
для лечения атопического  
дерматита<sup>\*,1</sup>

*\*Легкой и средней степени тяжести*



ELI-2023-0570 28.11.2023

Лица, представленные на фото, не являются пациентами или врачами.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Элидел, РУ П N014689/01.

ООО «Майлан Фарма» (группа компаний Viatris)  
125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 4,  
эт. 2, БЦ «Алкон». Тел.: + 7 (495) 130-05-50.  
Факс: +7 (495) 130-05-51. E-mail: ru.info@viatris.com

Инструкция по  
медицинскому применению  
лекарственного препарата  
Элидел П N014689/01



# ИММУНО-БИТ

## ЗНАТЬ, чтобы СПАСАТЬ



КАК МИНИМУМ  
**750 000 ЧЕЛОВЕК** В МИРЕ  
СТРАДАЮТ ОТ ПИДС,  
И **90%** ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ  
О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ <sup>1</sup>

1. Abolhassani H., Azizi H. et al. (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Review of Clinical Immunology. 16:7, 717-732. (Аболхассани Х., Азизи Х. и др. (2020) Глобальный систематический обзор регистров первичного иммунодефицита. Эксперт Ревью оф Клиникал Иммуноложди. 16: 7, 717-732.)

ПУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Производитель:  
ООО «АБВ-тест», 143026, Москва г,  
Сколково Инновационного Центра тер,  
Нобеля ул., дом № 7, этаж 2 Часть  
Помещ. 51



По вопросам качества обращаться:  
тел.: +7 (49243) 72-5-20,  
+7 (49243) 72-5-14  
e-mail: generium@generium.ru

# Тигераза®

Дорназа альфа



## Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ<sup>1</sup>
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ<sup>2,3</sup>
- СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ<sup>2,3</sup>

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

**Регистрационный номер:** ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы – 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляций: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многоразового использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas*, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), пирексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии, 6 ампул полимерных – в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Science – USA 1990; 87: 9188-9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188-9192) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813-820). 3. Амелина Е.П. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы //Пульмонология. – 2020. – Т. 29. – №. 6. – С. 695-706.

### Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Генериум»; 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru



# Экспресс-маршрут

rhs Фармстандарт

К выздоровлению



125 + 31,25 мг

250 + 62,5 мг

500 + 125 мг

875 + 125 мг

125 мг

250 мг

500 мг

1000 мг

Антибиотики с улучшенными фармакокинетическими свойствами в форме диспергируемых таблеток<sup>1\*</sup>



Снижен риск **побочных реакций** со стороны ЖКТ <sup>\*1</sup>



Снижен риск **ошибок дозирования** <sup>\*\*1</sup>



**Риска на таблетке** для удобства получения детской дозировки <sup>2,3</sup>



**Два варианта приема** – таблетку проглотить или растворить в воде и выпить <sup>2</sup>



**Приятный фруктовый вкус** <sup>2,3</sup>

Реклама

<sup>\*</sup>По сравнению с другими пероральными формами

<sup>\*\*</sup>По сравнению с пероральными суспензиями

1. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии».

2. Инструкция по медицинскому применению Амоксициллин+Клавулановая кислота Экспресс.

3. Инструкция по медицинскому применению Амоксициллин Экспресс. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.



## ИНТЕРФЕРОН - ОФТАЛЬМО

При вирусных конъюнктивитах

ДАЖЕ ДЛЯ  
САМЫХ МАЛЕНЬКИХ!



### Тройное действие:



**Противовирусное**



**Иммуномодулирующее**



**Антигистаминное**



**Способ применения:** по 1-2 капли до 8 раз в день

По мере купирования воспалительного процесса число закапываний уменьшают до 2-3 раз в день\*

\*ИМП препарата Интерферон-Офталмо

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# ПИКАМИЛОН®

phs Фармстандарт

ПРИ РАССТРОЙСТВАХ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ<sup>1</sup>



НООТРОПНЫЙ



ВЕГЕТОТРОПНЫЙ



АНТИОКСИДАНТНЫЙ

01

## УВЕЛИЧИВАЕТ

функциональную емкость мочевого пузыря и сокращает эпизоды недержания мочи при синдроме гиперактивности<sup>2</sup>

03

## УЛУЧШАЕТ

адаптационную и резервуарную функции детрузора (способность к накоплению и удержанию мочи)<sup>3</sup>

02

## СПОСОБСТВУЕТ

увеличению порога чувствительности и рефлекторной возбудимости мочевого пузыря при нейрогенной дисфункции мочеиспускания<sup>3</sup>

04

## ОКАЗЫВАЕТ

положительное влияние на уродинамику нижних мочевых путей как на центральном, так и на периферическом уровнях<sup>3-6</sup>



В комплекте мерная ложка для удобства дозирования

<sup>1</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Пикамилон

<sup>2</sup>Применение метаболитических препаратов в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем, И.С. Белоусова, В.С. Сухоруков, Вопросы современной педиатрии, 2005 г.; 4 (6)

<sup>3</sup>Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, О.И. Маслова, С.А. Борисова, С.В. Артюхина, С.Н. Зоркин, Лечащий врач, №01, 2011 г.

<sup>4</sup>Результаты применения пикамилона в терапии недержания мочи у детей, Д.В. Марушкин, В.И. Петров, А.В.Папаян. Материалы Российской конференции «Пикамилон — в лечебной практике». М., 1994 г.

<sup>5</sup>Ночное недержание мочи у детей, А.В. Папаян, Д. В. Марушкин, уч. пособие, г. Волгоград, 1996 г.

<sup>6</sup>Расстройства мочеиспускания у детей, В.М. Трошкин, Т. М. Радаева, С.А. Куркина, уч. пособие, г.Нижний Новгород, 2000 г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# АЭРОЗОЛЬ МИТРАСЕПТИН-ПРО®

Фармстандарт

**ПРОДВИНУТОЕ<sup>1</sup> РЕШЕНИЕ  
ПРОТИВ ВИРУСОВ И БАКТЕРИЙ**

**ТРОЙНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ<sup>2</sup>**



ПРИМЕНЯЕТСЯ С **3-Х ЛЕТ** ДЛЯ ОРОШЕНИЯ ГОРЛА\*<sup>2</sup>

ПРИМЕНЯЕТСЯ С **0 ЛЕТ** – НАРУЖНО\*<sup>2</sup>

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ: ТОНЗИЛЛИТОВ, ЛАРИНГИТОВ, ФАРИНГИТОВ<sup>2</sup>



ОРОШАЕТ ГОРЛО БЛАГОДАРЯ ШИРОКОМУ УГЛУ РАСПЫЛЕНИЯ



УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКА ПРИ СОВМЕСТИМ ПРИМЕНЕНИИ<sup>2,3</sup>



ЭКОНОМИЧНО РАСХОДУЕТСЯ БЛАГОДАРЯ МЕЛКОДИСПЕРСНОМУ РАСПЫЛЕНИЮ<sup>2,4</sup>



НЕ ИМЕЕТ ВКУСА И ЗАПАХА



ПРЕДСТАВЛЕН В ГЕРМЕТИЧНОМ ФЛАКОНЕ

На правах рекламы

\*Не рекомендуется применение для орошения горла детям до 3 лет ввиду риска развития реактивного ларингоспазма. 1. Митрасептин-ПРО – первый и единственный препарат на основе бензилдиметил-миристоиламино пропиламмония в форме аэрозоля (по данным ГРПС на 26.04.2023 г. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>). 2. Инструкция по медицинскому применению Митрасептин-ПРО. 3. Ali Osmanov, Zara Farooq, Malcolm D Richardson, David W Denning, The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity, FEMS Microbiology Reviews, Volume 44, Issue 4, July 2020, Pages 399–417. 4. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.4.1.0002.15 Аэрозоли и спреи.

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией  
Информация предназначена для специалистов здравоохранения